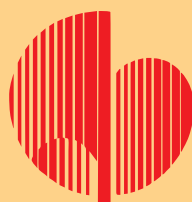


Кардиологический Вестник

БЮЛЛЕТЕНЬ РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОГО КОМПЛЕКСА



Том V (XVII)

№ 1

2010

65 лет!

Российский кардиологический научно-производственный комплекс

Кардиологический Вестник

БЮЛЛЕТЕНЬ РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОГО КОМПЛЕКСА

Основан в 1978 году как БЮЛЛЕТЕНЬ ВКНЦ АМН СССР

• Возобновлен в 2006 году •

65 ЛЕТ

РОССИЙСКОМУ КАРДИОЛОГИЧЕСКОМУ
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОМУ КОМПЛЕКСУ

1945 год – Институт экспериментальной и клинической терапии

1967 год – Институт кардиологии им.А.Л.Мясникова

1975 год – Всесоюзный кардиологический научный центр (ВКНЦ) АМН СССР

1992 год – Российский научно-производственный комплекс (РК НПК)

№ 1

Том V (XVII)

2010

Редакционная коллегия:

Главный редактор Е.И.Чазов

Ф.Т.Агеев, Р.С.Акчурин, С.А.Бойцов (заместитель главного редактора), С.П.Голицын,
О.М.Елисеев (ответственный секретарь), В.И.Капелько, Ю.А.Карпов, В.В.Кухарчук,
В.З.Ланкин, С.Н.Наконечников (ответственный секретарь), А.Н.Рогоза,
Л.В.Розенштраух, М.Я.Руда, В.Е.Синицын, В.Н.Смирнов, И.Е.Чазова

Содержание

Передовая статья

И.Е.Чазова, Л.Г.Ратова.

Гипертоническая болезнь: от А.Л.Мясникова до наших дней

Лекции

В.В.Кухарчук, Э.М.Тарарак

Атеросклероз: от А.Л.Мясникова до наших дней

Е.Б.Майков, С.Ф.Соколов, С.П.Голыцын, И.Н.Брегвадзе, Е.С.Быкова, Ю.А.Юричева, Л.В.Розенштраух, Е.И.Чазов

Отечественные антиаритмические препараты III класса: от эксперимента до клиники

С.Н.Терещенко, А.А.Скворцов, О.Ю.Нарусов, В.В.Герасимова, С.А.Габрусенко, С.Н.Насонова, А.А.Сычев, Ю.Ф.Осмоловская, Т.В.Горюнова, Е.А.Белявский, Б.Х.Ризванова, Е.Н.Константинова, И.В.Жиров

Результаты изучения проблемы «Заболевания миокарда и сердечная недостаточность» в Институте клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова

Ф.Т.Агеев, И.Ф.Патрушева, А.Е.Кузмина, Ю.Г.Матчин, С.А.Шальнова, А.Н.Бритов, Е.В.Кокурина, А.М.Калинина

История амбулаторно-поликлинических, диспансерных и популяционных исследований: от первичной профилактики до замещающих стационар технологий

Р.С.Акчури, В.П.Васильев, Д.М.Галютдинов, С.В.Королев, М.Г.Лепилин, С.А.Партигулов, А.А.Ширяев

Современная хирургия коронарных артерий

А.П.Савченко, Б.А.Руденко, О.В.Черкавская

Эндоваскулярные технологии в лечении ишемической болезни сердца: накопленный опыт и перспективы развития

Г.В.Рябыкина, Т.А.Сахнова, А.В.Соболев

Развитие методов исследования электрического поля сердца в Отделе новых методов диагностики

В.Б.Сергиенко, Л.Е.Самойленко

Кардиоцентр в становлении отечественной ядерной кардиологии

С.К.Терновой, М.А.Шария

Становление и развитие томографии в Российском кардиологическом научно-производственном комплексе

Оригинальные статьи

И.Е.Чазова, Ю.А.Карпов, А.В.Вигдорчик, А.Ю.Зазулина от лица исследовательской группы*

Эффективность и безопасность комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики: первые результаты российского наблюдательного исследования ЭКСТРА

Вопросы организации кардиологической помощи

С.А.Бойцов, П.Я.Довгалецкий, В.И.Гриднев, Е.В.Ощепкова, В.А.Дмитриев

Сравнительный анализ данных российского и зарубежных регистров острого коронарного синдрома

Юбилейные даты

Календарь юбилейных дат истории кардиологии

Календарь проведения научных мероприятий

Contents

Editorial

- 5** **I.E. Chazova, L.G. Ratova**
Arterial hypertension: from A.L. Myasnikov to our days

Lectures

- 12** **V.V. Kukharchuk, E.M. Tararak**
Atherosclerosis: From A.L. Myasnikov to our days
- 21** **E.B. Maikov, S.F. Sokolov, S.P. Golitsyn, I.N. Bregvadze, E.S. Bykova, Yu.A. Yuricheva, L.V. Rozenshtaukh, E.I. Chazov**
Russian class III antiarrhythmics: from experiment to clinic
- 33** **S.N. Tereshchenko, A.A. Skvortsov, O.Yu. Narusov, V.V. Gerasimova, S.A. Gabrusenko, S.N. Nasonova, A.A. Sychev, Yu.F. Osmolovskaya, T.V. Goryunova, E.A. Belyavsky, B.Kh. Rizvanova, E.N. Konstantinova, I.V. Zhirova**
Results of studying the area "Myocardial diseases and heart failure" at the A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology
- 38** **F.T. Ageyev, I.F. Patrusheva, A.E. Kuzmina, Yu.G. Matchin, S.A. Shalnova, A.N. Britov, E.V. Kokurina, A.M. Kalinina**
The history of outpatient, dispensary, and population-based studies: from primary prevention to hospital replacement technologies
- 45** **R.S. Akchurin, V.P. Vasilyev, D.M. Galyautdinov, S.V. Korolev, M.G. Lepilin, S.A. Partigulov, A.A. Shiryayev**
Modern coronary surgery
- 49** **A.P. Savchenko, B.A. Rudenko, O.V. Cherkavskaya**
Endovascular technologies in the treatment of coronary heart disease: accumulated experience and perspectives for development
- 56** **G.V. Ryabykina, T.A. Sakhnova, A.V. Sobolev**
Development of cardiac electrical field studies at the Department of New Diagnostic Methods
- 62** **V.B. Sergiyenko, L.E. Samoilenko**
The Cardiology Center in the establishment of Russian nuclear cardiology
- 66** **S.K. Ternovoy, M.A. Sharia**
The establishment and development of tomography in the Russian Cardiology Research-and-Production Complex

Original articles

- 72** **I.E. Chazova, Y.A. Karpov, A.V. Vighdorcbik, A.Yu. Zazulina on behalf of research group**
Efficacy and safety of amlodipine and valsartan combination in treatment of arterial hypertension in real life practice: first results of the Russian observational study EXTRA

Problems in the Organization of Cardiologic Care

- 82** **S.A. Boitsov, P.Ya. Dougalevsky, V.I. Gridnev, E.V. Oshepkova, V.A. Dmitriyev**
Comparative analysis of the data of Russian and foreign acute coronary syndrome registries

Anniversaries

- 86** **Calendar of anniversaries of the history of cardiology**

- 87** **Calendar of Scientific Measures**

И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова

Гипертоническая болезнь: от А.Л.Мясникова до наших дней

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова, Москва

Аннотация

Статья посвящена истории развития современных понятий о гипертонической болезни. Выдвинутая в 1922 г. Г.Ф.Лангом гипотеза о нейрогенном генезе артериальной гипертензии была развита его учеником А.Л.Мясниковым в учении о гипертонической болезни, получившей за рубежом название «эссенциальная гипертензия».

Подчеркивается большое значение вклада А.Л.Мясникова в развитие исследований по изучению проблемы артериальной гипертензии, проводившихся в Институте терапии и продолжающихся теперь в Российском научно-производственном комплексе.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, антигипертензивная терапия.

I.E. Chazova, L.G. Ratova

Arterial hypertension: from A.L. Myasnikov to our days

A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Moscow

Annotation

The paper is devoted to the history of the current notions of hypertensive disease. The hypothesis of the neurogenic origin of arterial hypertension, advanced by G.F. Lang in 1922, was developed by his pupil A.L. Myasnikov in his teaching of arterial hypertension that is called essential hypertension in foreign countries.

It is emphasized that A.L. Myasnikov made a great contribution to the development of arterial hypertension studies that have been conducted at the Institute of Therapy and are being continued at the Russian Research-and-Production Complex.

Keywords: arterial hypertension, antihypertensive therapy.

Сведения об авторах:

Чазова Ирина Евгеньевна – проф., руководитель Отдела системных гипертензий,

тел.: (499) 149-03-21

Ратова Людмила Геннадьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. Отдела системных гипертензий ФГУ РК НИК Росмедтехнологий (lratova@mail.ru)

Учение о гипертонической болезни (ГБ) связано с именами великих русских клиницистов. Открытие Н.С.Коротковым в 1905 г. неинвазивного аускультативного метода измерения артериального давления (АД) впоследствии позволило проводить широкомасштабные исследования, а затем выделить артериальную гипертензию (АГ) в самостоятельную нозологическую форму. Уже в 1922 г. Г.Ф.Ланг выдвинул гипотезу о роли нейрогенных факторов в патогенезе ГБ. Он первым разделил АГ на ГБ и симптоматические АГ, патогенез которых обусловлен другими заболеваниями. А.Л.Мясников продолжил всестороннее изучение проблемы ГБ. Итогом его исследований стало формирование системного подхода к диагностике и лечению ГБ, который мы используем и в настоящее время. Первым этапом этих исследований было создание нормативов АД. В 1949–1954 гг. по инициативе А.Л.Мясникова группа его сотрудников во главе с З.М.Вольнским провела измерение АД по единой методике у 109 000 жителей Ленинграда в возрасте от первого дня рождения до 94 лет. Материалы этого исследования были обработаны математиками университета и врачами. «На основании обширного фактического материала было принято считать нормальным максимальное давление от 100 до 130 мм рт. ст., минимальным – от 60 до 85 мм рт. ст.» [1]. В итоге А.Л.Мясниковым были предложены нормативы АД в зависимости от возраста и формула для определения «идеальной» величины АД (табл. 1). Сначала рекомендованные возрастные нормативы АД использовали врачи клиники Инсти-

тута терапии АМН СССР при обследовании пациентов и профилактических осмотрах здоровых лиц. Немного позже они были представлены только что образованной экспертной комиссии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и после тщательной проверки утверждены ею для широкого использования в практике врачами. С тех пор прошло много лет, но в классификации уровней АД у лиц старше 18 лет, используемой в настоящее время, верхняя граница нормального АД практически не отличается от норматива, предложенного А.Л.Мясниковым (табл. 2).

Продолжая исследовательскую работу, А.Л.Мясников углубленно описал патогенез и клинические проявления ГБ, заложил основу принципов ее лечения, предложил использование немедикаментозного лечения лиц молодого возраста с начальными стадиями ГБ и рекомендации по применению существовавших тогда гипотензивных (антигипертензивных) препаратов. «Особое значение имеет достаточность сна. Больные гипертонической болезнью должны спать дольше, нежели здоровые, т.е. примерно 8–9 ч ночью и 1–2 ч днем. Опыт показывает, что в первых стадиях гипертонической болезни уже одно улучшение и удлинение сна ослабляют и даже прекращают на более или менее долгий срок болезненный процесс», – писал А.Л.Мясников в своей монографии «Гипертоническая болезнь» в 1954 г. [1].

Понимание причин возникновения и развития ГБ существенно углубилось и расширилось благодаря фундаментальным исследованиям, проводившимся

Таблица 1. Нормативы АД у здоровых лиц (мм рт. ст.)

Возраст, лет	Пределы колебаний систолического АД	Пределы колебаний диастолического АД
18–44	95–134	55–84
45–49	95–139	60–89
50–94	95–144	65–94
Формула идеального АД	102 + (0,6 x возраст, лет)	63 + (0,4 x возраст, лет)

Таблица 2. Классификация уровня АД (мм рт. ст.)

Категории АД	Сист. АД	Диаст. АД	
Оптимальное	<120	и	<80
Нормальное	120–129	и/или	80–84
Высокое нормальное	130–139	и/или	85–89
АГ			
I степени	140–159	и/или	90–99
II степени	160–179	и/или	100–109
III степени	180	и/или	110
Изолированная систолическая АГ*	140	и	<90

*Должна классифицироваться на I–III степень согласно уровню систолического АД.

под руководством А.Л.Мясникова. Признание ведущей роли нарушений в сфере высшей нервной деятельности как причины повышения АД помогло понять патогенез ГБ. Общий прессорный эффект при ГБ, указывал А.Л.Мясников, осуществляется через симпатическую нервную систему, т.е. АГ возникает из-за усиления прессорных импульсов, проводящихся симпатическими нервами от центра к периферии. Он также отмечал важность наследственных, эндокринных, гуморальных и почечных факторов в патогенезе ГБ. «Возможности передачи наследственных влияний – через нервную систему и через обмен веществ – заслуживают серьезного внимания для расшифровки сущности наследственного предрасположения при ГБ. Конечно, никакого «гена» АГ нет и не может быть. Передается потомству не ГБ как таковая, а особенность человеческого организма, способствующие ее развитию» [1]. Сейчас выявлены отдельные генетически обусловленные варианты АГ, но больных с такими вариантами болезни немного. В работах А.Л.Мясникова впервые была обоснована концепция ведущего значения высших отделов нервной системы в регуляции АД и развитии ГБ. «К ГБ должен приводить особый тип невроза, не укладывающийся в картину неврастения, истерии, циклотимии и т.п. Можно думать, что с самого начала ГБ, как невроз, имеет в своей основе специальные нарушения, наиболее рано и наиболее резко касающиеся нервно-сосудистого прибора», – писал Александр Леонидович. Этот невроз возникает в ответ на нервно-психическое и эмоциональное перенапряжение (стресс), связанное с условиями труда (напряженная работа в шумных цехах, работа в ночное время) и быта человека. Длительное психическое перенапряжение, конфликтные ситуации, стрессовые воздействия приводят к расстройству высшей нервной деятельности и дезадаптации высших вегетативных прессорных центров, повышение возбудимости которых служит причиной генерализованного повышения АД. Поэтому ГБ чаще встречается в крупных городах с их шумной и торопливой жизнью и значительно реже выявляется в сельской местности, отмечал А.Л.Мясников. И сейчас актуальна проблема индуцированной стрессом АГ. В настоящее время чрезмерные нервно-психические нагрузки стали обыч-

ными для большинства трудоспособного населения, что привело к широкому распространению и «омоложению» индуцированной стрессом АГ. К ней относятся гипертония на рабочем месте и гипертония «белого халата». При гипертонии на рабочем месте существует связь повышения АД с высокой психоментальной нагрузкой и выявляются более высокие уровни АД в рабочее время по сравнению с его уровнями в периоды отдыха и выходные дни. Основные причины развития такой АГ – сочетание высоких требований, предъявляемых к работнику, и ограничение его свободы в принятии решений. Диагностировать АГ на рабочем месте можно методом суточного мониторирования АД (СМАД). Исследование СМАД проводится дважды – в рабочий и выходной дни. АД в рабочий день индуцированной стрессом АГ выше, чем в выходной, на 6/3 мм рт. ст. Либо СМАД проводят только в рабочий день, и различие между средними уровнями АД в рабочее и свободное время составляет более 7/5 мм рт. ст. Возможно применение самоконтроля АД (СКАД) для диагностики индуцированной стрессом АГ, однако нормативы для применения этой методики пока не разработаны. Изучение взаимосвязи стресса и АГ доказало, что нейрогенные положения трудов А.Л.Мясникова выдержали испытание временем.

За прошедшие годы пересмотрена роль нервной системы в долговременной регуляции АД и прогрессировании тяжести осложнений АГ и доказано увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти от них у лиц с повышенно-вариабельностью АД. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в СССР в 60–80-х годах XX века была значительно меньше, чем в 90-х годах. Первый пик смертности от ССЗ пришелся на период перестройки и распада СССР, когда была утрачена отлично работавшая система помощи больным с ССЗ, резко изменился стиль жизни, появились явное экономическое расслоение общества и безработица, у многих произошла потеря ориентиров и целей в жизни. В это же время ГБ по распространенности выдвинулась на 1-е место среди ССЗ. После некоторого улучшения ситуации в 1995–1997 гг. новый пик увеличения смертности от ССЗ возник после тяжело пережитого дефолта 1998 г. В результате проблема борьбы с ССЗ выросла за медицинские рамки и стала проблемой государственного масштаба.

В последние годы начала воссоздаваться система кардиологической помощи населению. В 2001 г. была принята Федеральная целевая программа «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации на 2002–2008 гг.». Ее основная цель – обеспечить разработку и реализацию организационных, финансовых, научно-технических и правовых мер, позволяющих улучшить эпидемиологическую ситуацию по АГ и ее осложнениям. Эта программа продолжает реализовываться и сегодня в рамках приоритетного национального проекта «Здоровье».

Глубокое изучение патогенеза и клинических особенностей течения ГБ позволило А.Л.Мясникову детализировать предложенную Г.Ф.Лангом классификацию этого заболевания, что имело важное значение для разработки методов его лечения и профилактики. А.Л.Мясников выделил три стадии заболевания, каждая из которых делится на две фазы. **I стадия ГБ:** фаза А – латентная или предгипертоническая, относится к самому началу болезни, АД в обычных условиях нормальное; фаза Б – переходящая (транзитная), АД повышается лишь на некоторое время; при этом отсутствуют какие-либо другие признаки болезни. **II стадия ГБ:** фаза А – неустойчивая (лабильная), отмечается дальнейшее развитие болезни, АД все время повышено, но уровень его неустойчив,

имеются клинические, электрокардиографические и рентгенологические признаки болезни; фаза Б – устойчивая (стабильная), характеризуется стойким и значительным повышением АД, наблюдаются приступы грудной жабы и нарушение мозгового кровообращения ангиоспастического характера, имеются изменения глазного дна, гипертрофия сердца и дистрофические изменения в различных органах. **III стадия ГБ:** фаза А – компенсированная, функция органов нарушена нерезко, это АГ с артериолосклерозом почек без нарушения их фильтрационной функции, с кардиосклерозом без сердечной недостаточности; фаза Б – декомпенсированная, характеризуется тяжелым нарушением функции внутренних органов (ГБ с почечной недостаточностью, сердечной недостаточностью и др.). И сейчас мы обязательно определяем и указываем в диагнозе стадию заболевания, чему в России по-прежнему придают большое значение. Согласно современной трехстадийной классификации, при ГБ I стадии предполагается отсутствие поражения органов-мишеней, при ГБ II стадии – наличие изменений одного или нескольких органов-мишеней. Диагноз ГБ III стадии устанавливается при наличии ассоциированных клинических состояний [2].

Более чем за 10 лет до появления первой методики мониторинга АД А.Л.Мясников говорил о колебаниях АД в течение дня в довольно широких пределах, снижении АД в ночное время и после приема пищи и отсутствии ночного снижения АД при возникновении артериолосклероза почек. Все это будет подтверждено только в конце 60-х годов XX века после появления методики СМАД. Результаты СМАД теперь учитываются при выборе тактики лечения. СМАД имеет ряд определенных достоинств: дает информацию об АД в течение «повседневной» дневной активности и в ночные часы, позволяет уточнить степень риска развития ССО, более тесно отражает вероятность изменений в органах-мишенях исходно и с наблюдаемой их динамикой в процессе лечения, более точно оценивает антигипертензивный эффект терапии, так как позволяет исключить эффект «белого халата» и плацебо. СМАД предоставляет важную информацию о состоянии механизмов сердечно-сосудистой регуляции, в частности позволяет определять суточный ритм АД, ночную гипотонию и гипертонию, динамику АД во времени и равномерность антигипертензивного эффекта препаратов. Ситуации, в которых выполнение СМАД наиболее целесообразно, – повышенная лабильность АД при повторных его измерениях, при визитах или по данным самоконтроля; высокие уровни клинического АД у пациентов с малым числом факторов риска и отсутствием характерных для АГ изменений органов-мишеней; нормальные уровни клинического АД у пациентов с большим числом факторов риска и/или наличием характерных для АГ изменений органов-мишеней; большие различия в уровнях АД на врачебном приеме и по данным самоконтроля; резистентность к антигипертензивной терапии; эпизоды гипотонии, особенно у пожилых пациентов и больных сахарным диабетом (СД); АГ у беременных и подготовка на преэклампсию. Для проведения СМАД могут быть рекомендованы только аппараты, успешно прошедшие строгие клинические испытания по международным протоколам для подтверждения точности измерений. При интерпретации данных СМАД основное внимание должно быть уделено средним уровням АД за день, ночь и сутки и их соотношениям. Остальные показатели представляют несомненный интерес, но требуют дальнейшего накопления доказательной базы [2]. Средние уровни АД, полученные при СМАД, точнее отражают «истин-

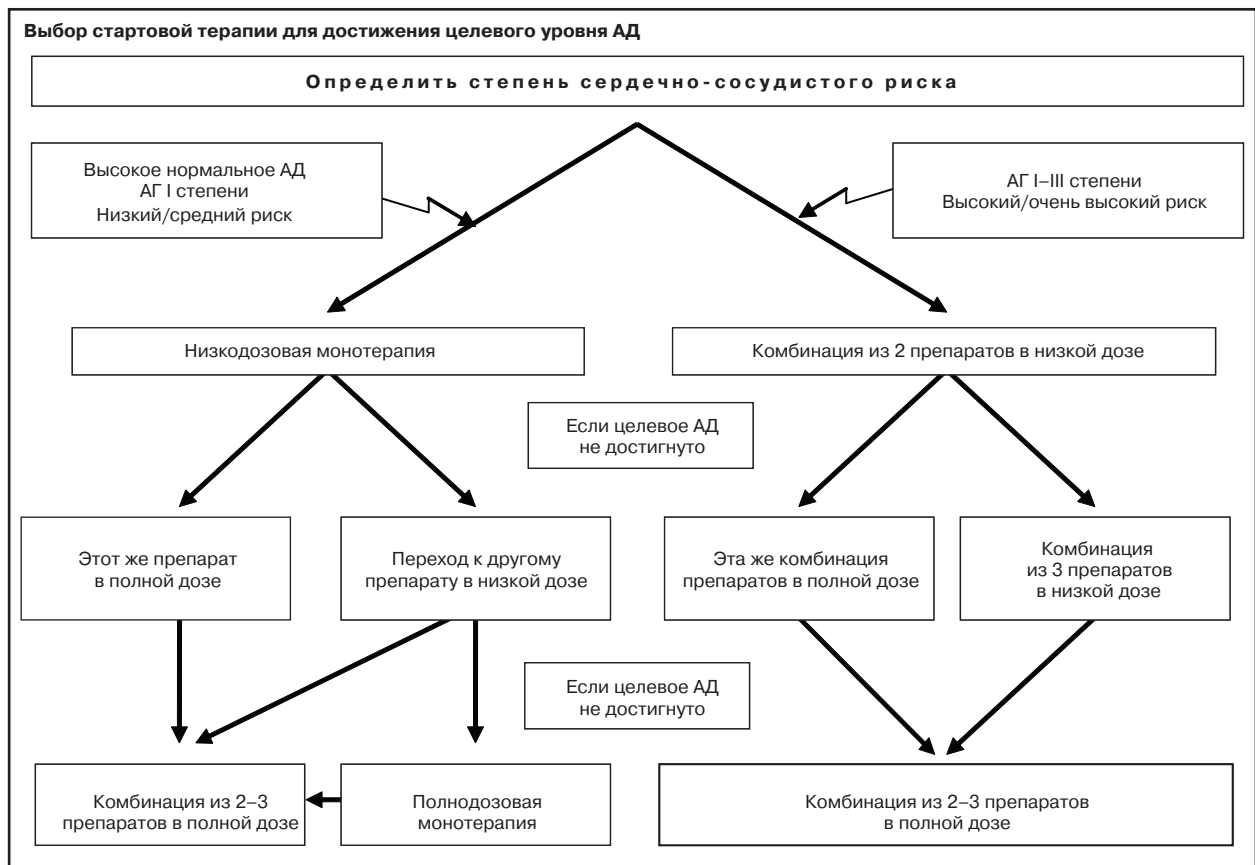
ный» уровень АД и лучше коррелируют с поражением органов-мишеней у больных АГ. Соотношение уровня АД в разные периоды суток позволяет оценить суточный ритм АД по степени его ночного снижения (СНС). Сейчас применяется следующая схема классификации больных АГ по СНС АД: нормальная (оптимальная) степень ночного снижения АД (в англоязычной литературе – дипперы) – $10\% < \text{СНС} < 20\%$; недостаточная СНС АД (нон-дипперы) – $< 10\%$; повышенная СНС АД (овер-дипперы) – $> 20\%$ и устойчивое повышение ночного АД (найт-пикеры) – СНС имеет отрицательное значение. Доказано существенное увеличение частоты поражения органов-мишеней и развития цереброваскулярных осложнений у больных АГ с нарушенным суточным ритмом АД [3].

В 1950-е годы А.Л.Мясников предложил комплексный подход к лечению ГБ с использованием медикаментозных и немедикаментозных методов. Основные принципы лечения ГБ по А.Л.Мясникову [1] остались незыблемы и сегодня.

Лечение ГБ должно быть:

- этиологическим и патогенетическим;
- индивидуализированным;
- комплексным;
- по возможности более ранним;
- систематическим.

Конечно, сейчас применяются современные антигипертензивные препараты (АПТ), но основные постулаты диагностики и лечения ГБ были заложены А.Л.Мясниковым и его учениками. Но главное достижение в том, что благодаря адекватной антигипертензивной терапии возможно контролировать АД более чем у 90% больных. Количество назначаемых АПТ зависит от исходного уровня АД и наличия сопутствующих заболеваний. При АГ I степени и отсутствии ССО возможно достижение целевого АД ($< 140/90$ мм рт. ст.) на фоне монотерапии примерно у 50% больных. При АГ II и III степени и наличии поражения органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний или СД в большинстве случаев может потребоваться комбинация из двух АПТ и более. Сейчас применяют две стратегии стартовой терапии АГ: монотерапию и низкодозовую комбинированную терапию с последующим при необходимости увеличением количества и/или доз лекарственного средства (см. схему). Монотерапия на старте лечения может быть назначена пациентам с небольшим повышением АД и низким или средним риском ССО. Комбинация 2 препаратов в низких дозах предпочтительна у больных АГ II–III степени с высоким или очень высоким риском ССО. Монотерапия базируется на поиске оптимального для больного препарата; переход на комбинированную терапию целесообразен только в случае отсутствия эффекта последней. Низкодозовая комбинированная терапия на старте лечения предусматривает подбор эффективной комбинации препаратов с различными механизмами действия. Каждый из этих подходов имеет свои преимущества и недостатки. Преимущество низкодозовой монотерапии состоит в том, что в случае удачного выбора лекарства большой не будет принимать еще один препарат. Однако стратегия монотерапии требует от врача кропотливого поиска оптимального для больного АПТ с частой сменой лекарств и их дозировок, что лишает врача и больного уверенности в успехе и в конечном итоге ведет к снижению приверженности пациентов лечению. Это особенно актуально для больных АГ I и II степени, большинство из которых не испытывают дискомфорта от повышения АД и не мотивированы на лечение. При комбинированной терапии в большинстве случаев назначение препаратов с различными механизмами дейст-



вия позволяет добиться целевого уровня АД и минимизировать побочные эффекты, а применение фиксированных комбинаций антигипертензивных АГП в одной таблетке повышает приверженность больных лечению. У части пациентов контроль АД не может быть достигнут при использовании 2 препаратов. В этом случае применяют комбинацию из 3 лекарственных средств и более [2].

В настоящее время для лечения АГ рекомендованы 5 основных классов АГП: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов 1-го типа для ангиотензина II (БРА), антагонисты кальция (АК), β -адреноблокаторы (β -АБ), диуретики (табл. 3, 4). В качестве дополнительных классов АГП для комбинированной терапии можно использовать α -АБ и агонисты имидазолиновых рецепторов. Основываясь на сравнении результатов многоцентровых рандомизированных исследований, можно полагать, что ни один из основных классов АГП не имеет существенного преимущества перед другими в отношении оптимальности снижения АД. Вместе с тем в каждой конкретной клинической ситуации необходимо учитывать особенности действия различных АГП, обнаруженные при проведении рандомизированных исследований. В свое время в отношении β -АБ и тиазидных диуретиков была доказана высокая эффективность их применения у больных АГ для снижения риска развития ССО. Формально перечень показаний к назначению β -АБ изменился незначительно. В настоящее время показаниями для их назначения у больных АГ служат стабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, тахикардия, глаукома и беременность. Но существенной проблемой при лечении β -АБ является его неблагоприятное метаболическое действие, поэтому их не рекомендуется назначать лицам с метаболическим синдромом и СД, особенно в сочетании с тиазидными диуретиками. Кроме того, в многоцентровых исследованиях была показана достоверно меньшая эффективность β -АБ в

сравнении с другими АГП для предупреждения развития инсульта. Однако все эти данные были получены при анализе исследований, в которых главным образом применяли атенолол, и поэтому указанные ограничения не распространяются на β -АБ, имеющие дополнительные вазодилатирующие свойства (небиволол и карведилол), а также высокоселективные β -АБ (бисопролол и метопролола сулцинат замедленного высвобождения). Для замедления темпа прогрессирования поражения органов-мишеней и обеспечения возможности реверсии их патологических изменений хорошо зарекомендовали себя ИАПФ и БРА. Они доказали свою эффективность в плане уменьшения выраженности поражения органов-мишеней. Из важных особенностей ИАПФ, в частности рамипри-ла, следует отметить его способность снижать вероятность развития ССО при высоком и очень высоком сердечно-сосудистом риске не только у больных АГ, но также у лиц с высоким нормальным и даже нормальным АД [4]. Назначать эналаприл в виде монотерапии не рекомендуется из-за необходимости принимать его 2 раза в сутки. За последние 4 года показания к применению БРА существенно расширились. К ранее имевшимся показаниям (нефропатия при СД типа 2, диабетическая микроальбуминурия, протеинурия, гипертрофия левого желудочка, кашель при приеме ИАПФ) добавились такие состояния, как хроническая сердечная недостаточность (ХСН), перенесенный инфаркт миокарда, мерцательная аритмия, метаболический синдром и СД. У пациентов с высоким и очень высоким риском развития ССО показано назначение телмисартана даже при высоком нормальном АД. Среди всех БРА только для него доказана способность снижать частоту развития всех ССО при отличной его переносимости [5].

Помимо монотерапии при лечении АГ используют комбинации из 2–3 АГП и более. Комбинированная терапия имеет много преимуществ: усиление антигипертензивного эффекта за счет разнонаправленного действия препаратов на патогенетические ме-

Таблица 3. Преимущественные показания к назначению различных групп АГП

ИАПФ	БРА	β-АБ	АК (дигидропиридиновые)
• ХСН	• ХСН	• ИБС	• Изолированная систолическая АГ (пожилые)
• Дисфункция левого желудочка	• Перенесенный инфаркт миокарда	• Перенесенный инфаркт миокарда	• ИБС
• ИБС	• Диабетическая нефропатия	• ХСН	Гипертрофия левого желудочка
• Диабетическая нефропатия	• Протеинурия/МАУ	• Тахикардии	• Атеросклероз сонных и коронарных артерий
• Недиабетическая нефропатия	• Гипертрофия левого желудочка	• Глаукома	• Беременность
• Гипертрофия левого желудочка	• Мерцательная аритмия	• Беременность	
• Атеросклероз сонных артерий	• СД		
• Протеинурия/микроальбуминурия	• Метаболический синдром		
• Мерцательная аритмия	• Кашель при приеме ИАПФ		
• СД			
• Метаболический синдром			
АК (верапамил/дилтиазем)	Диуретики (тиазидные)	Диуретики (антагонисты альдостерона)	Диуретики (петлевые)
• ИБС	• Изолированная систолическая АГ (пожилые)	• ХСН	• Конечная стадия хронической почечной недостаточности
• Атеросклероз сонных артерий	• ХСН	• Перенесенный инфаркт миокарда	• ХСН
• Суправентрикулярные тахикардии			

Таблица 4. Абсолютные и относительные противопоказания к назначению различных групп АГП

Класс препаратов	Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
Тиазидные диуретики	Подагра	Метаболический синдром, нарушенная толерантность к глюкозе, дислипидемия, беременность
β-АБ	Атриовентрикулярная блокада II–III степени БА	Заболевания периферических артерий, метаболический синдром, нарушенная толерантность к глюкозе, спортсмены и физически активные пациенты, хроническая обструктивная болезнь легких
АК (дигидропиридиновые)		Тахикардии, ХСН
АК (недигидропиридиновые)	Атриовентрикулярная блокада II–III степени, ХСН	
ИАПФ	Беременность Гиперкалиемия Двусторонний стеноз почечных артерий Ангioneвротический отек	
БРА	Беременность Гиперкалиемия Двусторонний стеноз почечных артерий	
Диуретики (антагонисты альдостерона)	Гиперкалиемия, ХПН	

ханизмы развития АГ, что увеличивает число пациентов со стабильным снижением АД; уменьшение частоты возникновения побочных эффектов как за счет меньших доз комбинируемых АГП, так и за счет взаимной нейтрализации этих эффектов; обеспечение наиболее эффективной органопротекции и уменьшение риска развития ССО [6–8]. Однако необходимо помнить, что комбинированная терапия – это прием как минимум 2 лекарственных препаратов, кратность назначения которых может быть различной. Следовательно, применение препаратов в виде комбинированной терапии должно отвечать следующим условиям: препараты должны иметь взаимодополняющее действие, должно достигаться улучшение результата при их совместном применении, препараты должны иметь близкие фармакодинамические и фармакокинетические показатели, что особенно важно для фиксированных комбинаций.

Комбинации 2 АГП делят на рациональные (эффективные), возможные и нерациональные. Все преи-

мущества комбинированной терапии присущи только рациональным комбинациям АГП. К ним относятся: ИАПФ + диуретик, БРА + диуретик, ИАПФ + АК, БРА + АК, дигидропиридиновый АК + β-АБ; АК + диуретик, β-АБ + диуретик, β-АБ + α-адреноблокатор. При выборе комбинации β-АБ + диуретик необходимо использовать сочетание небиволола, карведилола или биспролола с гидрохлортиазидом в дозе не более 6,25 мг в сутки или индапамидом и избегать назначения этой комбинации у больных с метаболическим синдромом и СД. Для комбинированной терапии АГ могут использоваться как нефиксированные, так и фиксированные комбинации препаратов. К возможным комбинациям АГП относятся сочетание дигидропиридинового и недигидропиридинового АК, ИАПФ + β-АБ, БРА + β-АБ, ИАПФ + БРА, α-адреноблокатор с ИАПФ, БРА, АК, диуретиками. Применение этих комбинаций в виде средств двухкомпонентной антигипертензивной терапии в настоящее время не является абсолютно рекомендованным, но и не запрещено. Однако сделать выбор в пользу такого со-

четания лекарственных средств допустимо только при полной уверенности в невозможности использования рациональных комбинаций. На практике больным АГ, имеющим ИБС и/или ХСН, одновременно назначают ИАПФ и β -АБ. Однако, как правило, в таких ситуациях назначение β -АБ происходит главным образом из-за наличия ИБС или ХСН, т.е. по самостоятельному показанию. К комбинациям нерациональным, при использовании которых не происходит потенцирования антигипертензивного эффекта препаратов и/или усиливаются побочные эффекты при их совместном применении, относятся сочетания разных лекарственных средств, относящихся к одному классу АГП: β -АБ + недигидропиридиновый АК, ИАПФ + калийсберегающий диуретик, β -АБ + препарат центрального действия. Вопрос комбинирования 3 препаратов и более еще недостаточно изучен, поскольку нет результатов рандомизированных контролируемых клинических исследований, изучавших тройную комбинацию АГП. Таким образом, АГП в данных комбинациях объединены вместе на теоретической основе. Однако у многих пациентов, в том числе у больных рефрактерной АГ, только с помощью трех- и более компонентной антигипертензивной терапии можно достичь целевого уровня АД [9]. К рекомендуемым комбинациям трех АГП относятся: ИАПФ + дигидропиридиновый АК + β -АБ; БРА + дигидропиридиновый АК + β -АБ; ИАПФ + АК + диуретик; БРА + АК + диуретик; ИАПФ + диуретик + β -АБ; БРА + диуретик + β -АБ; дигидропиридиновый АК + диуретик + β -АБ.

В 50–60-е годы XX века А.Л.Мясников создал систему диспансерного наблюдения за пациентами с ГБ. Он писал: «Существенным условием лечения и профилактики ГБ является своевременная диспансеризация больных... Проведение диспансеризации больных ГБ в широком плане является в данное время одной из наиболее насущных задач советского здравоохранения». В начале 60-х годов прошлого века были открыты кардиологические кабинеты и отделения в стационарах, специализированные профилактории для больных ГБ при крупных промышленных предприятиях. Эти мероприятия привели к снижению заболеваемости этой болезнью. А в 1964 г. на сессии Академии медицинских наук СССР по профилактике ССЗ А.Л.Мясников в докладе «О лечении и профилактике гипертонической болезни» показал перспективу излечения и облегчения течения ГБ. Участники той сессии определили перспективные направления снижения ССЗ. И сейчас в Национальных рекомендациях по диагностике и лечению АГ большое внимание уделяется динамическому наблюдению за больными АГ, так как достижение и поддержание целевых уровней АД требуют длительного врачебного наблюдения с регулярным контролем выполнения пациентом рекомендаций по изменению образа жизни и соблюдению режима приема назначенных АГП [2]. При динамическом наблюдении решающее значение имеют установление личного контакта между врачом и больным, обучение пациентов в школах для больных АГ, повышающее приверженность больного лечению. Диспансерное наблюдение базируется на следующих принципах.

- При назначении антигипертензивной терапии плановые визиты больного к врачу для оценки переносимости, эффективности и безопасности лечения, а также контроля выполнения полученных рекомендаций проводятся с интервалом 3–4 нед до достижения целевого уровня АД.

- При недостаточной эффективности антигипертензивной терапии может быть произведена замена ранее назначенного препарата или присоединение к нему еще одного АГП.

- При отсутствии эффективного снижения АД на фоне двухкомпонентной терапии возможно присоединение третьего препарата (одним из трех препаратов, как

правило, должен быть диуретик) с обязательным последующим контролем эффективности, безопасности и переносимости комбинированной терапии.

- После достижения целевого уровня АД в результате проводимой терапии последующие визиты для пациентов со средним и низким риском ССО, которые регулярно измеряют АД дома, планируются с интервалом в 6 мес. Для больных с высоким и очень высоким риском ССО, пациентов, получающих только немедикаментозное лечение, и лиц с низкой приверженностью лечению интервалы между визитами не должны превышать 3 мес.

- На всех плановых визитах необходимо контролировать выполнение пациентами рекомендаций по лечению. Поскольку состояние органов-мишеней изменяется медленно, контрольное обследование пациента для уточнения их состояния нецелесообразно проводить чаще 1 раза в год.

- При резистентной АГ (АД > 140/90 мм рт. ст. во время лечения тремя препаратами, один из которых диуретик, в субмаксимальных или максимальных дозах) следует убедиться в отсутствии объективных причин резистентности к терапии. В случае истинной рефрактерности следует направить больного на дополнительное обследование.

Лечение пациента с АГ проводится постоянно или, по сути дела, у большинства больных пожизненно, так как его отмена сопровождается повышением АД. При стойкой нормализации АД в течение 1 года и соблюдении мер по изменению образа жизни у пациентов с низким и средним риском возможно постепенное уменьшение количества и/или снижение доз принимаемых АГП. Снижение дозы и/или уменьшение числа используемых медикаментов требуют увеличения частоты визитов к врачу и проведения СКАД дома для того, чтобы убедиться в отсутствии повторных повышений АД [2].

Изучение проблем диагностики и лечения АГ тесно связано с именами ученых Института терапии АМН СССР, который впоследствии поменял несколько названий (Институт кардиологии АМН СССР, Всесоюзный кардиологический научный центр, в настоящее время – Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий). Еще при создании института А.Л.Мясников сосредоточил научные исследования на двух главных направлениях – ГБ и атеросклероз, и до настоящего времени Российский кардиологический научно-производственный комплекс остается ведущим научным и лечебным учреждением, изучающим проблемы сердечно-сосудистой патологии.

Литература

1. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь. М.: Медгиз, 1954.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. Кардиоваскул. тер. и профил. Прил. 2, 2008; 7 (6).
3. Ратова Л.Г., Дмитриев В.В., Толпыгина С.Н., Чазова И.Е. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике. *Cons. Med. Артериал. гипертен.* 2001; 2 (Приложение): 3–14.
4. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med* 2000; 342 (3): 145–53.
5. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008; 358 (15): 1547–59.
6. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–62.
7. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., исследователи «Клип-Аккорд». Клип-АККОРД: 4 года и 7796 пациентов – возможности полноточной комбинированной терапии артериальной гипертензии. *Систем. гипертен.* 2008; 1: 4–9.
8. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Колос И.П. Первые результаты Российской программы СТРАТЕГИЯ у пациентов с артериальной гипертензией: оценка эффективности Нолитрела при недостаточном контроле артериального давления. *Cons. Med.* 2007; 9 (5): 5–10.
9. Чазова И.Е., Беленков Ю.Н., Ратова Л.Г. и др. От идеи к клинической практике. Первые результаты российского национального исследования оптимального снижения артериального давления (РОСА). *Систем. гипертен.* 2004; 2: 18–23.

В.В.Кухарчук¹, Э.М.Тарарак²

Атеросклероз: от А.Л.Мясникова до наших дней

¹Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова,

²Институт экспериментальной кардиологии, Москва

V.V. Kukharchuk¹, E.M. Tararak²

Atherosclerosis: From A.L. Myasnikov to our days

¹A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology,

²Institute of Experimental Cardiology, Moscow

Сведения об авторах:

Кухарчук Валерий Владимирович – доктор мед. наук, проф., зав. отд. проблем атеросклероза (тел.: 414-60-57)

Тарарак Эдуард Михайлович – доктор мед. наук, проф., зав. лаборатории клеточной биологии (тел. 414-66-97)

Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний в России носит характер эпидемии. Они ежегодно уносят жизни более 1 млн человек. Половина из них умирают от ишемической болезни сердца (ИБС) и еще 40% от инсульта, обусловленного в первую очередь атеросклерозом (АС) церебральных артерий. По стандартизованным показателям смертности от ИБС как мужчин, так и женщин, Россия далеко опережает другие экономически развитые страны мира [1]. Однако и в них АС – актуальная проблема, он является основной причиной смертности населения от заболеваний сердца и сосудов. АС на протяжении вот уже более 100 лет является предметом интенсивных научных исследований. Надо упомянуть целую плеяду замечательных ученых, внесших значительный вклад в изучение АС. Среди зарубежных исследователей – это австрийский (по национальности чех) патолог К.Рокитанский (1804–1878 гг.) и немецкий патоморфолог Р.Вирхов (1821–1902 гг.). К.Рокитанский объяснял образование атеросклероза осаджением на стенках артерий фибрина как результат дискразии крови. А.Р.Вирхов выдвинул гипотезу о воспалительном происхождении АС, описав его как «хронический деформирующий эндартериит» (1856 г.). Интересно, что А.Л.Мясников предпочитал мнение К.Рокитанского, считая, что он предвосхитил современное понимание роли отложения в стенке артерий компонентов крови (теперь это липопротеины) в генезе АС, и в то же время он с известной долей скепсиса относился к теории Р.Вирхова. Александр Леонидович писал по этому поводу в своей знаменитой монографии «Гипертоническая болезнь и атеросклероз» [2], что «воспалительная теория атеросклероза не находит места в современных представлениях о сущности болезни. Воспалительные изменения в артериях полностью выделены из группы атеросклероза вообще и атеросклероза в частности». «Правда, – писал он далее, – идея о первичных нарушениях структуры стенок артерий как основе развития атеросклероза, которая являлась одним из элементов теории «нутритивного раздражения» и «дегенерации» сосудистых стенок по Вирхову, сохраняет и

до настоящего времени некоторый интерес, хотя и в новой интерпретации». А.Л.Мясников считал, что большое значение в создании теории развития АС принадлежит экспериментальным исследованиям петербургских ученых и в первую очередь Н.Н.Аничкова и С.С.Халатова, которые в 1912 г. в эксперименте на кроликах не только сумели воспроизвести АС, близкий по своим морфологическим характеристикам АС человека, но и объяснили причину этого явления отложением холестерина (ХС) в стенке артерий. Подчеркивая значение, которое сыграла теория Аничкова–Халатова для клиницистов, А.Л.Мясников писал, что «модель послужила для клиницистов базой для поисков предупредительных и терапевтических средств в отношении атеросклероза».

Вместе с тем А.Л.Мясников, являясь клиницистом, совершенно справедливо считал, что проблеме АС нельзя сводить только к роли в его развитии гиперхолестеринемии и нарушений липидного обмена. Его колоссальный клинический опыт, глубокая наблюдательность позволили разработать и предложить уникальную классификацию АС, которую следует считать, несомненно, лучшей клинической классификацией этого заболевания [2]. Она была принята в 1958 г. на XIV Всесоюзном съезде терапевтов, и в ней нашли отражение этиологические, патолого-анатомические, патофизиологические и клинические критерии АС. Классификация настолько современна и актуальна, что мы сочли необходимым представить ее в настоящей статье в полном виде.

Патологические аспекты АС

Артериосклероз:

1. АС (болезнь Маршанда–Аничкова);
2. Кальциноз артерий (болезнь Менкелберга);
3. Артериолосклероз (гиалиноз, артериолонекроз);
4. Возрастное уплотнение артерий;
5. Хронические артерииты (инфекционные, аллергические) с исходом в склероз.

В отличие от понятий сегодняшнего времени А.Л.Мясников считал, что более правильно заболе-

вание артерий следует обозначать термином не «атеросклероз», а «артериосклероз», в котором выделяются различные варианты этого заболевания.

Собственно АС (болезнь Маршанда–Аничкова) – процесс, который сопровождается отложением ХС, его эфиров в том или ином отделе артериального русла, чаще всего в коронарных или мозговых артериях с образованием атеросклеротических бляшек (АСБ), что ведет к нарастающему сужению просвета артерии.

Кальциноз артерий (болезнь Менкеберга) характеризуется отложением кальция в мелких и средних артериях мышечного типа, но его следует отличать от вторичного кальциноза, который проявляется у более пожилых больных и характеризуется отложением кальция в липидных бляшках более крупных артерий мышечно-эластического типа. Следует отметить, что сегодня это заболевание диагностируется крайне редко и чаще обнаруживается при патолого-анатомическом исследовании.

Артериолосклероз (по А.Л.Мясникову) «поражает мелкие артерии некоторых внутренних органов, особенно почек, поджелудочной железы, селезенки, а также головного мозга; он является исходом двух тесно связанных между собой патологических состояний – гиалиноза артериол и артериолонекроза. Встречается как проявление поздней стадии гипертонических состояний». С сожалением приходится констатировать, что этому важному аспекту патологии сосудистого русла в настоящее время практически не уделяется внимания в повседневной терапевтической практике.

Возрастные изменения артериального русла проявляются расширением просвета сосуда, его удлинением и извитостью. А.Л.Мясников писал: «Степень и характер возрастных изменений в различных сосудистых областях варьируют. Раньше и сильнее они выражаются в местах разветвления артерий и в центральных отделах, уменьшаясь к периферии». Наряду с этим Александр Леонидович подчеркивал очень важный момент в отношении того, что «возрастная перестройка сосудистых стенок касается всех трех оболочек артерии» и начинается уже с 10-летнего возраста, характеризуясь постепенным изменением мышечно-эластического слоя, который постепенно меняет свое строение за счет развития грубых преколлагеновых волокон, а «к 50–60 годам вся интима (коронарных артерий) состоит из резко выраженного гиперпластического эластического и узкого соединительно-тканного слоев. Эти изменения раньше возникают в начальных отделах главных стволов, а с возрастом распространяются в дистальном направлении».

Наконец, хронические артерииты инфекционной и аллергической природы, ведущие к изменениям артерий с исходом в склероз, совершенно справедливо выделены А.Л.Мясниковым в отдельную форму, существенно отличающуюся от АС как по этиологическим, так и морфологическим и клиническим проявлениям.

Второй раздел классификации охватывает патогенетические особенности АС.

Классификация атеросклероза (патогенетические аспекты)

1. **Гемодинамическая форма** (артериальная гипертония – АГ, ангиоспазмы, сосудистый невроз).

2. **Метаболические формы** (нарушения обмена ХС, конституциональные, наследственные, алиментарные факторы, ожирение, эндокринные заболевания).

3. **Смешанные формы АС.**

А.Л.Мясников писал, что «можно различать в происхождении атеросклероза в каждом конкретном случае преобладающую роль определенных факторов, оценка которых может иметь значение как для понимания течения и развития болезни, так и для разработки лечебно-профилактических мер».

Что греха таить, в последние десятилетия ведущее место в исследованиях по патогенезу АС отводят прежде всего многообразным метаболическим нарушениям, молекулярно-клеточным, иммунологическим и генетическим аспектам. В известной мере это справедливо, поскольку исследования в этих областях революционизировали наше представление об АС и прежде всего причинах его развития. Но вместе с тем изучение гемодинамических аспектов АС привлекает все большее внимание исследователей благодаря существенно расширившимся возможностям ультразвуковой, магнитно-резонансной и ангиографической топической диагностики АС, определения состояния АСБ, их стабилизации и обратного развития при лечебных вмешательствах. Конечно, гемодинамические факторы играют важную роль в развитии АС той или иной локализации. Недаром АСБ формируются в участках бифуркации сосудов, в местах их изгибов, т.е. там, где создаются условия для турбулентного кровотока, и это в первую очередь относится к коронарным артериям (КА).

Именно это обстоятельство нашло отражение в 3-м разделе классификации АС.

Классификация АС (по локализации)

1. АС коронарных артерий.
2. АС аорты.
3. Мозговая форма АС.
4. Почечная форма.
5. Мезентериальная форма.
6. АС периферических артерий.
7. АС легочной артерии.
8. Сочетанные формы (АС аорты, коронарных и мозговых сосудов).

Для каждой локализации АС характерна определенная клиническая картина. Однако А.Л.Мясников, с позиции терапевта, подчеркивал наибольшую важность локализации АС в КА. Что же касается других локализаций атеросклеротических повреждений, то он отмечал, что «они требуют более совершенной диагностики, так как все еще диагностируются либо путем исключения, либо по предположительным догадкам, либо на основании поздних проявлений». Сегодня картина изменилась радикальным образом, и топическая диагностика АС не является в подавляющем большинстве случаев проблемой.

Наиболее важным для клиницистов А.Л.Мясников считал 4-й раздел классификации, который освещал «самые важные вопросы», а именно: 1) оценку стадии развития патологического процесса и 2) оценку степени или характера поражения тех органов, которые васкуляризируются атеросклеротически измененными артериями.

Классификация гиперлиппротеинемий (ВОЗ)

Фенотип	Липопroteиды	Липиды
I	ХМ ↑	ТГ ↑ ХС →
II a	ЛПНП ↑↑	ХС ↑ ТГ →
II b	ЛПНП ↑↑ ЛПОНП ↑	ХС и ТГ ↑↑
III	ЛППП	ТГ и ХС ↑↑
IV	ЛПОНП ↑	ТГ ХС →
V	ХМ, ЛПОНП ↑	ТГ ↑ ХС →

Примечание. ХМ – хиломикроны; ЛПНП – липопroteиды низкой плотности; ЛПОНП – липопroteиды очень низкой плотности; ЛППП – липопroteиды промежуточной плотности; ТГ – триглицериды; ↑ – повышены умеренно; ↑↑ – повышены значительно; → – не повышены.

Классификация АС (периоды и стадии)

1. Начальный период (доклинический, пресклероз, обратимая стадия).
2. Период клинических проявлений:
 - а) ишемическая стадия;
 - б) некротическая стадия.
3. Фиброзная (цирротическая) стадия:
 - фаза прогрессирования АС;
 - фаза стабилизации АС;
 - фаза регрессирования АС.

Этот клинический аспект классификации представляется удивительно органичным и логически построенным, и клиницисты старшего поколения, пользуясь этой классификацией, обычно не испытывали затруднений в постановке и формулировании диагноза.

Таким образом, применение классификации АС, предложенной А.Л.Мясниковым, давало возможность врачам получить полное (многогранное) представление о том, с какой формой АС они сталкиваются, где он преимущественно локализуется, на какой стадии развития находится процесс. Можно смело утверждать, что эта классификация (или ее основные элементы) не потеряла своего значения и в настоящее время.

Уже после смерти А.Л.Мясникова в конце 60-х годов XX века американские ученые D.Fredrikson, R.Levi и R.Lees предложили классификацию гиперлипидемий [3], которая с некоторыми изменениями была принята в качестве официальной классификации ВОЗ (см. таблицу). Предложенная дифференцировка гиперлипидемий стала возможной благодаря внедрению в практику научных исследований методов электрофореза липидов на бумаге, препаративного и аналитического ультрацентрифугирования.

Классификация дислипидемий не дает возможности поставить диагноз заболевания, повлекшего за собой нарушение липидного обмена, но позволяет получить представление о степени риска развития АС и ИБС.

Конец 60-х – начало 70-х годов XX века ознаменовались внедрением в кардиологическую практику двух методов, которые значимо расширили наши возможности прижизненно выявлять изменения сосудов и сердца, возникающие при АС. Речь идет о селективной коронарографии и ультразвуковой диагностике. Коронарография позволила прижизненно наблюдать изменения, вызываемые АС в КА, сопоставлять их с клиническими проявлениями заболевания. Коронарография позволила не только констатировать патологические изменения в коронарном русле. В начале 70-х годов XX века в Институте кардиологии им. А.Л.Мясникова под руководством Е.И.Чазова и В.Н.Смирнова были

начаты исследования по изучению метаболизма миокарда. При этом различные биохимические параметры изучали в притекающей к миокарду крови и оттекающей от него. Последнее стало возможным благодаря катетеризации коронарного синуса (В.П.Мазаев) и определению величины коронарного кровотока с использованием нитрооксидного метода. Тогда же впервые у больных ИБС было обнаружено уникальное явление, которое заключается в способности ишемизированного миокарда продуцировать аммиак [4].

В 1976 г. уже в ВКНЦ АМН СССР произошло знаменательное событие. Впервые в мире был проведен лизис тромба путем непосредственного введения фибринолизина в обусловившую инфаркт КА. У истоков этого уникального метода стояли Е.И.Чазов, М.Я.Руда, Л.С.Матвеева, А.В.Мазаев и другие сотрудники отдела неотложной кардиологии и рентгеноангиографического отделения [5]. Это вмешательство не только открыло принципиально новый подход к лечению инфаркта миокарда (ИМ), но также стимулировало исследования по изучению природы атеротромбоза. Задача состояла в том, чтобы предотвратить процесс дестабилизации ранимой АСБ, которая и является источником стремительного развития тромбоза КА при ее разрыве. В 1977 г. стали известны первые работы швейцарского ученого А.Грюнтцига по транслюминальной баллонной ангиопластике КА. Возникли как оптимистическая, так и негативная реакции на появление нового метода, но он стремительно развивался, становясь альтернативой коронарной хирургии, которая вошла в практику лечения ИБС несколькими годами раньше.

Однако природу оказалось не так легко обмануть. Первые радужные надежды на успех ангиопластики быстро сменились разочарованием, поскольку через короткое время в дилатированном сосуде развивался рестеноз: не только сужение просвета сосуда, но нередко и его тромбоз с последующими осложнениями. В общей проблеме АС возникла «подпроблема» – стенозирование сосуда после ангиопластики. Экспериментальные и морфологические исследования показали, что процесс рестенозирования обусловлен нарастающим ростом числа гладкомышечных клеток (ГМК) в месте проведенной ангиопластики, а нарушения липидного обмена практически не влияли на процесс рестенозирования.

Механизм рестенозирования КА объяснялся американским исследователем R.Ross как «ответ на повреждение» [6]. Он считал начальной причиной развития АС повреждение эндотелиального слоя, которое ведет к адгезии тромбоцитов, высвобождению тромбоцитарного фактора роста, пролиферации и миграции ГМК и образованию кластеров моноцитов. Теория R.Ross, объясняя природу АС, во главу угла ставила процессы, происходящие на молекулярно-клеточном уровне. И хотя в дальнейшем проблема рестенозирования после ангиопластики была отчасти решена внедрением в клиническую практику установки стентов, в том числе с лекарственным покрытием, тем не менее и поныне остается целый ряд не имеющих ответа вопросов, связанных с теми процессами, которые происходят в КА и других артериях после их стентирования.

Ученые Кардицентра не оставались в стороне и от решения фундаментальных задач в области

изучения проблемы АС. В Институте экспериментальной кардиологии важные результаты были получены при исследовании фенотипического разнообразия клеточных популяций сосудистой стенки, механизмов развития их морфологической и функциональной гетерогенности, молекулярных механизмов нарушения межклеточных взаимодействий, опосредованных цитокинами и факторами роста, этиологической роли вирусов в атерогенезе, роли молекулярных шаперонов в защите клеток артериальной стенки от ишемии. В ходе исследований были разработаны уникальные методы моделирования процессов межклеточных взаимодействий при АС, позволившие получить новые факты, внесшие существенный вклад в современную концепцию атерогенеза.

Популяционная динамика полиплоидных клеток эндотелия аорты человека в онтогенезе и при АС. На примере эндотелиальной выстилки аорты человека были исследованы закономерности соматической полиплоидизации эндотелия в ходе нормального онтогенеза и при развитии АС. При исследовании закономерностей гистогенеза эндотелия аорты человека в онтогенезе установлено, что он подвергается соматической полиплоидизации. Геном эндотелиоцитов содержал от 2С- до 16С-ядер, основной класс (70%) составляли 2С-ядра (С – это количество молекул ДНК в гаплоидном наборе хромосом). В первой половине жизни в неповрежденной АС орте происходит накопление полиплоидных клеток, содержащих от 4С- до 48С-ядер. При этом степень полиплоидизации коррелирует с возрастом. Во второй половине жизни, когда вероятность заболевания АС возрастает, темпы полиплоидизации замедляются и в пораженных сосудах содержание гигантских высокоплоидных эндотелиальных клеток достоверно снижается в 2,4 раза по сравнению с таковым в неповрежденных сосудах людей того же возраста. Одновременно в атеросклеротической аорте по сравнению с нормальной аортой повышается доля диплоидных клеток.

Полученные результаты свидетельствовали, с одной стороны, о возможном участии клеток высокой плоидности в развитии АС на его ранних стадиях, а с другой – о сохранении репликативных потенциалов эндотелиальных клеток низкой плоидности, позволяющих осуществлять репарацию эндотелиального монослоя на поздних этапах атерогенеза. Это позволило создать концепцию о клеточном обновлении эндотелия в онтогенезе и в ходе атерогенеза.

Было также показано, что с возрастом в областях с высокой степенью полиплоидии эндотелиальных клеток существенно возрастают адгезивные свойства эндотелия, что может обуславливать локальность межклеточных взаимодействий (лейкоциты–эндотелий) и способствовать развитию атеросклеротических поражений в этих зонах. Исследование экспрессии молекул адгезии (ICAM-1 и Р-селектина) для лейкоцитов, проникающих в интиму на ранних этапах атерогенеза, выявило прямую зависимость между степенью полиплоидии и уровнем экспрессии этих молекул [7].

Роль трансформирующего фактора роста (TGF-β) в атерогенезе. Актуальным для расшифровки начального звена патогенеза АС является изучение роли TGF-β в атерогенезе. Значительный интерес к изучению этого фактора свя-

зан с высокими биологическими потенциями, определяющими его участие в процессе атерогенеза. Основные эффекты TGF-β при АС связаны с усилением хемотаксической активности моноцитов, стимуляции синтеза белков экстрацеллюлярного матрикса, модуляции протеолитической и миграционной активности клеток, а также выраженным ингибированием пролиферации и поддержанием дифференцированного состояния клеток. Все перечисленные эффекты зависят от изменения экспрессии генов в клетках-мишенях.

При исследовании роли цитокина TGF-β в регуляции процессов, сопровождающих межклеточные взаимодействия в ходе развития атеросклеротического поражения аорты человека, изучение экспрессии компонентов системы TGF-β (трех его изоформ TGF-β_{1,2,3} и сигнальных рецепторов ALK5 и TβR), а также белков Smad 2,3,4, служащих специфическими маркерами транскрипционной активности клеток, возникающей в ответ на сигнал TGF-β, показало, что система TGF-β в нормальной интиме магистральных артерий неактивна. Система активируется при АС на стадии образования липофиброзной бляшки, когда сигнальный путь TGF-β – Smad вовлечен в регуляцию транскрипции, пролиферации и дифференцировки моноцитов/макрофагов и ГМК [8].

Исследовано опосредованное Smad воздействием TGF-β на транскрипцию генов, ответственных за экспрессию ингибиторов клеточного цикла, где показало, что TGF-β-индуцибельные пептиды (p15, p21, p27) экспрессированы в интиме только в моноцитах/макрофагах и пенных клетках макрофагального происхождения. Это позволяет судить о возможном антипролиферативном и усиливающем дифференцировку клеток эффекте TGF-β. ГМК как нормальной, так и пораженной АС интимы не экспрессируют ни ингибиторов клеточного цикла, ни сигнальных белков Smad. Этот факт позволил сделать заключение о нарушении передачи сигнала TGF-β в этих клетках. Кроме того, отсутствие основных компонентов передачи сигнала TGF-β в ГМК позволило предположить, что неспособность последних отвечать на воздействие TGF-β может обусловить нестабильность атеросклеротических поражений из-за нарушений продукции коллагена ГМК. Таким образом, впервые обнаружен один из возможных путей регуляции дифференцировки моноцитов в макрофаги и пенные клетки интимы артерий человека при АС [9].

Анализ действия TGF-β на транскрипцию генов, ответственных за экспрессию компонентов проокислительной системы клетки [субъединиц проокислительного фермента NAD(P)H-оксидазы], ключевого энзима синтеза активных форм кислорода (АФК) показал, что в атеросклеротических поражениях клетками, способными продуцировать АФК посредством активации NAD(P)H-оксидазы, являются макрофаги и пенные клетки. Выявленный нами высокий уровень экспрессии четырех субъединиц NAD(P)H-оксидазы в этих клетках может обуславливать повышение концентрации АФК в поражениях и способствовать прогрессирующему развитию последних [10].

Фенотипы ГМК артериальной стенки при АС. Методом непрямой иммунофлюоресценции исследовались фенотипы ГМК в нормальной интиме с возрастным диффузным интимальным

утолщением, в меди и АСБ сонной и бедренной артерий человека, а также в области рестенозов после реконструктивных операций. Обнаружено, что фенотипы ГМК в диффузном интимальном утолщении, «первичных» АСБ, а также при миоинтимальной гиперплазии и АС в области рестенозов сходны, имеют признаки эмбриональных ГМК и отличаются от ГМК меди. Предполагается, что ГМК в «первичных» АСБ могут быть клетками, присутствующими в субэндотелии до возникновения атеросклеротических поражений, а ГМК в зоне миоинтимальной гиперплазии в области рестенозов происходят из ГМК меди, аналогично тому, как это бывает при формировании диффузного интимального утолщения. Возможно, что популяция ГМК атеросклеротических поражений в зоне рестенозов развивается из клеток-предшественников ГМК, локализованных в участках миоинтимальной гиперплазии [11–15].

Роль вирусов в атерогенезе. Результаты эпидемиологических исследований взаимосвязи вирусной инфекции и ускоренного развития АС у пациентов после трансплантации сердца, наличие вирусных нуклеиновых кислот в стенке атеросклеротических артерий, а также моделирование вирусного АС на животных при нормальном уровне ХС в крови позволили допустить возможную роль вирусов в этиологии и/или патогенезе АС. Инфицированные вирусом клетки были обнаружены как в клеточных элементах интимы, так и в клетках эндотелиального монослоя. В соответствии с этими данными было сделано предположение о том, что развитие АС происходит на фоне реактивации вирусной инфекции. В собственных исследованиях было показано, что уровень экспрессии вирусного генома в инфицированных клетках магистральных артерий человека различается в норме и при АС. Так, эндотелиальные клетки аорты подавляющего большинства людей, больных АС, в отличие от этих клеток у здоровых субъектов содержали цитомегаловирус (ЦМВ). При этом клетки, содержащие геном ЦМВ, не экспрессируют вирусные антигены (латентная инфекция). Развитие атеросклеротических поражений сопровождается реактивацией латентной ЦМВ-инфекции, когда в клетках наблюдается экспрессия сверххраняемых вирусных антигенов. На основании этих результатов было высказано предположение, что активация латентной ЦМВ-инфекции происходит на ранних этапах атерогенеза, задолго до появления первых клинических признаков заболевания [16, 17].

Получены также данные о том, что инфицирование эндотелия содержащими ДНК вирусами сопровождается изменением структуры и функции организации микротрубочек (центросом) и ведет к нарушению зависимых от микротрубочек функций (полярная секреция и трансцитоз) эндотелиальных клеток [18, 19].

Защита клеток от ишемии. Роль белков теплового шока. При изучении роли молекулярных шаперонов в защите клеток артериальной стенки от ишемического повреждения показано, что такие широко распространенные белки теплового шока, как HSP70 и HSP27, после предварительной тепловой обработки клеток способны предохранять от разрушения их актиновый цитоскелет в условиях, имитирующих ишемию. Полученный результат является актуальным в связи с

поиском подхода к изучению молекулярно-клеточных механизмов защиты клеток от ишемии, возникающей в тканях в случае резкого нарушения кровотока [20–23].

Состояние гликокаликса и эндоцитоза эндотелии аорты человека в атерогенезе. Электронно-гистохимическим методом исследованы организация гликокаликса (ГК) и активность эндоцитоза в эндотелии непораженных участков аорты человека в зонах с высокой и низкой предрасположенностью к АС, а также в разных типах атеросклеротических поражений стенки аорты.

В норме толщина ГК в обеих зонах достоверно не различается. На ранних этапах атерогенеза, стадии образования липидных полосок в покрывающем их эндотелии происходит утолщение слоя ГК в 1,8 раза при одновременной активации эндоцитоза. На поздних сроках атерогенеза с формированием в аорте зрелых фиброзных бляшек слой ГК над ними истончается в 2,1 и 4,5 раза по сравнению с нормой и липидной полоской соответственно, а также разрушается и местами совсем исчезает. Эндоцитозная активность в эндотелии фиброзной бляшки также заметно снижается.

Происходящие в процессе атерогенеза изменения в организации ГК эндотелия имеют важное значение в регуляции проницаемости стенки аорты. Наблюдающееся в области липидной полоски резкое утолщение слоя ГК на мембранах эндотелиальных клеток и их транспортных везикул свидетельствует об увеличенном поступлении в стенку аорты циркулирующих в крови макромолекул, в том числе атерогенных липопротеидов, на ранних этапах атерогенеза. Очевидно, что истончение ГК вплоть до полного его исчезновения при одновременном снижении эндоцитозной активности в эндотелии фиброзных бляшек связано с перестройкой путей транспорта высокомолекулярных компонентов плазмы с трансэндотелиального – через апикальную поверхность клетки – на межклеточный – через боковую поверхность эндотелиальных клеток – вследствие расширения межклеточных контактов, путем формирования эндоцитозных везикул вдоль мембран соседних клеток [24].

Стволовые клетки гемопоэтического и стромального направлений дифференцировки и атерогенез. Особый вклад в развитие современных представлений о патогенезе АС вносит изучение репопуляции интимы атеросклеротической аорты человека стволовыми клетками-предшественниками костно-мозгового происхождения.

Ранее в начальных стадиях атерогенеза в интима аорты наряду со зрелыми моноцитами/макрофагами нами были обнаружены малодифференцированные мононуклеары крови. Среди них нами были впервые идентифицированы коммитированные клетки-предшественники, образующие колонии в агаровой культуре, так называемые колониеобразующие единицы (КОЕ) гранулоцитов-макрофагов (КОЕ-ГМ), моноцитов (КОЕ-М), базофилов/тучных клеток (КОЕ-БТ), фибробластов (КОЕ-Ф) [25, 26].

Фибробластоподобные клетки-предшественники с образующими строму потенциальными были выделены также из крови больных с гиперлипидемией (ГЛП). Количество стромальных КОЕ по отношению к гемопоэтическим возрастало в зависимости от тяжести ГМК. Появление в крови боль-

ных с ГЛП клеток с потенциальными к образованию стромы, по-видимому, свидетельствует о том, что ГЛП на поздних стадиях атерогенеза вызывает необратимые изменения миелоидной ткани, которые сопровождаются миграцией в кровь таких клеток [27, 28]. Действительно, реакция костного мозга в ответ на ГЛП, проанализированная у пациентов при аортокоронарном шунтировании, характеризовалась аплазией и миелофиброзом костного мозга. Таким образом, впервые было показано, что влияние ГЛП на атерогенез опосредуется через стволовые коммитированные клетки – КОЕ: гемопоэтические и стромальные.

Обнаружение в периферической крови пациентов с ГЛП гемопоэтических и стромальных КОЕ, а также реакция костного мозга на ГЛП указывают на возможность проникновения стволовых коммитированных клеток в интиму артерий при АС и формировании ими очагов эктопического кроветворения, фиброзной хрящевой и костной тканей, которые могут являться источниками ростовых факторов и основой для развития АСБ [29].

Семейная гиперхолестеринемия. Исследования, проводимые на стыке фундаментальной и клинической кардиологии в 80-е годы XX века, были отмечены прорывом в изучении семейной гиперхолестеринемии (СГХС) – наследственного заболевания, приводящего к развитию АС уже в молодом возрасте. Без соответствующего лечения эти пациенты, особенно с гомозиготной формой заболевания, редко доживали до 30 лет. Американские ученые J.Goldstein и M.Braun установили природу этого заболевания, которое обусловлено дефектом гена, кодирующего белки-рецепторы к липопротеидам низкой плотности (ЛПНП). В результате уровень ХС в сыворотке крови этих пациентов достигает 500 и даже 1000 мг/дл. Это исследование в 1986 г. было отмечено Нобелевской премией. В результате началось стремительное развитие методов лечения СГХС. В Германии W.Staffel и H.Borberg разработали метод селективной иммуносорбции ХС ЛПНП с помощью специфических колонок, содержащих в своей основе бараньи поликлональные антитела к человеческим ЛПНП. По сути эти сорбционные колонки замещали функцию дефектной печени, в которой в норме содержится основная масса рецепторов к ЛПНП. С помощью метода иммуносорбции ХС ЛПНП за сеанс процедуры, который состоял из трех хроматографических (сорбционных) циклов, можно было снизить его уровень в плазме крови более чем на 50%. Метод быстро начал распространяться в США, Канаде, Германии, Франции, Италии. Усовершенствовалась аппаратура, появились специальные центрифужные сепараторы крови, которую обеспечивали разделение крови на плазму и клеточные элементы при низкой скорости потока крови через сепаратор, что делало это процедуру легко переносимой для больных и позволяло проводить ее даже у детей бледного возраста. Кардиоцентр был одним из первых учреждений в мире, где эта проблема разрабатывалась на высоком уровне. В Институте экспериментальной кардиологии в лаборатории иммуносорбентов (С.Н.Покровский) было налажено производство отечественных иммуносорбентов, которые по сорбционным характеристикам превосходили лучшие в то время сорбенты австрийской фирмы «Имуно». В Институте клинической

кардиологии проводилась программа по лечению больных с СГХС, в которую были включены пациенты, страдавшие этим недугом (Г.А.Коновалов). Эта программа проводилась в рамках международного сотрудничества, в частности с Рогозинским институтом Корнельского университета (Нью-Йорк). Шел постоянный обмен опытом – американские и российские эксперты посещали лаборатории друг друга, проводили семинары, представляли доклады на крупнейших форумах, посвященных проблемам СГХС и экстракорпоральной терапии [29]. Нужно отметить, что метод иммуносорбции ХС ЛПНП предшествовал появлению лечения статинами и был в начале 80-х годов XX века безальтернативным методом лечения больных с СГХС. Иммуносорбция, как и другие экстракорпоральные процедуры, позволяла продлить жизнь по сути обреченным больным, повысить качество их жизни и стать активными членами общества.

Говоря о методе иммуносорбции, необходимо упомянуть еще об одном достижении в этом направлении. Впервые в мире в группе С.Н.Покровского был создан иммуносорбент на основе поликлональных антител к липопротеину(α) – Лп(α). Он представляет частицу ЛПНП с присоединенным к ней посредством дисульфидной связи специфического апопротеина(α). Структура последнего в значительной степени совпадает со структурой плазминогена, и большинство исследователей считают, что именно благодаря этому сходству Лп(α) может оказывать ингибирующее действие на активацию плазминогена, способствуя, таким образом, развитию тромботических осложнений. Следует отметить, что такой риск присущ лицам, имеющим в крови высокую концентрацию Лп(α), превышающую 30 мг/дл. Проблема состоит в том, что до настоящего времени нет препаратов, которые могли бы снизить значимо уровень Лп(α). Никотиновая кислота и эстрогены позволяют добиться снижения уровня Лп(α) примерно на 20%. Однако у лиц с высокой концентрацией Лп(α) этого недостаточно для предупреждения риска развития осложнений. Иммуносорбция Лп(α) позволила решить существующую проблему, снизить уровень Лп(α) до безопасного значения. Это было продемонстрировано в клинических исследованиях [30].

Медикаментозная терапия нарушений липидного обмена как средство профилактики АС и его осложнений. Если посмотреть на лечебные возможности, имевшиеся при жизни А.Л.Мясникова, то нетрудно заметить, что они складывались из общих мероприятий, диеты – рекомендаций, которые мало чем отличаются от тех, которые дают больным сегодня. Что же касается собственно медикаментозной терапии, то она в основном сводилась к назначению аскорбиновой и никотиновой кислоты, витаминов В₆ и В₁₂, фолиевой кислоты, холина и метионина, препаратов делипина (аскорбиновая кислота, пиридоксин, метионин и люминал), цетамифена, атромида. Единственным гиполипидемическим препаратом среди них был атромида – не что иное, как клофибрат, который был эффективным только при выраженной гипертриглицеридемии и не влиял на уровни общего ХС или ХС ЛПНП, а у некоторых больных даже повышал их. Он вскоре был вытеснен другими фибратами. Следует отметить и то,

что уже в то время для лечения АС начали применять эстрогены. Этот вид терапии до настоящего времени остается предметом постоянных дискуссий о целесообразности его назначения. В ряде исследований была отмечена высокая частота развития побочных эффектов при длительном применении эстрогенов. В то же время эстрогены существенно улучшают липидный профиль, в частности, повышая в крови уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и снижая уровень Лп(α). Появление новых, более совершенных лекарственных форм и данные клинических исследований дают основание считать, что в ряде ситуаций лечение эстрогенами может быть весьма эффективным средством профилактики прогрессирования тяжести АС.

Однако все перечисленные лекарственные средства оказывали незначительное действие в отношении как нормализации липидного обмена, так и профилактики АС.

В начале 70-х годов XX века произошло событие, которое коренным образом изменило ситуацию в лечении АС. Японский ученый А. Endo создал первый статин, являющийся ингибитором фермента – редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзима А (ГМГ-КоА), который ингибировал синтез ХС на ранней стадии его образования. Препарат назывался «мевастатин» и был выделен из продуктов жизнедеятельности *Penicillium citrinum*. Он не нашел клинического применения, но другой статин, разработанный в лаборатории А. Endo, правастатин, получил в дальнейшем широкое клиническое применение. Вскоре вслед за тем американские ученые из фармацевтической компании «Merck&Company» выделили мевинолин из гриба *Aspergillus terreus*. Клинические испытания этого препарата показали его высокую эффективность в снижении уровня общего ХС и ХС ЛПНП. В 1987 г. на фармацевтическом рынке появился ловастатин. В течение следующего десятилетия появлялись новые полусинтетические и синтетические статины, которые уверенно занимали свое место в коррекции гиперхолестеринемии и нормализации нарушений липидного обмена.

Многоцентровые рандомизированные клинические испытания (AF/Tex CAPS, WOSCOPS, CARE/LIPID, US, HPS) показали высокую эффективность статинов не только в качестве гиполипидемических средств, но и средств, снижающих сердечную смертность и другие сердечно-сосудистые осложнения (ССО) на 24–42%. Интересно, что результаты последнего и наиболее широкомасштабного кембриджского исследования по профилактике ИБС (HPS) показали, что симвастатин оказывает благоприятное влияние на прогноз заболевания вне зависимости от исходного уровня ХС в крови.

Современные статины снижают уровень ХС ЛПНП на 35–50%, уровень триглицеридов на 8–15% и умеренно повышают уровень ХС ЛПВП. С помощью статинов практически у 90% больных можно достичь рекомендуемых уровней ХС ЛПНП вне зависимости от его исходного уровня. Долгое время всех волновал вопрос: до какого оптимального уровня можно снижать концентрацию ХС ЛПНП без опасения получить непредсказуемые неблагоприятные эффекты? Исследования по так называемой агрессивной снижающей уровень липидов терапии с применением макси-

мальной дозы аторвастатина (PROVE-IT, REVERSAL, IDEAL, TNT) показали, что уменьшение уровня ХС ЛПНП <2 ммоль/л (80 мг/дл) дает дополнительный эффект в снижении частоты смертельных исходов, развития ИМ, потребности в реваскуляризации миокарда у больных высокого и очень высокого риска по сравнению с теми, кто получает это лечение с использованием стандартных терапевтических доз. Клиническое исследование (ASTEROID) со статином последней генерации розувастатином в дозе 40 мг/сут показало реальную возможность добиться реверсии АСБ в КА за 24 мес лечения (оценку динамики размеров АСБ проводили методом внутрисосудистого ультразвукового исследования) [31]. При этом уровень ХС ЛПНП опускался ниже 1,7 ммоль/л.

Исследование JUPITER с применением того же розувастатина в дозе 20 мг/сут у лиц без клинических проявлений АС, но имевших повышенную концентрацию С-реактивного белка (>2 мг/л), показало существенно меньшую частоту возникновения (на 44%) ССО, чем у таких же обследуемых, но получавших плацебо [32]. Это исследование представляет особый интерес в связи с тем, что в нем лечение было направлено не столько на снижение уровня ХС ЛПНП, который исходно практически не превышал нормальных значений, сколько на снижение уровня С-реактивного белка, который у всех больных, включенных в исследование, превышал 2 мг/л, т.е. был выше нормы. В известной мере результаты этого исследования свидетельствуют о пользе подавления неспецифического воспалительного процесса (в данном случае розувастатином) в сосудистой стенке, одним из показателей которого является повышенный уровень С-реактивного белка.

Однако, несмотря на впечатляющие результаты по снижению смертности и ССО, полученные в исследованиях с применением статинов, следует признать, что они не решили полностью проблему оптимальной профилактики АС и его осложнений. У многих пациентов, несмотря на прием статинов в адекватных дозах, наблюдали развитие тех или иных ССО, это обозначается как сохраняющийся резидуальный риск. К маркерам этого риска сегодня относят те параметры, в том числе и липидные, на которые статины либо не оказывают влияния, либо оно весьма незначительно. Это – ХС ЛПВП и триглицериды.

Отдельно нужно сказать о ЛПВП, которые выполняют функцию обратного транспорта ХС из периферических тканей в печень. Чем выше концентрация ХС ЛПВП, тем эффективнее осуществляется защитная функция от поражения АС. Вот почему концентрация ХС ЛПВП >1,5 ммоль/л (60 мг/дл) рассматривается в качестве фактора антириска развития АС. Однако проблема заключается в том, что пока нет данных рандомизированных клинических исследований, в которых было бы доказано, что повышение уровня ХС ЛПВП ведет к снижению частоты развития ССО. Более того, в исследовании ILLUMINATE, в котором оценивали препарат торсетрапиб (ингибитор белка, переносящего эфиры ХС) [33], несмотря на значительное по сравнению с контролем повышение уровня ХС ЛПВП, частота развития ССО (в особенности со смертельным исходом) была существенно выше в группе принимавших исследуемый препарат. Исследование пришлось прекратить досрочно. Оце-

нивая результаты этой неудачи, большинство экспертов пришли к выводу, что механизм, по которому ЛПВП выполняют свою протективную функцию, до конца не изучен. Поэтому идея о повышении уровня ХС ЛПВП, так же как и о повышении его транспортной активности, не оставлена. В этом направлении ведутся интенсивные исследования и, вероятно, в ближайшем будущем следует ожидать появление препарата, повышающего акцепторные свойства ЛПВП. Пока же в клинике для восполнения этого пробела вернулись к уже хорошо изученным препаратам, которые косвенным образом повышают концентрацию ХС ЛПВП. Речь идет о никотиновой кислоте и фибратах.

Никотиновая кислота – весьма эффективное гиполипидемическое средство, но только при назначении в дозе 2–4 г/сут. Ее применение ограничивалось из-за довольно высокой частоты развития побочных эффектов (чувство прилива крови к коже лица и головы, головокружение и др.), из-за чего многие пациенты прекращали прием препарата. Для устранения этих побочных явлений созданы формы никотиновой кислоты с замедленным высвобождением ее из таблетки. Это позволило существенно снизить частоту и тяжесть проявления побочных эффектов. Точные механизмы действия никотиновой кислоты не изучены, но очевидно, что препарат активизирует липопротеинлипазу и частично блокирует синтез ХС липопротеидов очень низкой плотности в печени. В результате снижается уровень триглицеридов в плазме крови и повышается уровень ХС ЛПВП. Причем повышение последнего наблюдается в большей степени, чем при приеме статинов.

Недавно завершилось исследование ARBITER-6 HALT, целью которого было показать, что повышение уровня ХС ЛПВП у больных с высоким риском ИБС, достигших целевого уровня ХС ЛПНП (<2,6 ммоль/л), вызывает реверсию АС в большей степени, нежели интенсивная терапия, направленная только на снижение уровня ХС ЛПНП. В исследовании сравнивали два режима лечения: симвастатин + эзетимиб (ингибитор всасывания ХС в кишечнике) 10 мг/сут и симвастатин + ниаспан (никотиновая кислота в форме замедленного высвобождения) 2 г/сут. Оценивали результаты с помощью ультразвукового измерения толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий, косвенно свидетельствующей о выраженности АС в КА. По окончании исследования уровень ХС ЛПНП у пациентов обеих групп составлял 1,7–1,8 ммоль/л, но уровень ХС ЛПВП у получавших ниаспан был выше на 25%, а уровень триглицеридов был ниже на 20%, чем в группе получавших эзетимиб. Соответственно, у первых отметили существенное уменьшение ТКИМ и отсутствие изменений ТКИМ у вторых [34].

Что касается фенофибрата, то в настоящее время проводится ряд исследований, цель которых показать, что комбинация статина с фенофибратом, в частности у больных сахарным диабетом, будет способствовать решению двух задач: снижению частоты развития макрососудистых (ИМ, инсульт) и микрососудистых осложнений (диабетическая ретинопатия, нефропатия и периферическая ангиопатия), причем первая задача решается с помощью статина, вторая – фибрата.

Среди других терапевтических новаций следует отметить препарат дарапладиб, который в настоя-

щее время проходит III фазу международных клинических исследований, в которых принимает участие и Россия, и который является ингибитором фермента липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A₂ (Лп-ФЛА₂). Она секретируется преимущественно макрофагами, и ее активность существенно возрастает в зоне АСБ. В плазме крови Лп-ФЛА₂ связывается с частицами ЛПНП и гидролизует фосфатидилхолин на их поверхности. Повышенная активность липазы способствует более интенсивному высвобождению изопростаноидов и ряда продуктов перекисного окисления липидов, которые провоцируют и усиливают воспалительный процесс в атеросклеротически измененной сосудистой стенке. Дарапладиб подавляет провоспалительную активность Лп-ФЛА₂ и, таким образом, снижает уровень модифицированных липопротеидов, обладающих провоспалительными свойствами. Ближайшее время покажет, какое место в комплексной терапии АС займет этот препарат.

Итак, совершенно очевидно, что сегодня мы находимся на новых, более высоких, чем в середине 60-х годов XX века, уровнях представлений о природе АС, понимания тонких механизмов различных нарушений липидного обмена, диагностики и лечения дислипидемий. Это стало возможным благодаря стремительно развивающемуся прогрессу фундаментальных исследований по молекулярной биологии, генетике, иммунологии. Существенно расширились наши представления о генетических дефектах при заболеваниях, сопровождающихся нарушениями метаболизма липидов и липопротеидов. Наконец, мы имеем возможность в большинстве случаев эффективно контролировать основные липидные параметры с помощью как немедикаментозных, так и медикаментозных средств и, таким образом, существенно снижать частоту развития тяжелых осложнений АС и смертельных исходов от них.

Тем не менее результаты длительного патоморфологического мониторинга, проведенного с интервалом 25 лет в 11 городах бывшего СССР в рамках проекта ВОЗ, показали, что за это время АС приобрел более тяжелое течение, поражая гораздо более молодых лиц, характеризуясь большей площадью поражения сосудистого русла и более деструктивными его изменениями. Эти данные опубликованы в 2002 г. в монографии А.М.Вихерта, В.С.Жданова и Н.Г.Стернби «Эволюция и патология атеросклероза у человека» [35].

Каковы ближайшие перспективы в области липидологии и изучения АС? Можно сослаться на заключение, прозвучавшее на XV Международном симпозиуме по АС, проходившем в июне 2009 г. в Бостоне (США). «Сегодня многие исследования, направленные на идентификацию новых биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний, быстро двигаются в направлении их выявления и оценки тех из них, которые будут необходимы для профилактики заболеваний в будущем. Открытие биомаркеров будет проводиться в большей мере за счет непрерывно развивающихся высоких технологий (геномика, протеомика, метаболомика, липомика), и в будущем это будет очень важно для того, чтобы развить новые подходы и новые стратегии для интеграции всех данных с целью моделирования риска и разработки подходов к индивидуальной терапии у каждого пациента».

Литература

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. *Кардиоваск. тер. и профилактика.* 2002; 3: 4–8.
2. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. М.: Медицина, 1965.
3. Fredrikson DS, Livi RI, Lees RS. Fat transport in lipoproteins- an integrated approach to mechanisms and disorders. *N Engl J Med* 1967; 276: 34–44.
4. Смирнов В.Н., Мазаев А.В., Асафов Г.Б. и др. Метаболизм амиака в сердечной мышце. В сб.: *Современные методы исследований в кардиологии. XXIV годичная научная конференция Института кардиологии им. А.Л.Мясникова АМН СССР.* М.: Медицина, 1974.
5. Чазов Е.И., Матвеева Л.С., Мазаев А.В. и др. Внутрикоронарное введение фибринолизина при остром инфаркте миокарда. *Тер. арх.* 1976; 4: 8–19.
6. Ross R, Harker L. Hyperlipidemia and atherosclerosis. *Science* 1976; 193: 1094–100.
7. Ilyinskaya OP, Loktionova SA, Arefieva AM et al. Population dynamics of polyploid human aortic endothelial cells in postnatal ontogenesis and atherosclerosis. *Angiol Vasc Surg (Moscow)* 1999; 5: 61–76.
8. Bobik A, Agrotis A, Kanellakis P et al. Distinct Patterns of isoform and receptor expression in human transforming growth factor-atherosclerotic lesions. Colocalization implicates TGF-beta in fibrofatty lesion development. *Circulation* 1999; 99: 2883–91.
9. Kalinina N, Agrotis A, Antropova Y et al. Smad expression in human atherosclerotic lesions: evidence for impaired TGF-beta/Smad signaling in smooth muscle cells of fibrofatty lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24 (8): 1391–6.
10. Kalinina N, Agrotis A, Tararak E et al. Cytochrome b558-dependent NAD(P)H oxidase-pbox units in smooth muscle and macrophages of atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22 (12): 2037–43.
11. Frid MG, Shekbonin BV, Koteliansky VE, Glukbova ME. Phenotypic changes of human smooth muscle cells during development. *Devel Biol* 1992; 153: 185–93.
12. Шехонин Б.В., Фрид М.Г., Тарарак Э.М. Фенотипы гладкомышечных клеток в процессе онтогенеза и в атеросклеротических бляшках. *Арх. патол.* 1993; 3: 34–8.
13. Шехонин Б.В., Зотиков А.Е., Покровский А.В. Гетерогенность гладкомышечных клеток в интимальных утолщениях различного генеза. *Бюл. экспер. биол. мед.* 1996; 8: 218–22.
14. Шехонин Б.В., Тарарак Э.М., Сироткин В.Н. и др. Атеросклеротические бляшки и рестенозы в сонной артерии после каротидной эндартерэктомии. Фенотипическая характеристика гладкомышечных клеток. *Кардиология.* 2000; 6: 43–5.
15. Pampou SY, Gnedov SN, Bystrevskaya VB et al. Cytomegalovirus genome and the immediate-early antigen in different layers of human aorta. *Virchows Arch* 2000; 436: 539–52.
16. Пампу С.Ю., Быстревская В.В., Смирнов В.Н. и др. Сверхранний антиген цитомегаловируса в клетках различных слоев аорты человека. *Кардиология.* 2000; 40 (7): 27–35.
17. Vinogradova TM, Roudnik VE, Bystrevskaya VB, Smirnov VN. Centrosome-directed translocation of Weibel-Palade bodies is rapidly induced by thrombin, calyculin A, or cytochalasin B in human aortic endothelial cells. *Cell Motility Cytoskeleton* 2000; 47: 141–53.
18. Vinogradova TM, Balasbova EE, Smirnov VN, Bystrevskaya VB. Detection of the centriole tyr- or acet-tubulin changes in endothelial cells treated with thrombin using microscopic immunocytochemistry. *Cell Motility Cytoskeleton* 2005; 62: 1–12.
19. Bryantsev AI, Loctionova SA, Ilyinskaya OP et al. Distribution, phosphorylation, and activities of Hsp25 in heat-stressed H9c2 myoblasts: a functional link to cytoprotection. *Cell Stress Chaperon* 2002; 7: 146–55.
20. Loctionova SA, Ilyinskaya OP, Gabai VI, Kabakov AE. Distinct effects of heat shock and ATP depletion on distribution and isoform patterns of human Hsp27 in endothelial cells. *FEBS Letters* 1996; 392: 100–4.
21. Loctionova SA, Ilyinskaya OP, Kabakov AE. Early and delayed tolerance to simulated ischemia in heat-preconditioned endothelial cells: a role of Hsp27. *Am J Physiol* 1998; 275: H2147–58.
22. Локтионова С.А., Ильинская О.П., Тарарак Э.М. и др. Предобработка тепловым шоком защищает актиновый цитоскелет эндотелиальных клеток от разрушения при истощении АТФ: роль белка теплового шока HSP27. *Бюл. экспер. биол. мед.* 1999; 127 (2): 237–40.
23. Тарарак Э.М., Сухова Г.К. Электронно-гистохимическое изучение состояния гликокаликса и эндоцитоза эндотелия аорты человека в процессе атерогенеза. *Ангиол. и сосуд. хир.* 1999; 5: 204–17.
24. Соболева Э.Л., Попкова В.М. Гемопоэтические клетки-предшественники (КОЕ-ГМ) в интима атероматозной аорты человека. *Бюл. экспер. биол. мед.* 1989; 106 (5): 600–4.
25. Smirnov VN, Antonov AS, Bystrevskaya VB et al. Cellular polymorphism in human aortic intima. In: O. Stain, S Eisenberg, Y Stein (eds) *Tel-Aviv: R&L Creative Communications Ltd.* 1992; 295–8.
26. Romanov YuA, Balyasnicova IV, Bystrevskaya VB et al. Endothelial heterogeneity and intimal blood born cells: relation to human atherosclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1995; 748: 12–37.
27. Soboleva EL, Popkova VN, Saburova OC et al. Colony forming units and atherosclerosis. In: *Atherosclerosis X, F.P. Woodford, J. Daignon, A. Sniderman (Eds). Elsevier Science,* 1995; 919–25.
28. Соболева Э.Л., Собурова О.С., Рожкова Т.А., Творогова М.Г. Стволовые клетки гемопоэтической и стромальной линии дифференцировки и атеросклероз человека. *Ангиол. и сосуд. хир.* 1999; 5: 190–203.
29. Konovalov GA, Kurdanov KhA, Vedernikov AYU, Pokrovskiy SN et al. Low density Lipoprotein (LDL) cholesterol immunopheresis intreatment three patients with familial hypercholesterolemia Ist Internation. *Congress of the world apheresis association. Tokyo, May 20–23, 1986;* 70.

Е.Б.Майков¹, С.Ф.Соколов¹, С.П.Голицын¹, И.Н.Брегвадзе¹,
Е.С.Быкова¹, Ю.А.Юричева¹, Л.В.Розенштраух², Е.И.Чазов¹

Отечественные антиаритмические препараты III класса: от эксперимента до клиники

¹Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова РКНПК,

²Институт экспериментальной кардиологии РКНПК

Аннотация

Представлены обобщенные результаты более чем 20-летних исследований отечественных антиаритмических препаратов III класса, синтезированных в НИХФИ (Москва).

Результаты доклинических исследований первого отечественного антиаритмика III класса нибентана и нового антиаритмического препарата (НАП) III класса были получены в лаборатории электрофизиологии сердца. В ходе экспериментов *in situ* и на животных моделях были показаны ионные механизмы кардиотропного действия этих препаратов и механизмы их антиаритмического действия при фибрилляции предсердий у животных.

В ходе клинических испытаний в отделе клинической электрофизиологии были изучены электрофизиологические эффекты препаратов и показано, что в основе механизмов антиаритмического действия нибентана и НАП лежит увеличение рефрактерных периодов проводящих тканей сердца без влияния на проводимость, что характерно для препаратов III класса (по классификации V. Williams). Нибентан проявил высокую эффективность в кардиоверсии хронической фибрилляции предсердий, существенно превосходящую эффективность препаратов того же класса, синтезированных за рубежом. Приводятся результаты I и II (пилотные данные) фазы клинического испытания НАП, позволяющие предполагать хорошие перспективы применения этого антиаритмического средства.

Ключевые слова: экспериментальная электрофизиология сердца, клиническая электрофизиология сердца, антиаритмические препараты III класса.

Е.В. Maikov¹, S.F. Sokolov¹, S.P. Golitsyn¹, I.N. Bregvadze¹, E.S. Bykova¹, Yu.A. Yuricheva¹,
L.V. Rozenshtraub², E.I. Chazov¹

Russian class III antiarrhythmics: from experiment to clinic

¹AL. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology,

²Institute of Experimental Cardiology

Annotation

The paper gives the pooled results of more than 20-year studies of Russian class III antiarrhythmics synthesized at the Chemopharmaceutical Research Institute (Moscow).

The results of preclinical trials of the first Russian class III antiarrhythmic nibentan and a new class III antiarrhythmic agent (NAA) were obtained at the Laboratory of Cardiac Electrophysiology. The experiments *in situ* and on animal models demonstrated the ionic mechanisms of cardiotropic action of these agents and the mechanisms of their antiarrhythmic activity in animals with atrial fibrillation.

The clinical trials performed at the Department of Clinical Electrophysiology studied the electrophysiological effects of the drugs and showed that the mechanisms of antiarrhythmic action of nibentan and NAA were based on the longer refractory periods of cardiac conducting tissues, without affecting their conduction, which is characteristic of class III agents (by the V. Williams classification). Nibentan displayed the high efficacy in the cardioversion of chronic atrial fibrillation, which was much greater than that of this class agents synthesized in foreign countries. The results of the Phases I and II (pilot data) clinical trial of NAA are given, which suggest that this antiarrhythmic agent shows good promise for use.

Keywords: experimental cardiac electrophysiology, clinical cardiac electrophysiology, class III antiarrhythmics.

Сведения об авторах:

Майков Евгений Борисович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургии нарушений ритма сердца (тел.: 414-67-85)

Соколов Сергей Федорович – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургии нарушений ритма сердца (тел.: 414-63-84)

Голицын Сергей Павлович – доктор мед. наук, проф., рук. отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургии нарушений ритма сердца (тел.: 499-149-01-51)

Брегвадзе Инна Нодариевна – аспирант в отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургии нарушений ритма сердца

Быкова Елена Сергеевна – аспирант в отд. новых методов исследования

Юричева Юлия Александровна – лаборант-исследователь отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургии нарушений ритма сердца (тел. 414-68-32)

Розенштраух Леонид Валентинович – акад. РАМН и РАН, доктор биол. наук, рук. лаборатории электрофизиологии сердца (тел.: 414-67-39)

Чазов Евгений Иванович – акад. РАМН и РАН, ген. дир. Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова РКНПК (тел.: 499-415-00-25)

Повышение эффективности лекарственного лечения больных, страдающих нарушениями сердечного ритма, невозможно без создания новых средств антиаритмической терапии. Если 70–80-е годы прошлого столетия ознаменовались интенсивной разработкой антиаритмических препаратов (ААП) I класса, то начиная с 90-х годов XX века исследователи изменили направление своего поиска в сторону ААП III класса, что имело веские причины. Прежде всего был накоплен достаточный объем информации, говорящий о том, что ААП III класса обладают широким спектром антиаритмической активности и по своей эффективности нередко превосходят представителей ААП I класса при лечении как наджелудочковых, так и желудочковых форм сердечных аритмий. Кроме того, было показано, что препараты ААП I класса могут представлять непосредственную угрозу жизни пациентов, если их применяют для лечения желудочковых аритмий у больных, перенесших инфаркт миокарда или имеющих другую органическую патологию сердца [1, 2]. Более того, обнаружено, что использование этих препаратов для лечения наджелудочковых нарушений ритма сердца, в частности мерцательной аритмии, также может приводить к повышению относительного риска смерти [3, 4].

В то же время результаты крупных многоцентровых исследований показали непревзойденную

до настоящего времени клиническую эффективность применения средств, относящихся к III классу (соталол, амиодарон), у больных, страдающих злокачественными желудочковыми аритмиями (исследования ESVEM и CASCADE) [5, 6]. При этом подтвердилось не только высокая антиаритмическая активность препаратов, но и их способность существенно улучшать прогноз жизни пациентов.

Все это явилось стимулом для мобилизации усилий по созданию и внедрению в клиническую практику новых (помимо амиодарона и соталола) ААП III класса [7–9].

Работа в этом направлении ведется во всем мире, включая Россию. В нашей стране ее первым результатом стал препарат, получивший название нибентан (НБ), который был синтезирован в НИХФИ [10].

I. НИБЕНТАН – первый отечественный антиаритмический препарат III класса

Результаты доклинических исследований

Доклиническое изучение механизмов действия НБ проводилось в лаборатории электрофизиологии сердца. Результаты экспериментов на сердце *in situ* и экспериментов на животных моделях показали следующее:

1. Внутривенное введение НБ в дозах 0,063–0,25 мг/кг приводило к зависимым от дозы увеличению рефрактерных периодов как в предсердиях, так и в желудочках, причем максимальное увеличение эффективных рефрактерных периодов (ЭРП) составило 37 и 26% соответственно (рис.1) [11].

2. В опытах с острой окклюзией коронарной артерии и при холинергических фибрилляциях предсердий, вызванных раздражением блуждающих нервов или введением ацетилхолина в артерию синоатриального узла у собак, показана антиаритмическая активность НБ. Препарат предотвращал фибрилляцию желудочков в большей части случаев (по сравнению с контрольной группой), предотвращал и прекращал ваготоническую фибрилляцию предсердий при применении НБ в дозе 0,25 мг/кг во всех случаях [12–14].

3. Показано, что антиаритмическая активность НБ связана с его влиянием на рефрактерность. Рост рефрактерности вызывает увеличение длины волны возбуждения, что приводит к прекращению или предотвращению циркуляции возбуждения (re-entry) в миокарде. Измерение электрофизиологических параметров показало, что

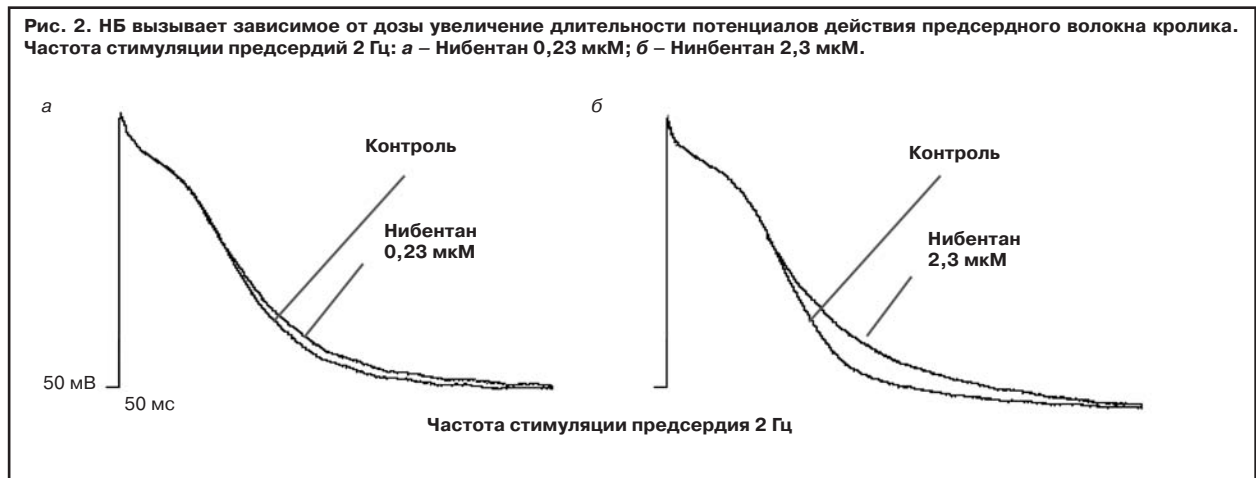
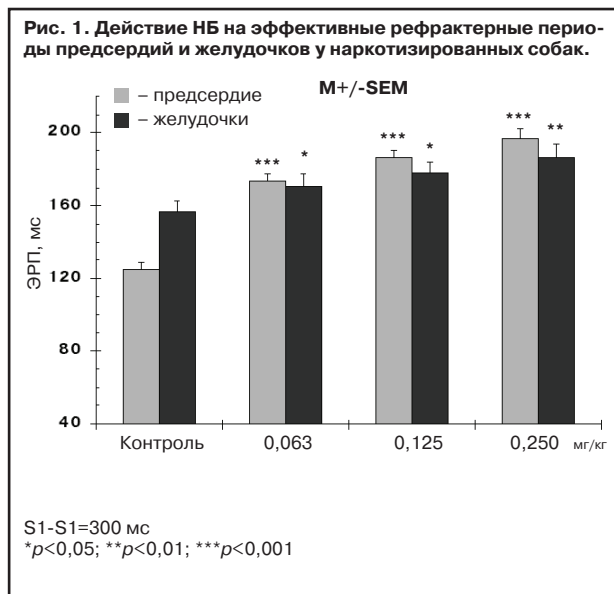
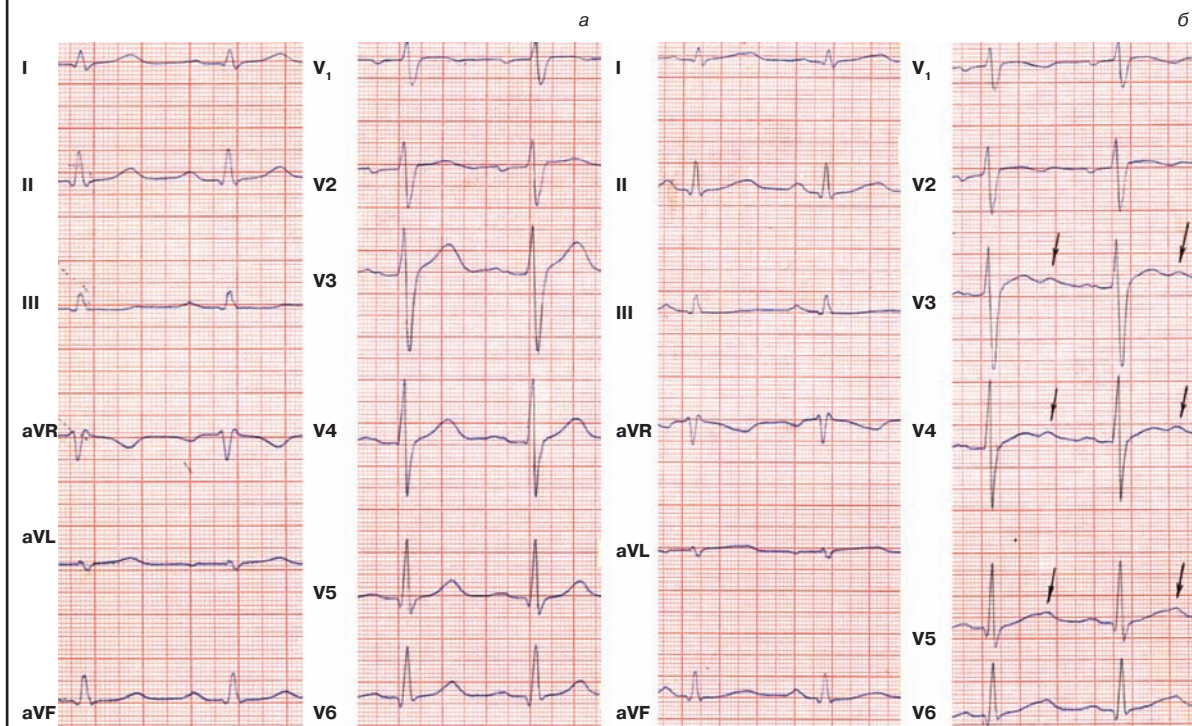


Рис. 3. ЭКГ до (а) и после (б) введения НБ (0,125 мг/кг).



НБ (0,25 мг/кг) увеличивает предсердный ЭРП и длину волны возбуждения на 63 и 52% соответственно. Результатом таких изменений было увеличение минимально возможного размера функционального контура re-entry и купирование холинергической фибрилляции предсердий в большинстве наблюдений.

Кроме того, антиаритмический эффект НБ, помимо, связан также с прямым антихолинергическим действием препарата [15–17].

4. Увеличение рефрактерных периодов было обусловлено ростом длительности трансмембранных потенциалов действия в предсердиях и желудочках на уровне 50 и 90% реполяризации.

5. Влияние НБ на изолированные кардиомиоциты было обусловлено подавлением калиевого тока задержанного выпрямления – I_K , что приводило к росту рефрактерности и длительности потенциалов действия кардиомиоцитов (рис. 2). Была установлена зависимость от дозы этих эффектов и высказано предположение, что обнаруженные эффекты НБ на I_K могут иметь место и при его использовании в клинике и быть основой его антиаритмического действия.

6. При проведении сравнительного исследования эффектов энантимеров НБ (+) и (-) с влиянием рацемата НБ на трансмембранные потенциалы действия волокон Пуркинье сердца собаки не выявлено преимуществ первых перед рацематом НБ. Именно поэтому рацемат был рекомендован для клинического применения. В предыдущем и последующем изложении под термином «нибентан» подразумевается рацемат НБ.

7. Нибентан обладает антихолинолитической активностью, что подтверждается подавлением выходящего калиевого тока, активируемого ацетилхолином – IK_{ACh} [18].

8. Нибентан вызывает отрицательное хронотропное действие за счет прямого влияния на

клетки синусового узла. Причинами замедления спонтанной активности под влиянием НБ являются увеличение длительности потенциалов действия и уменьшение скорости медленной диастолической деполяризации в пейсмекерных клетках [19–21].

9. Нибентан уменьшает реверсию градиента реполяризации, которую вызывает ацетилхолин в предсердиях, что может способствовать усилению антиаритмической активности препарата при наджелудочковых аритмиях.

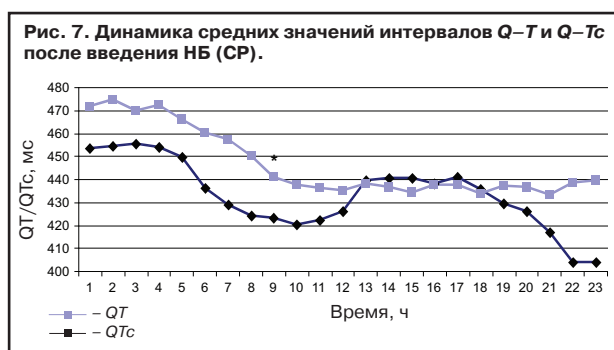
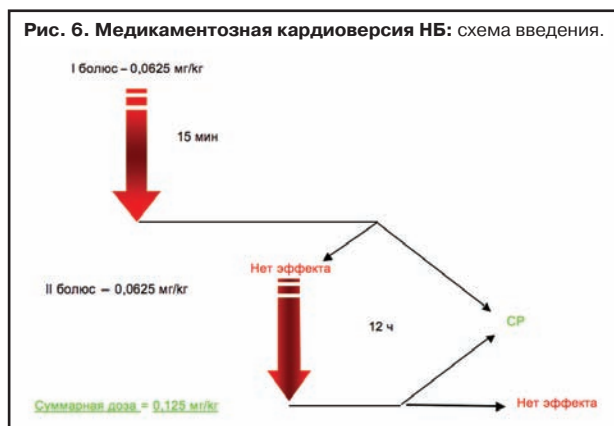
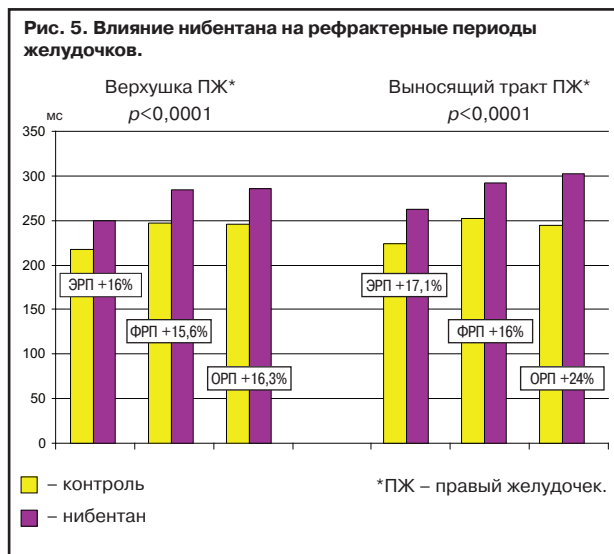
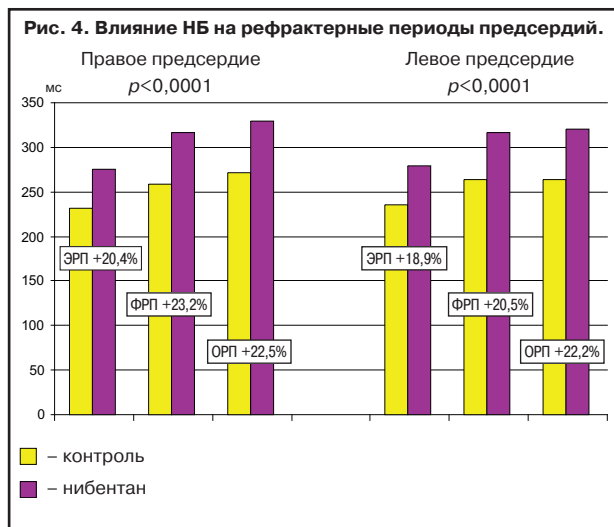
10. Совокупность полученных данных позволяет отнести НБ к ААП III класса по классификации Вагхана Вильямса [22, 23].

II. Электрофизиологические эффекты и механизмы антиаритмического действия НБ у больных с пароксизмальными тахикардиями

Первые клинические испытания НБ были проведены в 1993–1996 гг. в отделе клинической электрофизиологии в условиях внутрисердечного электрофизиологического исследования (ЭФИ) и в отделе неотложной кардиологии Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова [24, 25].

1. В условиях лекарственных проб, выполненных под контролем внутрисердечного ЭФИ, НБ (0,125 мг/кг) проявил ярко выраженные электрофизиологические эффекты ААП III класса [24–31].

Было обнаружено существенное и достоверное увеличение интервалов $Q-T$ и $Q-T_c$, что сопровождалось появлением волны U в половине наблюдений (рис. 3). Прирост этих показателей составил 22,4 и 21,9% соответственно. При этом препарат не вызывал значимых изменений интервала $P-Q$ и продолжительности комплекса QRS на электрокардиограмме (ЭКГ), характеризующих процессы проведения возбуждения по сердцу.



2. Влияние НБ на функцию синусового узла проявилось умеренным, но статистически достоверным удлинением среднего сердечного цикла (ССЦ), в среднем на 8,3%.

3. После введения НБ не только на ЭКГ, но и при записи эндокардиальных потенциалов не удалось обнаружить значимых изменений временных интервалов, характеризующих процессы проведения возбуждения. Не изменилось время синоатриального проведения, внутрисердечного и межпредсердного проведения, время проведения по атриовентрикулярному (АВ) узлу (интервал А–Н) и системе Гиса–Пуркинье (интервал Н–V) [28, 29].

4. Основным электрофизиологическим эффектом НБ было резко выраженное увеличение продолжительности ЭРП, функционального (ФРП) и относительного (ОРП) рефрактерных периодов миокарда предсердий и правого желудочка. В правом предсердии эти показатели выросли на 20,4, 23,2 и 22,5% соответственно. В левом предсердии (коронарный синус) прирост этих же показателей составил 18,9, 20,5 и 22,2% (рис. 4).

Нибентан вызвал существенное удлинение рефрактерных периодов миокарда желудочков. В области верхушки правого желудочка ЭРП, ФРП и ОРП возросли на 16, 15,6 и 16,3% соответственно. Прирост этих же показателей в области выносящего тракта правого желудочка составил 17,1, 16 и 24% (рис. 5) [28, 29].

5. Антиаритмическая эффективность НБ была изучена у 10 больных с пароксизмальной АВ-узловой реципрокной тахикардией. Под действием НБ ЭРП быстрого (β) пути вырос на 14%. Изменение этого параметра определяет механизм антиаритмического действия НБ – блокаду проведения возбуждения в ретроградном звене цепи re-entry, т.е. в β -пути. Нибентан купировал пароксизмы реципрокной АВ-узловой тахикардии в 55% случаев, а в 80% предотвращал развитие приступов в ответ на эндокардиальную стимуляцию [26, 28].

6. При изучении эффектов НБ у 10 больных с аномальными путями проведения и ортодромной тахикардией наблюдались 2 механизма прекращения тахикардии. Пароксизмы купировались либо в результате блокады проведения возбуждения в ретроградном звене цепи re-entry (пучок Кента), либо в результате блокады проведения возбуждения в дистальной части антероградного звена цепи re-entry, т.е. в системе Гиса–Пуркинье.

Таким образом, удлинение рефрактерных периодов системы Гиса–Пуркинье, миокарда желудочков и аномальных путей предсердно-желудочкового проведения явилось электрофизиологическим механизмом противоаритмического действия НБ у больных с ортодромной тахикардией. Высокими были показатели антиаритмической эффективности препарата при данном варианте тахикардии. Нибентан купировал пароксизмы в 88% случаев, а в 80% случаев после его введения была полностью устранена возможность индукции ортодромной тахикардии с помощью эндокардиальной стимуляции [26, 28].

7. Удлинение рефрактерных периодов системы Гиса–Пуркинье сопровождалось важным электрокардиографическим феноменом аберрации комплексов QRS в большинстве наблюдений, особенно на фоне тахикардии или наджелудочковой экстрасистолии. Следует подчеркнуть, что дан-

ный феномен не является проявлением проаритмического действия препарата.

8. Результаты применения НБ у больных с желудочковой тахикардией проявились в невозможности повторной индукции тахикардии в 80% случаев. Следует отметить, что при исходной эндокардиальной стимуляции во всех случаях воспроизводились приступы тахикардии с высокой (200 уд/мин и более) частотой, что в ряде случаев сопровождалось коллапсом и требовало проведения экстренной электрической кардиоверсии [32, 33].

9. Действие НБ у 5,7% пациентов сопровождалось развитием побочного проаритмического эффекта. Во всех случаях это было развитие полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) – *torsade de pointes* (tdp) – в ответ на чрезмерное удлинение реполяризации, проявляющееся в росте интервала $Q-T$ до 500 мс и более. Механизм подобной проаритмической реакции связан с появлением так называемых ранних постдеполяризацій и является единым для всех ААП III класса, увеличивающих продолжительность потенциала действия за счет фазы реполяризации [32, 33].

По результатам клинических испытаний НБ был рекомендован для клинического применения как средство купирования различных форм наджелудочковых тахиаритмий.

III. Эффективность и безопасность НБ при медикаментозной кардиоверсии у больных с хронической (персистирующей) формой фибрилляции и трепетания предсердий

Накопленный за последние десятилетия опыт применения ААП при различных формах фибрилляции предсердий (ФП) показывает, что именно ААП III класса могут оказаться наиболее перспективной группой лекарственных средств при лечении ФП [34–40]. Поэтому особый интерес представляют результаты клинического изучения НБ в качестве средства медикаментозной кардиоверсии хронической персистирующей ФП.

В отделе клинической электрофизиологии была изучена эффективность и безопасность внутривенного введения НБ для медикаментозной кардиоверсии у больных с хронической формой ФП и трепетания предсердий (ТП) в дозе до 0,125 мг/кг [41–48].

В исследование были включены 64 пациента со средней продолжительностью текущего эпизода аритмии $6,7 \pm 6,8$ мес (от 8 сут до 36 мес). Из 64 больных 56 имели персистирующую форму ФП, остальные персистирующую форму ТП.

Обязательными условиями для проведения медикаментозной кардиоверсии были: 1) отсутствие, по данным чреспищеводной эхокардиографии (ЭхоКГ), внутрисердечного тромбоза; 2) адекватный уровень гипокоагуляции на фоне приема антикоагулянтов непрямого действия с достижением МНО 2–3 в течение 5–7 дней до планируемой кардиоверсии; 3) отмена любых ААП (в том числе β -адреноблокаторов и дигоксина). Препараты отменяли не менее чем за 5 периодов их полувыведения. В случае приема кордарона этот период был не менее 3 мес, при условии нормализации длительности интервала $Q-T$ до кардиоверсии.

В исследование не включали пациентов, имеющих: 1) размер левого предсердия (ЛП) >5 см,

фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 40% (по данным ЭхоКГ); 2) замедление внутрисердечной проводимости ($QRS > 110$ мс); 3) брадисистолическую форму ФП с частотой сердечных сокращений (ЧСС) менее 60 уд/мин в дневное время или паузы более 3 с в ночное время по результатам холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ); 4) признаки дисфункции синусового узла (синусовая брадикардия с ЧСС < 50 уд/мин, синоатриальные блокады), предшествующие эпизоду мерцательной аритмии (МА), подтвержденные данными ЭКГ либо ХМ ЭКГ; 5) продолжительность интервала $Q-Tc > 440$ мс, определенную на фоне ФП или ТП; 6) желудочковую эктопическую активность выше II градации (по Лауну) по результатам ХМ ЭКГ, а также ЖТ и фибрилляцию желудочков (ФЖ) в анамнезе; 7) тиреотоксикоз (медикаментозно некомпенсированный); 8) недостаточность кровообращения II–III стадии; 9) нестабильную стенокардию, острый инфаркт миокарда или операции с использованием искусственного кровообращения, перенесенные менее 2 мес назад; 10) гипокалиемию, гипомagneмию.

Для медикаментозной кардиоверсии использовали 1% раствор НБ. Расчетную дозу препарата (0,125 мг/кг) после предварительного разведения делили пополам и вводили поочередно, каждую из частей (по 0,0625 мг/кг) в течение 3–5 мин в виде 2 болюсов (рис. 6). Условиями прекращения введения препарата на любом из этапов кардиоверсии являлись: 1) восстановление сердечного ритма; 2) увеличение длительности интервала $Q-T > 500$ мс; 3) снижение ЧСС < 50 уд/мин; 4) развитие проаритмических эффектов препарата.

При используемой схеме введения препарата эффект первой дозы (0,0625 мг/кг) в двух группах составил 29,7% (19/64): 26,7% (15/56) у пациентов с ФП и 50% (4/8) у пациентов с ТП. А эффективность препарата в дозе до 0,125 мг/кг суммарно составляла 72% (46/64): 67,8% (38/56) у больных с ФП и 100% (8/8) при ТП.

У 82% (35 из 46) больных купирующий эффект НБ наступал в пределах первого часа с момента введения.

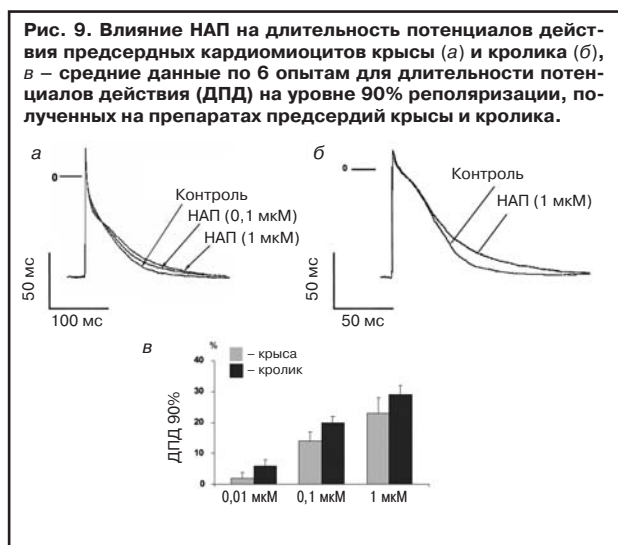
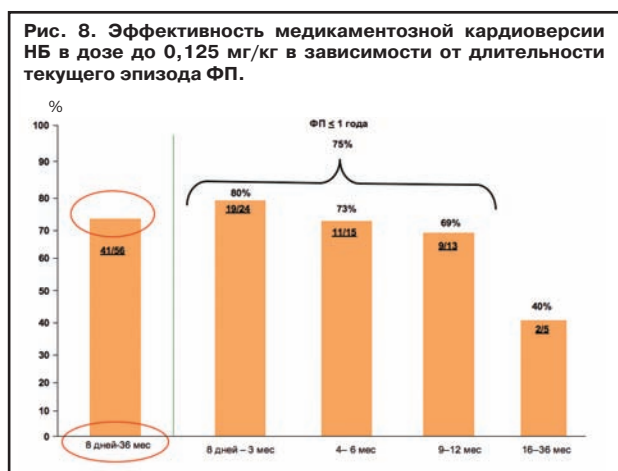
Сравнение динамики длительности интервалов $Q-T$ и $Q-Tc$ под действием НБ по результатам ЭКГ-измерений и ХМ ЭКГ

Удлинение интервала $Q-T$ является важнейшим электрофизиологическим проявлением действия НБ, как и других ААП III класса. Длительность интервала $Q-T$, измеренная на фоне МА непосредственно перед восстановлением синусового ритма (СР), во всех случаях была достоверно больше, чем при контрольном измерении, которое непосредственно предшествовало началу введения.

Под действием НБ интервал $Q-T$ достиг 405 ± 47 мс (удлинение на 6440 мс, $p < 0,001$), а средний показатель $Q-Tc$ на фоне действия препарата составил 497 ± 45 мс.

Длительность интервала $Q-T$, измеренная в пределах 1-й минуты после устранения ФП и ТП (при СР), составила 453 ± 39 мс, а длительность $Q-Tc$ – 471 ± 44 мс.

У всех больных с достигнутым восстановлением СР был проведен почасовой анализ (24 ч наблюдения) динамики интервалов $Q-T$ и $Q-Tc$ на холтеровских мониторинговых записях ЭКГ в 12 отведениях (рис. 7).



Средние значения интервалов $Q-T$ и $Q-Tc$ в пределах 1-го часа от начала введения препарата составили 455 ± 47 и 470 ± 39 мс соответственно и почти не изменялись в течение последующих 4 ч наблюдения. К 9-му часу наблюдения отмечено статистически значимое уменьшение длительности этих интервалов по сравнению с исходными значениями. Средняя длительность $Q-T$ к этому времени составила 423 ± 35 мс, а $Q-Tc = 440 \pm 25$ мс.

Восстановление нормальных значений интервалов $Q-T$ и $Q-Tc$ происходило в среднем через 17–18 ч (см. рис. 7).

Наблюдали 1 случай динамики изменений интервалов $Q-T$ и $Q-Tc$, резко отличающийся от всех остальных. У пациентки после восстановления СР с нормальными значениями интервалов $Q-T$ и $Q-Tc$, равными 440 мс, отмечено в дальнейшем постепенное увеличение их длительности, величины которых к 3-му часу после введения НБ (через 2,5 ч после восстановления СР) составили 640 и 739 мс соответственно. Именно в этот период у больной отмечено 7 пробежек бессимптомной ЖТ типа «tdp». После 5 ч наблюдения, как и у остальных пациентов этой группы, произошло снижение этих показателей, которые к 6-му часу достигли 500 мс. Тем не менее до 22-го часа наблюдения у пациентки сохранялись повышенные значения $Q-T = 480$ и $Q-Tc = 470$ мс, тогда как средние значения $Q-T$ и $Q-Tc$, зарегистрированные в аналогичный временной пери-

од у остальных пациентов, составляли 400 ± 35 и 433 ± 27 мс соответственно.

Анализ ХМ ЭКГ показал, что увеличение $Q-T/Q-Tc$ после применения НБ является довольно устойчивым во времени явлением.

Таким образом, было показано, что эффективность медикаментозной кардиоверсии НБ по схеме, использованной в исследовании, начиная с дозы 0,0625 мг/кг и не превышая дозы 0,125 мг/кг, составляет 72%: 68% при ФП и 100% при ТП, при этом проаритмический эффект в виде ЖТ типа «tdp» регистрируется у 3% больных.

Достигнутое за счет этой схемы снижение средней эффективной дозы, по сравнению с более ранним опытом применения препарата в более высоких дозах, не привело в нашем исследовании к снижению его антиаритмической эффективности, позволило обеспечить высокий купирующий эффект при МА и снизить частоту развития ЖТ типа «tdp».

В связи с тем что в исследовании препарат был эффективен у всех больных с ТП, анализ эффективности медикаментозной кардиоверсии в зависимости от длительности текущего эпизода аритмии был проведен лишь у пациентов с ФП (рис. 8). Среди больных, включенных в это исследование, максимальная продолжительность текущего эпизода ФП составила 36 мес. Оказалось, что при продолжительности текущего эпизода ФП до 1 года НБ сохранял высокую (в среднем 72,5%) эффективность. А наиболее эффективен препарат был в группе больных с длительностью проявлений аритмии до 3 мес. Снижение эффективности препарата по мере увеличения длительности текущего эпизода ФП, очевидно, обусловлено процессами электрического и структурного ремоделирования предсердий.

Таким образом, клиническое изучение НБ у больных с персистирующей формой ФП и ТП показало следующее:

1. Применение НБ для медикаментозной кардиоверсии ФП в дозе 0,0625 мг/кг эффективно в 30% наблюдений, в дозе 0,125 мг/кг – в 72%, а при кардиоверсии ТП – в 100%.
2. Восстановление СР после введения НБ у больных с персистирующей формой МА в 82% случаев происходит в течение 1-го часа.
3. Рекомендуемый алгоритм (дробного) введения НБ позволяет минимизировать риск развития проаритмических побочных эффектов: от полного их отсутствия при применении препарата в дозе 0,0625 мг/кг до 3% проаритмических проявлений («tdp») при дозе 0,125 мг/кг.

Показатели клинической эффективности НБ при ФП и ТП впервые позволили рассматривать медикаментозную кардиоверсию в качестве реальной альтернативы кардиоверсии электрической.

Как показало специально проведенное исследование с применением чреспищеводной ЭхоКГ, это имеет особое клиническое значение. В отличие от электрической кардиоверсии, при которой всегда имеет место фактор электрической травмы сердца, кардиоверсия НБ сопровождается существенно более быстрой нормализацией предсердной гемодинамики. Последнее в свою очередь является фактором снижения риска развития тромбоэмболических осложнений после восстановления СР.

IV. Экспериментальное исследование нового ААП III класса

Одновременно с работой по изучению и внедрению в клиническую практику НБ продолжался поиск других ААП III класса с высокой эффективностью и низкой токсичностью. Несколько лет назад был синтезирован новый ААП (НААП) с потенциально высокой антиаритмической активностью. Экспериментальное изучение электрофизиологических и антиаритмических эффектов проводилось в лаборатории электрофизиологии сердца Института экспериментальной кардиологии [49–52].

Влияние НААП на потенциал действия

На рис. 9 представлены записи потенциала действия (ПД) предсердного волокна крысы (рис. 9, а) и кролика (рис. 9, б) в контроле и при действии НААП в концентрациях 0,01; 0,1 и 1 мкМ. Видно, что он значительно в зависимости от дозы увеличивал ПД за счет замедления конечной фазы реполяризации в предсердных волокнах у каждого из животных. При этом в диапазоне исследованных концентраций НААП не изменял потенциала покоя, амплитуды ПД и длительности ПД.

В концентрации 0,1 и 1,0 мкМ НААП достоверно увеличивал на 19 ± 5 и $26 \pm 7\%$ длительность ПД на уровне 90% реполяризации по сравнению с контрольными значениями у каждого из исследованных животных (см. рис. 9).

Подобное увеличение длительности ПД при неизменности других параметров ПД характерно для ААП III класса. Такое изменение ПД приводит к увеличению рефрактерности.

Ионные механизмы действия НААП

Ионные механизмы действия НААП изучали на ферментативно изолированных кардиомиоцитах. На рис. 10, а–в приведены данные регистрации выходящих калиевых токов (IK, IK1 и Ito). Влияние НААП в концентрациях 0,1, 1,0, 10 мкМ показано на одном и том же кардиомиоците. Препарат в зависимости от дозы подавлял IK. Суммарная зависимость доза–эффект НААП на IK показана на рис. 10 НААП в концентрациях 0,1, 1,0 и 10 мкМ достоверно снижал амплитуду IK на $14 \pm 3,7$, $18 \pm 5,4$ и $26 \pm 3,3\%$ соответственно ($p < 0,05$ для всех концентраций). Анализ данных опытов показал, что достоверные изменения амплитуды тока Ito не наблюдались даже при действии препарата в концентрации 10 мкМ.

Под действием НААП не выявлено изменений калиевого тока аномального выпрямления (IK1). Было обнаружено влияние препарата на входящий кальциевый ток (ICaL) большой проводимости. Достоверные изменения амплитуды ICaL происходили уже с концентрации 1 мкмоль. Небольшое замедление кальциевого входящего тока объясняет причину снижения синусового ритма, которое происходит при внутривенном введении препарата [49].

Ранее было показано, что НБ обладает холинолитической активностью. Подобное влияние может рассматриваться в качестве свидетельства существования еще одной мишени для достижения антиаритмического действия. Такой мишенью, в частности, могут быть холинорецепторы (например, M₂).

На предсердных волокнах крысы и кролика было показано что НААП в дозе 1 мкМ ослабляет действие негидролизуемого аналога ацетилхолина, карбохола (рис. 11) [51]. Подобное действие может быть особенно важно при зависимых от вагуса наджелудочковых тахикардиях, включая мерцание и трепетание.

Действие НААП на рефрактерные периоды и скорость проведения возбуждения

Было установлено, что увеличение рефрактерных периодов под действием НААП значительно более выражено в предсердиях, чем в желудочках. Степень увеличения ЭРП под действием НААП (дозы 1, 5, 10, 20, 40, 80 мкг/кг) как в предсердиях, так и в желудочках не зависела от исходной частоты стимуляции. Изменения ЭРП предсердия были достоверно выше контроля при всех испытанных дозах (кроме дозы 1 мкг/кг) и при всех межстимуляционных интервалах. В то же время ЭРП желудочка достоверно возрастал только при дозе 40 мкг/кг (рис. 12).

При регистрации электрограммы пучка Гиса НААП при всех испытанных дозах не оказывал влияния на интервалы А–Н и Н–V. При картировании правого предсердия НААП в дозах 20 и 40 мкг/кг не влиял на скорость предсердного проведения возбуждения.

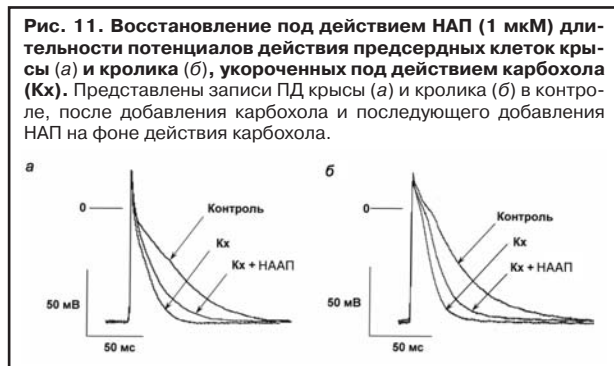
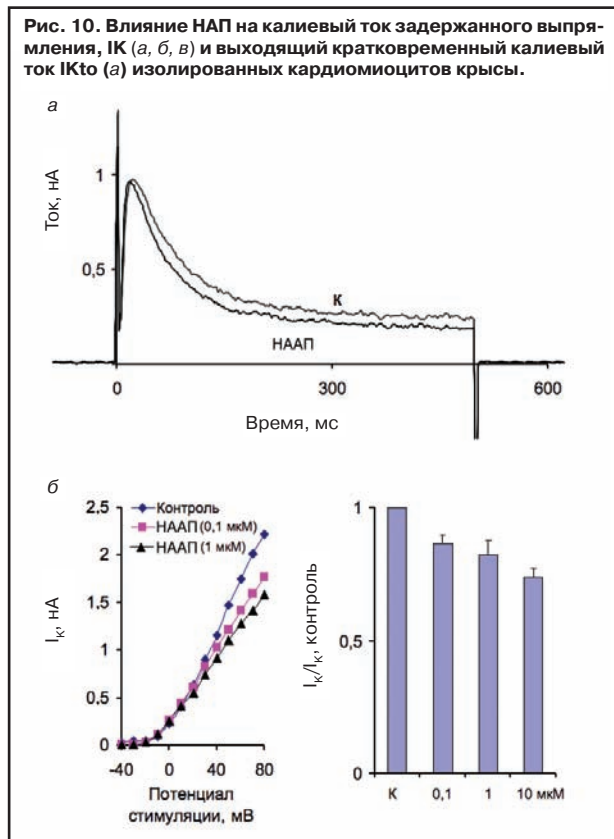
НААП не оказывал влияния на продолжительность P–Q и QRS у собак в дозах от 1 до 80 мкг/кг. Начиная с дозы 10 мкг/кг происходило достоверное увеличение сердечного цикла R–R. Следует отметить влияние препарата на интервал Q–T, который статистически достоверно возрастал при дозе 20 мкг/кг, но при дальнейшем увеличении дозы вплоть до максимальной (80 мкг/кг) дополнительного увеличения этого интервала не происходило. При этом скорректированный Q–T не изменялся ни при одной из тестированных доз.

Антиаритмическая активность НААП на моделях ваготонической ФП

Антиаритмическую активность НААП изучали на модели ФП, которую поддерживали с помощью стимуляции блуждающих нервов у наркотизированных собак на сердце in situ. ФП вызывали стимуляцией правого и левого блуждающих нервов в сочетании с кратковременной электростимуляцией ушка правого предсердия.

Эффективность НААП в прекращении и предотвращении ФП оказалась зависимой от дозы. Доза в 5 мкг/кг внутривенно более чем в 60% экспериментов прекращала ФП и ни в одном случае не предотвращала ее возникновения. По мере повышения дозы препарата возрастал процент прекращения и предотвращения ФП. При дозах 20 и 40 мкг/кг в 100% случаев прекращалась аритмия, а предотвращение ФП максимально достигало 80% [52].

Модель, в которой ФП поддерживается с помощью стимуляции блуждающих нервов, является одной из часто используемых моделей для проверки активности ААП на предсердиях. Вагусная стимуляция вызывает неоднородные уменьшения рефрактерности в разных участках предсердий, создавая, таким образом, условия, необходимые для возникновения и поддержания ФП функциональной природы. Эта модель применялась разными группами исследователей для тестирования



целого ряда ААП III класса, таких как d-соталол, амбазилд, дофетилид и азимилид, MS-551, NIP-142, а также НБ.

В этих работах показано, что основным механизмом действия ААП III класса является увеличение предсердной длины волны (произведение ЭРП на скорость проведения). В результате увеличения предсердной длины волны происходит увеличение размера индивидуального контура циркулирующей волны, что в свою очередь приводит к уменьшению числа контуров re-entry, способных одновременно уместиться в границах предсердной ткани. Когда длина волны достигает критической величины, поддержание циркуляции возбуждения становится невозможным и ФП прекращается. Таким образом, эффективность ААП зависит от его влияния на длину предсердной волны.

Аналогичную картину наблюдали в условиях картирования. Анализ эпикардального картирования предсердий во время прекращения ФП показал, что под действием НААП происходило снижение частоты активации предсердий (увеличение длительности предсердного цикла) за счет

постепенного уменьшения числа одновременно существующих волн возбуждения до полного прекращения re-entry. Эти изменения коррелировали с увеличением ЭРП предсердий под действием препарата на фоне стимуляции блуждающих нервов. Введение первой дозы НААП (5 мкг/кг) купировало ФП у 4 из 6 собак, что сопровождалось увеличением ЭРП от 93 до 121 ± 6 мс. Следует еще раз подчеркнуть, что НААП не влиял на скорость проведения по предсердиям. Таким образом, антиаритмическое действие препарата при фибрилляции объясняется увеличением предсердного ЭРП, сопровождающимся ростом длины волны и прекращением re-entry (рис. 13).

Обобщающие данные об эффективности прекращения и предотвращения ФП в диапазоне доз от 5 до 40 мкг/кг указывают на то, что именно в этом диапазоне доз может быть достигнуто искомого антиаритмического действия НААП при его клиническом применении [51, 52].

Таким образом, в ходе экспериментального изучения НААП было обнаружено, что НААП в дозе 10 мкг/кг (внутривенно) достоверно замедляет синусовый ритм и с той же достоверностью увеличивает интервал Q-T. Однако Q-Tc, QRS и P-Q остаются практически неизменными. Параметры гистограмм остаются неизменными или незначительно (недостоверно) изменяются в широком диапазоне дозировок (от 1 до 80 мкг/кг внутривенно). Специальные прямые измерения скорости проведения по предсердиям не выявили изменений под влиянием НААП в широком диапазоне доз (5–40 мкг/кг внутривенно). Анализ трансмембранных ПД на предсердных волокнах кролика и крысы показал рост на уровне 90% реполяризации, который достоверно начинался с дозы НААП в 0,1 мкМ. Удивительные различия выявлены при измерении рефрактерных периодов в разных отделах сердца: достоверные различия в рефрактерности по сравнению с контролем в предсердиях начинаются уже при дозе в 5 мкг/кг (внутривенно), тогда как с той же степенью достоверности рост ЭРП периода желудочков отмечен при дозе 40 мкг/кг, т.е. разница по дозе достигает 8 раз. Эти различия имеют принципиальное значение, так как показывают, что при использовании данного препарата угроза появления осложнений типа «tdp» при снятии МА в результате непосредственного действия препарата может быть существенно меньше и поэтому применение НААП может оказаться более безопасным по сравнению с другими ААП III класса.

Эти данные указывают на определенное сходство с ионным механизмом действия НБ, главным из которых является его способность подавлять калиевые токи. Аналогичным свойством обладает не только НБ, но и целый ряд других НААП III класса.

Представленные результаты свидетельствуют о том, что отечественный НААП III класса, действующий на миокард предсердий в исключительно низкой дозировке, может внести свой вклад в эффективное и безопасное лечение МА и других форм нарушений сердечного ритма [50–52].

V. Результаты клинического исследования НААП Электрофизиологические эффекты НААП (I фаза клинических испытаний)

Электрофизиологические эффекты препарата изучали в условиях рентгенооперационной при

проведении диагностического внутрисердечного ЭФИ у лиц без органического поражения сердца и какой-либо иной сопутствующей патологии внутренних органов.

В исследование включили 16 человек (из них 10 мужчин). Каждому из включенных в исследование препарат вводили однократно в какой-либо из следующих доз: 5, 10, 15 или 20 мкг/кг.

Показатели ЭКГ, протокол эндокардиальной стимуляции правого и левого предсердия и правого желудочка, интервалы внутрисердечных электрограмм регистрировали непосредственно до и через 10 мин после введения препарата. А при изучении НААП в дозах 15 и 20 мкг/кг эти параметры регистрировали дополнительно через 30 и 60 мин после введения препарата. Во всех случаях проводили последующее непрерывное мониторирование ЭКГ в течение не менее 18 ч после введения препарата.

Под действием НААП в дозах 5 и 10 мкг/кг не было зарегистрировано достоверного изменения таких показателей, как:

- продолжительность среднего сердечного цикла;
- время внутрипредсердного и межпредсердного проведения;
- время синоатриального проведения;
- время проведения по АВ-узлу (АН) и системе Гиса–Пуркинью (HV);
- автоматическая функция синусового узла (продолжительность сердечного цикла и корригированного времени восстановления функции синусового узла);
- частота, обеспечивающая развитие блокады проведения в АВ-узле (так называемая точка Венкебаха АВ-узла).

Под действием НААП в указанных дозах (в отличие от экспериментальных данных) не отмечено достоверных изменений рефрактерных периодов предсердий и правого желудочка.

Ни в одном случае не было отмечено изменений продолжительности интервала $P-Q$ и комплекса QRS .

Единственными зарегистрированными проявлениями действия препарата в этих дозах были увеличение интервала $Q-T$ и его корригированного значения в среднем на 10%, а также появление низкоамплитудной волны U в грудных отведениях ЭКГ в 50% наблюдений.

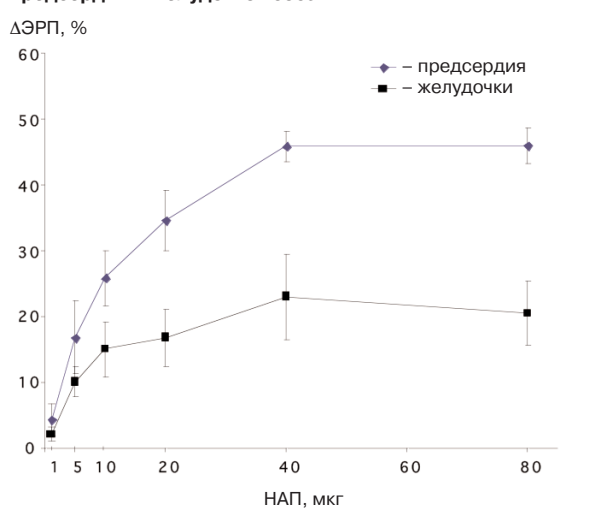
В дозе 15 мкг/кг НААП также не влиял на проводимость и автоматическую функцию синусового узла.

При этом, как и в экспериментальном исследовании, НААП в дозе 15 мкг/кг статистически достоверно удлинял рефрактерные периоды и интервал $Q-T$:

- ЭРП правого предсердия увеличился в среднем на 32,5 мс (с 225,0 до 257,5 мс), или на 14,5%;
- ЭРП левого предсердия увеличился в среднем на 52,5 мс (с 232,5 до 285,0 мс), или на 22,0%;
- ЭРП верхушки правого желудочка увеличился в среднем на 47,5 мс (с 227,5 до 275,0 мс), или на 20,7%;
- интервалы $Q-T$ и $Q-T_c$ увеличились на 24,6 и 19,8%, а их абсолютные значения составили 463 и 486 мс соответственно.

Удлинение интервала $Q-T$ в одном наблюдении из четырех в этой группе испытуемых сопровождалось появлением волны U .

Рис. 12. Зависимое от дозы действие НААП на ЭРП предсердий и желудочков собаки.



Под действием НААП в дозе 20 мкг/кг наибольшее увеличение рефрактерности произошло в обоих предсердиях:

- ЭРП правого предсердия увеличился в среднем на 67,5 мс (с 221,0 до 288,8 мс), или на 29,4%;
- ЭРП левого предсердия увеличился в среднем на 78,3 мс (с 215,0 до 293,3 мс), или на 37,6%.

Увеличение рефрактерных периодов обоих предсердий было достоверно больше, чем при использовании меньшей (15 мкг/кг) дозы.

ЭРП верхушки правого желудочка при дозе 20 мкг/кг статистически достоверно не отличался от прироста этого показателя при дозе 15 мкг/кг: он увеличился в среднем на 46,7 мс (с 216,3 до 265,0 мс), что составило 22,6%.

НААП в дозе 20 мкг/кг статистически достоверно незначительно удлинял средний сердечный цикл: в среднем с 770 до 821 мс (на 7,1%), чего не наблюдали при использовании меньших доз.

НААП (как и в дозе 15 мкг/кг) удлинял интервал $Q-T$ и его корригированную величину на 22,2 и 19,8%, а их абсолютные значения составили 448 и 504 мс соответственно. Следует отметить, что прирост этих величин статистически не отличался от их прироста при использовании дозы 15 мкг/кг.

Как и при использовании препарата в меньших дозах (5–10 мкг/кг) не отмечено динамики показателей, характеризующих проводимость.

Электрокардиографический феномен удлинения реполяризации – волна U – отмечен в 6 случаях из 8 и был максимально выражен в грудных отведениях.

НААП в дозе от 5 до 20 мкг/кг при однократном внутривенном введении хорошо переносился всеми испытуемыми. Ни в одном случае не было зарегистрировано побочного, в том числе проаритмического, действия НААП. Как и при использовании НБ, в большинстве случаев (доза 20 мкг/кг) применение НААП сопровождалось феноменом аберрантного проведения с расширением комплекса QRS в спонтанных (экстрасистолия) преждевременных наджелудочковых комплексах или на фоне эндокардиальной стимуляции.

Таким образом, спектр вызываемых НААП электрофизиологических эффектов, проявленных преимущественно в дозах 15 и 20 мкг/кг, характерен для ААП III класса.

VI. Первый опыт применения НААП у больных с персистирующей формой ФП (II фаза клинических испытаний)

Выявленный в ходе I фазы клинических испытаний выраженный эффект НААП в отношении предсердной рефрактерности обосновал необходимость дальнейшего изучения препарата у больных с ФП.

Так же как и при изучении НБ прежде всего интересовала эффективность нового препарата у больных с хронической ФП. Действие НААП было изучено у 11 пациентов (из них 3 женщины) с

длительностью ФП от 1 нед до 6 мес. Важным критерием включения было отсутствие сопутствующей кардиальной и внекардиальной патологии.

Схема применения НААП предусматривает введение трех последовательных болюсов из расчета 10 мкг/кг в каждом с интервалом в 15 мин. Введение прекращается на любом из этих этапов в случае восстановления СР или появления побочных эффектов.

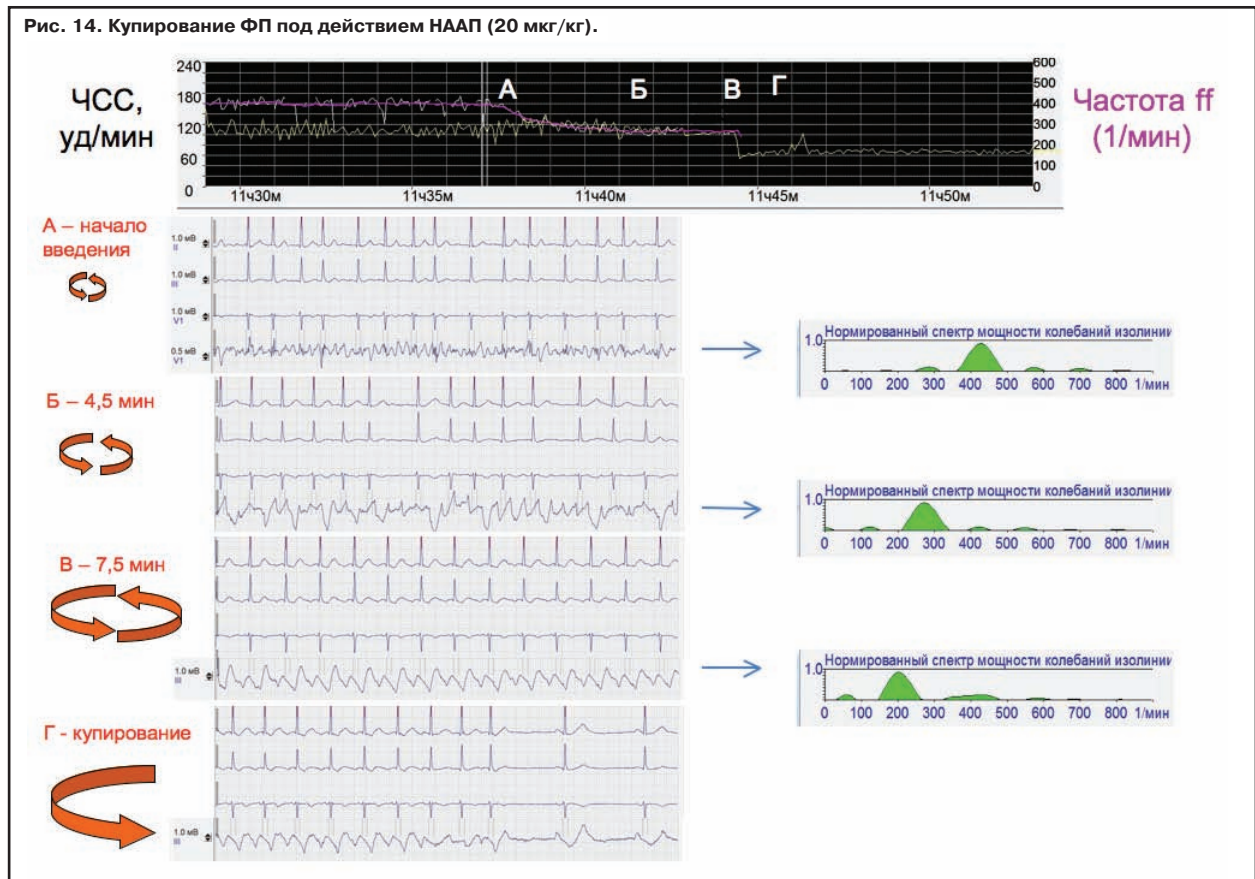
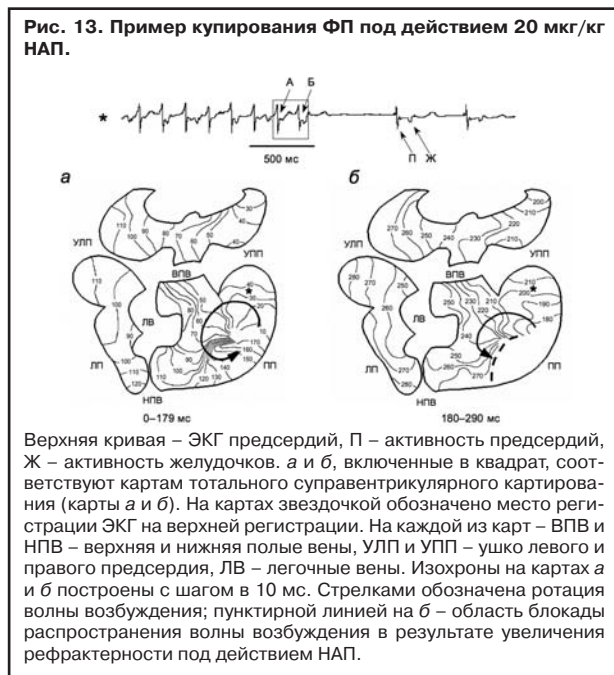
В дозе 10 мкг/кг (1 болюс) препарат восстановил СР у 7 из 11 пациентов, в дозе 20 мкг (2 болюса) – у 2 и в дозе 30 мкг/кг (3 болюса) – еще у 2 больных.

Таким образом, эффект был достигнут в 100% случаев, причем у большинства (7 из 11 пациентов) эффект наступал при применении дозы в 10 мкг/кг менее чем через 15 мин от начала введения. Это согласуется как с экспериментальными данными, так и с результатами I фазы клинических испытаний, так как именно начиная с дозы в 10 мкг/кг НААП вызывает удлинение интервалов Q-T, а в дозе 20 мкг/кг регистрировалось значимое удлинение рефрактерных периодов предсердий.

Зарегистрированное после восстановления СР среднее максимальное значение интервалов Q-T составляло 490 мс, т.е. не достигало уровня риска развития ЖТ типа «torsade de pointes».

Как уже было показано в экспериментальном исследовании, механизмом антиаритмического действия НААП является рост рефрактерности, что приводит к удлинению волны возбуждения и прерыванию циркуляции возбуждения.

На рис. 14 хорошо видно, как действие препарата сопровождается значительным удлинением цикла волн фибрилляции ff с 143 до 290 мс, что фактически трансформирует ФП в ТП, а затем прерывает аритмию.



Таким образом, пилотные клинические данные отчетливо демонстрируют механизм антиаритмического действия нового препарата, присущий механизму ААП III класса, его высокую антиаритмическую эффективность, сопоставимую по меньшей мере с эффективностью НБ и способную конкурировать у данной категории больных с электрической кардиоверсией.

Ограниченный опыт применения НААП в рамках клинических испытаний пока не выявил проаритмического действия этого препарата, что вселяет надежды на благоприятные перспективы клинического его применения.

Список литературы

1. The Cardiac Arrhythmias Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary Report. Effect of encainide and flecainide on mortality after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406–12.
2. Koon KT, Yusuf S, Furberg CD. Effects of Prophylactic Antiarrhythmic Drug Therapy in Acute Myocardial Infarction. An Overview of Results From Randomized Controlled Trials. *JAMA* 1993; 270 (13): 1589–95.
3. Copley SE, Antman EM, Berlin JA et al. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation* 1991; 83 (2): 714.
4. Flaker GC, Blackbear JL, McBride R et al. Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 527–32.
5. The ESVEM Trial: electrophysiological study versus electrocardiographic monitoring for selection of antiarrhythmic therapy of ventricular tachyarrhythmias. *Circulation* 1989; 79: 1345–60.
6. The CASCADE Study: Randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest in seattle. *Am J Cardiol* 1993; 72: 70F–4.
7. Nattel S, Singh BN. Evolution, mechanisms and classification of antiarrhythmic drugs: focus on class III action. *Am J Cardiol* 1999; 84: 11R–9R.
8. Nair LA, Grant AO. Emerging class III antiarrhythmic agent: mechanism of action and proarrhythmic potential. *Cardiovasc Drug Ther* 1997; 11: 149–67.
9. Savelieva I, Camm J. Antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: current antiarrhythmic drugs, investigational agent and innovative approaches. *Europace* 2008; 10: 647–65.
10. Глушков Р.Г., Голицын С.П., Дородникова Е.В. и др. Первый оригинальный отечественный антиаритмик III класса нибентан. *Вестн. РАМН*. 1998; 11: 38–44.
11. Розенитраух Л.В., Анюховский Е.П., Белошапко Г.Г. и др. Электрофизиологические аспекты кардиотропного действия нового антиаритмического препарата нибентана. *Кардиология*. 1995; 35 (5): 25–36.
12. Обрезчикова М.Н., Анюховский Е.П., Розенитраух Л.В. Нибентан предотвращает вызванную ацетилхолином реверсию градиента реполяризации сквозь стенку предсердия. *Кардиология*. 2000; 40 (5): 42–9.
13. Федоров В.В., Виноградова Т.М., Богданов К.Ю. и др. Холинолитическая активность нового отечественного антиаритмического препарата нибентана. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 1999; 85 (3): 383–394.
14. Федоров В.В., Шарифов О.Ф., Розенитраух Л.В. и др. Изучение отрицательного хронотропного действия нового отечественного антиаритмического препарата III класса нибентана в предсердиях млекопитающих в условиях *in vitro* и *in vivo*. *Кардиология*. 2000; 40 (2): 37–47.
15. Федоров В.В., Шарифов О.Ф., Розенитраух Л.В. и др. Механизм антиаритмического действия нибентана на экспериментальной модели ваготонической фибрилляции предсердий. *Кардиология*. 1999; 39 (3): 45–57.
16. Федоров В.В., Шарифов О.Ф., Розенитраух Л.В. и др. Нибентан предотвращает развитие фибрилляции предсердий, вызываемой у собак введением ацетилхолина в артерию синусового узла. *Кардиология* 2000; 40 (4): 53–62.
17. Fedorov VV, Sharifov OF, Beloshapko GG et al. Effects of new class III antiarrhythmic drug nibentan in a canine model of vagally mediated atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 31: 77–89.
18. Богданов К.Ю., Виноградова Т.М., Розенитраух Л.В. Нибентан уменьшает калиевый ток задержанного выпрямления у кардиомиоцитов желудочков крысы. *Кардиология*. 1997; 37 (4): 28–33.
19. Fedorov VV, Sharifov OF, Rosenstraukh LV. Vagotropic effects of new class III drug nibentan in mammalian atria. *Eur Heart J* 2000; 21 (suppl.): 328 (abst. 1774).
20. Anyukhovskiy EP, Sosunov EA, Rosen MR. Electrophysiological effects of nibentan (HE-11) on canine cardiac tissue. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280: 1137–46.
21. Sharifov OF, Fedorov VV, Beloshapko GG et al. Effects of E047/1 a new antiarrhythmic drug on experimental atrial fibrillation in anesthetized dogs. *J Cardiovasc Pharm* 2001; 38: 706–14.
22. Glushkov RG, Masbkovski MD, Yuzbakov SD. Nibentan. *Drugs Future* 1997; 22 (1): 30–3.
23. Vaughan Williams EM. Classification of antiarrhythmic action reassessed a decade of a new drugs. *J Clin Pharmacol* 1994; 24: 129–47.
24. Майков Е.Б., Крутанов И.Б., Бакалов С.А. и др. Первый опыт изучения электрофизиологических и антиаритмических эффектов препарата нибентан у больных пароксизмальными тахикардиями. *Кардиология*. 1995; 5: 10–8.
25. Руда М.Я., Меркулова И.Н., Тарарак А.Э. и др. Клиническое изучение нового антиаритмического препарата III класса нибентана. Сообщение 1: исследование переносимости. *Кардиология*. 1995; 9: 4–15.
26. Майков Е.Б., Крутанов И.Б., Бакалов С.А. и др. Электрофизиологические и антиаритмические эффекты нового антиаритмического препарата III класса нибентана у больных пароксизмальными формами нарушений ритма сердца. *Вестн. аритмол.* 1995; 4: 152.
27. Tararak AE, Merkulova IN, Ruda MYa. Nibentan. New typical class III antiarrhythmic agent. *J Molec and Cell Cardiol* 1995; 27: 193 (abstr).
28. Майков Е.Б., Крутанов И.Б., Бакалов С.А. и др. Электрофизиологические и антиаритмические эффекты нового антиаритмического препарата III класса нибентана у больных пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями. *Кардиология*. 1996; 6: 38–51.
29. Golitsyn S, Krutanov I, Bakalov S et al. Electrophysiologic and antiarrhythmic effects of nibentan new class III agent in patients with paroxysmal tachyarrhythmias. *Eur Heart J* 1996; 17 (suppl): 389 (abstr).
30. Руда М.Я., Меркулова И.Н., Тарарак А.Э. и др. Клиническое изучение нового антиаритмического препарата III класса нибентана. Сообщение 2: эффективность у больных суправентрикулярными нарушениями ритма сердца. *Кардиология*. 1996; 6: 28–37.
31. Tararak AE, Merkulova IN, Ruda MYa. Efficacy of new class III antiarrhythmic agent nibentan in patients with supraventricular arrhythmias. *J. Molec and Cell Cardiol* 1996; 28 (5): P193 (abstr).
32. Майков Е.Б., Крутанов И.Б., Бакалов С.А. и др. Электрофизиологические и антиаритмические эффекты нового антиаритмического препарата III класса нибентана у больных пароксизмальной желудочковой тахикардией. *Кардиология*. 1997; 4: 16–27.
33. Меркулова И.Н., Тарарак А.Э., Коткин К.Л. и др. Клиническое изучение нового антиаритмического препарата III класса нибентана. Сообщение 3: эффективность нибентана у больных желудочковыми нарушениями ритма, аритмогенные эффекты. *Кардиология*. 1997; 4: 3–15.

34. Tararak AE, Merkulova IN, Ruda MYa. Efficacy and safety of new class III antiarrhythmic agent nibentan in patients with atrial flutter and fibrillation. *Eur Heart J* 1995; V16(suppl): 106 (abstr).
35. Kerr CR, Connolly SJ, Kowey P et al. A-STAR Investigators. Efficacy of azimilide for the maintenance of sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation in the presence and absence of structural heart disease. *Am J Cardiol* 2006; 98: 215–8.
36. Lombardi F, Borggrefe M, Ruzyllo W, Luderitz B, A-COMET-II Investigators. Azimilide vs. placebo and sotalol for persistent atrial fibrillation: the A-COMET-II (Azimilide-CardioVersion Maintenance Trial-II) trial. *Eur Heart J* 2006; 27: 2224–31.
37. Hohnloser SH, Dorian P, Straub M et al. Safety and efficacy of intravenously administered tedisamil for rapid conversion of recent-onset atrial fibrillation or atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 99–104.
38. Morita N, Tanaka K, Yodogawa K et al. Effect of nifekalant for acute conversion of atrial flutter: the possible termination mechanism of typical atrial flutter. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: 1242–53.
39. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ et al. EURIDIS ADONIS Investigators. Dronedronarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007; 357: 987–99.
40. Gautier P, Serre M, Cosnier-Pucheu S et al. In vivo and in vitro antiarrhythmic effects of SSR149744C in animal models of atrial fibrillation and ventricular arrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 45: 125–35.
41. Майков Е.Б., Бреговдзе И.Н., Соколов С.Ф. и др. Эффективность нибентана в целях восстановления синусового ритма у больных с хронической (персистирующей) формой фибрилляции предсердий. Тезисы материалов Российского национального конгресса кардиологов «Российская кардиология: от центра к регионам». 2004; с. 298.
42. Бреговдзе И.Н., Майков Е.Б., Соколов С.Ф. и др. Медикаментозная кардиоверсия нибентаном у больных хронической (персистирующей) формой фибрилляции предсердий. Тезисы материалов конкурса Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные проблемы кардиологии». 2005; с. 31.
43. Бреговдзе И.Н., Майков Е.Б., Соколов С.Ф. и др. Эффективность и безопасность нибентана в/в при медикаментозной кардиоверсии у больных хронической формой фибрилляции предсердий. Тезисы докладов XII Российского национального конгресса «Человек и Лекарство». 2005; с. 329.
44. Майков Е.Б., Бреговдзе И.Н., Соколов С.Ф. и др. Антиаритмическая эффективность препарата III класса нибентана при различных формах фибрилляции предсердий. Тезисы материалов I Всероссийского съезда аритмологов. 2005; с. 143.
45. Бреговдзе И.Н., Майков Е.Б., Соколов С.Ф. и др. Эффективность нибентана при медикаментозной кардиоверсии у больных с хронической формой фибрилляции и трепетания предсердий и пути снижения проаритмических эффектов. Тезисы материалов Всероссийской конференции «Неотложные состояния в кардиологии». 2006; с. 24.
46. Бреговдзе И.Н., Майков Е.Б., Соколов С.Ф. и др. Препараты эффективности медикаментозной кардиоверсии нибентаном у больных с хронической (персистирующей) формой фибрилляции предсердий. Тезисы материалов VII Международного конгресса по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим». 2006; с. 46.
47. Бреговдзе И.Н., Майков Е.Б., Бильдинов О.А. и др. Эффективность и безопасность нибентана при медикаментозной кардиоверсии у больных с персистирующей формой фибрилляции и трепетания предсердий: роль ограничения доз препарата и применения магния сульфата. *Кардиология*. 2007; 3: 48–55.
48. Bregvadze IN, Maykov EB, Sokolov SF. The efficacy and safety of new class III class antiarrhythmic drug nibentan for cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006; 27 (abstr. suppl.): 887.
49. Резник А.В., Федоров В.В., Козлов Ю.М. и др. Ионные механизмы кардиотропного действия препарата III класса РГ-2. *Кардиология*. 2003; 10: 76–82.
50. Розенитраух Л.В., Федоров В.В., Резник А.В. и др. Экспериментальное электрофизиологическое исследование препарата III класса РГ-2. *Кардиология*. 2003; 9: 56–64.
51. Федоров В.В., Иванова А.И., Глухов А.В. и др. Холинолитическая активность антиаритмического препарата III класса РГ-2. *Кардиология*. 2004; 7: 62–6.
52. Федоров В.В., Розенитраух Л.В., Резник А.В. и др. Антиаритмическая активность препарата III класса РГ-2 на ваготонической модели фибрилляции предсердий. *Кардиология*. 2004; 11: 66–74.

* —————

С.Н.Терещенко, А.А.Скворцов, О.Ю.Нарусов,
В.В.Герасимова, С.А.Габрусенко, С.Н.Насонова, А.А.Сычев,
Ю.Ф.Осмоловская, Т.В.Горюнова, Е.А.Белявский, Б.Х.Ризванова,
Е.Н.Константинова, И.В.Жиров

Результаты изучения проблемы «Заболевания миокарда и сердечная недостаточность» в Институте клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова РКНПК

Аннотация

Статья посвящена истории развития отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности и основным его достижениям за время его работы начиная с 1972 г. Показано, что основными научными направлениями с момента основания отдела и по настоящее время были и остаются сердечная недостаточность и кардиомиопатии. Изложены основные итоги многолетней работы. Отражены перспективные направления развития отдела на ближайшие годы.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности.

S.N. Tereshchenko, A.A. Skvortsov, O.Yu. Narusov, V.V. Gerasimova, S.A. Gabrusenko, S.N. Nasonova, A.A. Sychev, Yu.F. Osmolovskaya, T.V. Goryunova, E.A. Belyavsky, B.Kh. Rizvanova, E.N. Konstantinova, I.V. Zhirov

Results of studying the area "Myocardial diseases and heart failure" at the A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology

Annotation

The paper deals with the history of the Department of Myocardial Diseases and Heart Failure and its major advances during its work since 1972. The main research areas of the department are shown to have been since its foundation and to be heart failure and cardiomyopathies. The main results of its many years' work are outlined. The promising directions of the department's development over the next few years are presented.

Keywords: heart failure, Department of Myocardial Diseases and Heart Failure.

Сведения об авторах:

Терещенко Сергей Николаевич – доктор мед. наук, профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности (тел.: 414-61-17)

Скворцов Андрей Александрович – доктор мед. наук, вед. науч. сотр. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности (тел.: 414-60-41)

Нарусов Олег Юрьевич – канд. мед. наук, науч. сотр. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности (тел.: 414-66-35)

Белявский Евгений Аркадьевич – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности (belyavskiy@cardio.ru)

Осмоловская Юлия Фаильевна – мл. науч. сотр. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности (тел.: 414-69-27)

Горюнова Татьяна Вячеславовна – мл. науч. сотр. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности (тел.: 414-69-27)

Насонова Светлана Николаевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности (тел.: 414-61-29)

Сычев Алексей Викторович – науч. сотр. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности (тел.: 414-68-52)

Герасимова Валентина Васильевна – канд. мед. наук, зав. отделением заболеваний миокарда и сердечной недостаточности (тел.: 414-63-46)

Габрусенко Сергей Анатольевич – науч. сотр. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности

Отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности был создан в начале 70-х годов XX века на базе двух клинических отделений Института кардиологии АМН СССР и стал первым специализированным лечебным подразделением в стране по диагностике и лечению заболеваний миокарда,

пороков сердца и сердечной недостаточности (СН). У истоков его развития стояли видные ученые и клиницисты А.В.Виноградов и Н.М.Мухарлямов. Н.М.Мухарлямов работал в Институте терапии АМН СССР начиная с 1960 г. и был одним из учеников и последователей А.Л.Мясникова.

Уже в те годы приоритетным направлением научной и практической работы института стала кардиология. В итоге в 1966 г. Институт терапии был переименован в Институт клинической кардиологии, а Н.М.Мухарьямов стал одним из ведущих специалистов в области изучения проблемы СН и в 1972 г. возглавил одноименный отдел. Он сформировал настоящий творческий коллектив и определил несколько основных научных направлений развития: СН, кардиомиопатии – гипертрофическая (ГКМП) и дилатационная (ДКМП) – и первичная легочная гипертензия (ПЛГ). Изучением последней он начал заниматься еще до организации отдела. Дальнейшее развитие это направление получило в работах И.Е.Чазовой и ее сотрудников. В этих исследованиях впервые было проведено тщательное изучение основных клинических, морфофункциональных, биохимических и гемодинамических проявлений ПЛГ.

Было показано, что ремоделирование сосудов легких при этой патологии затрагивает все сосудистые оболочки – медию, интиму и адвентицию, а наиболее выраженные изменения определяются в самых мелких сосудах диаметром 51–100 мкм. Определенные изменения легочных сосудов были также обнаружены при гистохимических, иммуноморфологических и электронно-микроскопических исследованиях. При изучении состояния плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза у больных ПЛГ были выявлены повышенные агрегации тромбоцитов, активация свертывающей системы и значительное угнетение противосвертывающей системы, усугубляющиеся по мере прогрессирования тяжести болезни. Нейрогормональные сдвиги заключались в повышении в крови уровней тромбосана A_2 и ангиотензина II и снижении уровня простаглицина.

Впервые в стране для лечения больных ПЛГ были применены антагонист кальция исрадипин и низкомолекулярный гепарин фраксипарин, а также использована комбинация вазодилатирующих препаратов – исрадипина и простагландина E_1 , показавшая свою эффективность и хорошую переносимость пациентами.

В отделе накоплен большой научный и практический опыт в изучении как ГКМП, так и ДКМП. Уже в 70–80-е годы прошлого века было проведено тщательное изучение клинических проявлений и течения идиопатического гипертрофического субаортального стеноза (И.Ф.Федорова) и выделены различные клинические его варианты: 1) стенокардический; 2) болевой (кардиалгия); 3) аритмический; 4) бессимптомный (часто единственным проявлением может стать внезапная сердечная смерть) и 5) полисимптомный. В то же время не удалось выявить взаимосвязи клинических проявлений и уровней градиента давления в выносящем тракте левого желудочка (ЛЖ) больных.

В дальнейшем большое внимание уделялось изучению эффективности дифференцированного лечения больных ГКМП без выраженной обструкции выносящего тракта ЛЖ (Н.В.Хабарова). Именно в данной работе для лечения ГКМП впервые был применен ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) эналаприл и продемонстрированы его безопасность и эффективность. В итоге были определены критерии выбора той или иной группы лекарственных препаратов (β -адре-

ноблокаторы – БАБ, антагонисты кальция или ИАПФ) и разработаны наиболее информативные методы контроля за проводимой терапией.

В дальнейшем данные по изучению ГКМП в ходе длительного проспективного наблюдения в течение 10 лет и ретроспективного анализа за 20-летний период были обобщены в докторской диссертации С.А.Габрусенко. Впервые на большой выборке пациентов с ГКМП был изучен спектр мутаций в гене β -МНС и определена их роль в возникновении заболевания, что является важной популяционной характеристикой и имеет большое значение для применения молекулярной диагностики ГКМП в клинической практике. При этом были выявлены 6 ранее не описанных в мировой литературе мутаций в гене β -МНС, которые могут быть специфичными для российской популяции. В группе с ранее не описанными мутациями были пациенты с тяжелым течением заболевания и неблагоприятным прогнозом. Сформулированы основные цели, области применения и стратегия генодиагностики ГКМП.

Установлено, что у больных ГКМП существует четкая связь между преходящими нарушениями перфузии миокарда, выраженностью гипертрофии, гемодинамических расстройств, наличием стенокардии и тяжестью СН. При детальном изучении особенностей нарушений ритма и вариабельности ритма сердца были определены патологические значения в спектре ультранизкочастотных показателей, указывающие на наличие или предрасположенность больных ГКМП к обморочным состояниям.

Важным фактом оказалось наличие повышенной концентрации натрийуретических пептидов в крови больных ГКМП, что ассоциируется с наличием обструкции выходящего тракта ЛЖ, выраженностью диастолической дисфункции и гипертрофии миокарда ЛЖ, тяжестью гемодинамических и функциональных нарушений. В условиях проспективного 10-летнего наблюдения была продолжена сравнительная оценка клинической эффективности длительного применения β -адреноблокаторов (атенолол, бисопролол, соталол) и антагонистов кальция (верапамил) для лечения больных ГКМП. Было доказано положительное влияние различных вариантов длительной медикаментозной терапии на клинические проявления, качество жизни, толерантность к физическим нагрузкам и перфузию миокарда у большинства больных ГКМП.

Анализ 5–10-летней выживаемости больных ГКМП выявил основные факторы, неблагоприятно влияющие на клиническое течение и прогноз заболевания. Ими оказались мерцательная аритмия, эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ), тяжесть нарушений диастолической функции миокарда ЛЖ, синкопальные состояния, отсутствие адекватного прироста артериального давления при проведении велоэргометрии, СН III функционального класса (ФК) и обструкция выходящего тракта ЛЖ. Предикторами внезапной смерти оказались эпизоды неустойчивой ЖТ, пароксизмы фибрилляции предсердий, обмороки и неадекватные реакции при выполнении нагрузочной пробы.

Первые работы по ДКМП были посвящены изучению особенностей ее клинического течения, центральной гемодинамики и иммунорегуляции

(С.А.Шевлягин, М.Ю.Самсонов). Важным итогом работы над проблемой ДКМП стала докторская диссертация В.Г.Наумова. Результаты 15-летнего наблюдения показали, что ДКМП представляет собой исход различных патологических процессов с четко очерченным клиническим симптомом-комплексом. Более чем у 90% больных ДКМП при тщательном и целенаправленном сборе анамнеза удается установить возможный причинный и/или предрасполагающий фактор развития заболевания или выявить вполне определенную связь начала заболевания с конкретными клиническими проявлениями. В этом случае важнейшими причинными факторами развития заболевания являются респираторно-вирусные инфекции (более 40% случаев), нарушения микроциркуляции в миокарде и генетически предопределенные аномалии белков миокарда. Важнейшие выводы были сделаны в отношении прогностической значимости различных клинико-инструментальных показателей: наличие 4 или 5 неблагоприятных факторов (начало заболевания в молодом возрасте, тяжесть декомпенсации, наличие кардиалгий и тромбоэмболий, низкая сократимость миокарда, артериальная гипотония и злокачественные тахикардии) предопределяют почти 100%-ную вероятность летального исхода в течение 3 лет.

Важным моментом явилось определение ценности и информативности комплекса современных инструментальных и лабораторных методов исследования в дифференциальной диагностике между ДКМП, ишемической болезнью сердца (ИБС) и хроническим миокардитом (ХМ). Показано, что единственными надежными методами дифференциальной диагностики между ДКМП и ИБС остаются коронарорентрокулография, а между ИБС и ХМ – субэндомиокардиальная биопсия миокарда с последующим морфологическим исследованием. Установлено, что показатели морфологической активности лимфоцитов (Т-супрессоров и НК-клеток) могут быть использованы в дифференциальной диагностике между ДКМП и ИБС, а маркеры активации системы иммунитета (α_2 -интерфероны, β_2 -микротромбоглобулин, неоптерин и анафилоксин С3 α) – между ДКМП и ХМ (М.Ю.Самсонов). Для ранней диагностики ДКМП была разработана схема обследования пациентов на доклиническом и клиническом этапах и определены основные факторы, неблагоприятно влияющие на течение и прогноз заболевания.

Целый ряд важных достижений был связан с исследованиями, выполненными по проблеме хронической СН (ХСН). Во главу угла были положены работы по изучению ее патогенеза, которые смогли бы служить фундаментом для выработки обоснованной тактики лечения больных. Приоритетными направлениями в этой области были исследования, связанные с изучением рефрактерной СН, нейрогормональной концепции патогенеза и ремоделирования сердца и сосудов у больных с ХСН.

Начиная с 1973 г. в институте началось изучение и внедрение в клиническую практику нового диагностического метода – эхокардиографии. Над разработкой метода под руководством Н.М.Мухарлямова работал Ю.Н.Беленков. Он первым освоил и внедрил этот широко используемый теперь метод ультразвукового исследования сердца, давший широкие возможности неинвазивной ди-

агностике пороков сердца, кардиомиопатий, оценке функционального состояния сердца и сосудов. В январе 1974 г. в журнале «Кардиология» Ю.Н.Беленков опубликовал первую в СССР статью по клиническому применению эхокардиографии.

В 1980 г. за разработку и внедрение в медицинскую практику современных методов диагностики начальных стадий СН, механизмов их развития, профилактики и лечения Н.М.Мухарлямов и Ю.Н.Беленков и соавт. были удостоены Государственной премии СССР, а в 1981 г. под их редакцией вышла первая в нашей стране книга по ультразвуковой диагностике в кардиологии.

Сотрудники отделения принимали активное участие в медицинском обследовании космонавтов и создании первой отечественной ультразвуковой диагностической техники, в том числе и для оснащения космической орбитальной станции «Салют». Данные, полученные О.Ю.Атьковым в 1984 г. во время его пребывания на борту космической станции «Салют-7» в течение 247 сут, легли в основу усовершенствованной концепции адаптации организма человека к условиям длительного воздействия невесомости. В 1989 г. за разработку методов эхокардиографической диагностики и контроля состояния сердечно-сосудистой системы и внедрения их в практику здравоохранения Ю.Н.Беленков, О.Ю.Атьков, Н.М.Мухарлямов были удостоены Государственной премии СССР.

В докторской диссертации Ю.Н.Беленкова «Особенности внутрисердечной гемодинамики у больных с недостаточностью кровообращения различной этиологии» было показано, что нарушение диастолической функции сердца предшествует нарушениям насосной функции ЛЖ у больных со стенозами устья аорты, аортальной и митральной недостаточностью, что терминальные стадии СН, независимо от исходного заболевания, характеризуются однофазовым типом наполнения ЛЖ, с отсутствием гемодинамически значимой систолы левого предсердия. В клинических условиях удалось показать единство гемодинамических механизмов регуляции систолы и диастолы сердца, определить, что сам сердечный цикл является системой с возможностью внутреннего перерегулирования.

Последующие исследования в данном направлении показали, что, несмотря на различную этиологию, большинство некоронарогенных поражений миокарда характеризуется сходными механизмами развития ХСН (В.Г.Флоря). Чрезвычайно важным оказался тот факт, что именно ремоделирование, а не сократительная дисфункция желудочков является ключом к развитию ХСН. Причем наряду с дилатацией желудочков и снижением сократительной способности миокарда появление и прогрессирование тяжести синдрома ХСН сопровождаются достоверным изменением геометрии желудочков в сторону более сферической, а также постепенным преобладанием дилатации ЛЖ над степенью гипертрофии его стенок. Было установлено, что ремоделирование сердца параллельно вовлекает оба желудочка сердца.

С помощью кино-магнитно-резонансной томографии были определены наиболее чувствительные структурно-геометрические показатели (индекс сферичности, индекс соответствия толщины стенок ЛЖ, дилатация его полости, миокардиальный стресс), отражающие процесс ремоделиро-

вания ЛЖ (Я.А.Орлова). Удалось показать, что по мере прогрессирования тяжести СН ремоделирование ЛЖ сопровождается и ремоделированием периферических сосудов с развитием гипертрофии их мышечной оболочки. Полученные данные позволили пересмотреть ранее имевшиеся подходы в отношении вторичной профилактики и лечения ХСН: стало очевидным, что уже с начальных стадий ХСН необходимо применение лекарственных средств, обладающих антиремоделирующим эффектом, и в первую очередь ИАПФ.

На протяжении многих лет проводились исследования по изучению состояния системы нейрогормональной регуляции у больных с ХСН. В рамках этого научного направления было выполнено и защищено несколько докторских и кандидатских диссертаций (В.Ю.Мареев, В.П.Масенко, А.А.Скворцов, С.А.Габрусенко, М.Ю.Самсонов, Ю.М.Лопатин, С.Н.Татенкулова). Ранние исследования (В.Ю.Мареев, А.А.Скворцов, В.П.Масенко), выполненные под руководством Н.М.Мухарлямова, показали, что ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет ведущую роль в общей системе нейроэндокринной регуляции кровообращения при развитии ХСН. Результаты этих работ показали закономерность и необходимость выделения трех групп больных с ХСН, отличающихся по исходной активности РААС: «нормо-», «низко-» и «высокорениновых», с характерными особенностями активации отдельных звеньев нейрогормональной системы. Первые работы по изучению предсердного натрийуретического пептида (ПНП) выявили контррегуляторный характер взаимодействия отдельных вазоконстрикторных и вазодилатирующих звеньев системы нейрогуморальной регуляции кровообращения. Было показано, что повышение активности натрийуретических пептидов препятствует активации РААС у больных только на начальных стадиях ХСН.

Удалось установить, что существует определенная последовательность вовлечения нейрогуморальных систем в патологический процесс, которая заключается в ранней активации симпатoadrenalовой системы (САС), затем в повышении в крови уровней ПНП, антидиуретического гормона, кортизола, В-эндорфина и более позднем повышении активности циркулирующего звена РААС. Оказалось, что компоненты звеньев системы нейрогормональной регуляции слабо коррелируют с показателями центральной и периферической гемодинамики, а также анаэробным порогом и аэробной способностью у больных с тяжелой ХСН.

Было установлено, что у больных с ХСН нарушения чувствительности кардиопульмонального барорецепторного рефлекса преобладают над изменениями каротидного барорефлекса, а деактивация барорецепторов вызывает меньший прирост или даже парадоксальное снижение концентрации нейрогормонов в плазме крови (Ю.М.Лопатин). Удалось установить, что при длительном применении дигоксин (так же как и ИАПФ) способен повышать чувствительность каротидного и кардиопульмонального барорефлексов. Установлено, что значимое снижение активности САС и РААС при длительном лечении ИАПФ и β -адреноблокаторами происходит только при условии исходно высокой активности этих систем.

Изучение значения воспалительной реакции показало, что медиаторы воспаления играют важную роль в нарастании тяжести сердечной декомпенсации у больных с ХСН (С.Н.Татенкулова). Оказалось, что выраженность аутоиммунного компонента является характерной для воспалительной реакции и во многом определяет степень эндотелиальной дисфункции, нарушения систолической и диастолической функций сердца и тяжесть ХСН.

Важнейшим направлением исследований являлась разработка новых подходов к лечению больных с ХСН. В них нашла отражение вся эволюция терапии, начиная с диуретиков и дигиталиса и заканчивая нейрогормональными модуляторами и клеточной терапией. До начала 90-х годов XX века изучению эффективности мочегонных средств, сердечных гликозидов и периферических вазодилататоров были посвящены работы В.Г.Наумова, Р.С.Вангели, В.Ю.Мареева, С.В.Новикова и О.Ю.Нарусова. Были разработаны различные схемы дигитализации, определены критические объемы ЛЖ, при которых дигоксин не оказывает существенного гемодинамического влияния, показана вероятность возникновения у больных с тяжелой ХСН желудочковых аритмий, даже при терапевтической концентрации дигоксина в крови и отсутствии клинических признаков гликозидной интоксикации. Было высказано предположение, а в дальнейшем доказано наличие у дигоксина экстракардиального действия, в том числе на нейрогормоны, которое проявляется при его низкой концентрации в плазме крови и не связано с положительным инотропным эффектом.

До появления ИАПФ периферические вазодилататоры имели важное значение для лечения больных с ХСН. Сотрудниками отдела проводилась разработка показаний к дифференцированному назначению различных по механизму действия периферических сосудорасширяющих средств в зависимости от клинической и гемодинамической характеристики больных, а также разработка принципов лечения острой ЛЖ-недостаточности, возникающей на фоне длительно существующей ХСН (В.Ю.Мареев, С.В.Новиков). Были получены данные, свидетельствующие о том, что на поздних стадиях развития ХСН ведущим фактором в течении декомпенсации и реакции на лечение является не столько причина развития ХСН, сколько однотипные гемодинамические нарушения, определяющие необходимость одинаковой тактики лечения пациентов с пороками сердца, ИБС, ДКМП. Результаты этих исследований стали основой новых схем лечения тяжелой ХСН различными комбинациями периферических вазодилататоров, сердечных гликозидов и мочегонных препаратов, что позволило с минимальным риском развития тяжелых осложнений выводить из состояния декомпенсации больных, ранее рефрактерных к лечению.

Результаты научных исследований, взгляды того времени на патогенез и лечение СН были изложены в книге Н.М.Мухарлямова и В.Ю.Мареева «Лечение хронической сердечной недостаточности».

Установлению роли гиперактивации нейрогормональных систем в нарастании тяжести СН и необходимости широкого внедрения в клиническую практику ИАПФ вместо периферических вазодилататоров была посвящена докторская дис-

сертация В.Ю.Мареева «Патогенетические механизмы развития различных форм рефрактерности сердечной недостаточности и их лечение». В ней была проведена типизация и систематизация различных форм рефрактерной СН, учитывающих причину (или комплекс причин), развитие устойчивости к традиционному лечению. Оказалось, что при гемодинамически рефрактерной СН нитраты и молсидомин имеют лишь вспомогательное значение, позволяя несколько разгрузить малый круг кровообращения и улучшить качество жизни больных с ХСН. Была показана высокая эффективность применения постсинаптического α -адреноблокатора празозина для лечения рефрактерной СН, однако возможность при его применении задержки в организме жидкости (за счет компенсаторной активации РААС) позволяла рекомендовать применение этого препарата при отсутствии выраженной гипергидратации и только больным с клапанной недостаточностью различного генеза. Удалось показать, что из всех периферических вазодилаторов лишь каптоприл (относимый в те годы к этой группе препаратов) оказывал положительный эффект на почечную гемодинамику, снижал уровень альдостерона в крови, обладал диуретическим эффектом и оказывал антиаритмическое действие за счет влияния на нейрогормональные системы и электролитный профиль. Это послужило обоснованием для назначения ИАПФ больным с тяжелой рефрактерной СН до начала лечения методом ультрафильтрации с целью нивелирования возможной чрезмерной активации РААС.

С начала 90-х годов XX века в связи с активной разработкой нейрогормональной теории патогенеза ХСН наряду с ИАПФ в клиническую практику стали активно внедрять в лечение больных БАБ и блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), вспомнили и о спиронолактоне. Целесообразность применения БАБ у больных с ХСН была предсказана Н.М.Мухарлямовым задолго до их включения в официальные рекомендации по лечению СН.

В 1997 г. было завершено крупное многолетнее исследование, в котором впервые в стране был проведен анализ длительной выживаемости больных с ХСН, показавший значительное снижение смертности в последнее десятилетие из-за смены лечебных подходов и внедрения в практику «разгружающих» вариантов терапии – ИАПФ и БАБ (Ф.Т.Агеев). В этой же работе была доказана важная роль нарушений структуры диастолического наполнения ЛЖ как фактора, определяющего тяжесть клинических проявлений ХСН. Было введено понятие «диастолического резерва», наиболее тесно отражающего функциональные способности миокарда ЛЖ.

С конца 90-х годов XX века активно велись работы (С.М.Челмакина, Е.В.Константинова, Н.В.Пожарская и С.Н.Насонова), в которых были изучены эффективность и безопасность применения ИАПФ, БРА, БАБ и конкурентных антагонистов альдостерона, их комбинаций и схем назначения у больных с ХСН. Докторская диссертация А.А.Скворцова подводила итог исследованиям, посвященным вопросам лечения больных с ХСН нейрогормональными модуляторами (НГМ). Исследования показали, что при длительном применении ИАПФ не способны адекватно контролировать активность РААС, что требует комбинированного при-

менения НГМ у пациентов с ХСН. Было установлено, что использование тройной комбинации – ИАПФ+БРА+БАБ – у больных с легкой и умеренной ХСН может быть опасным из-за риска развития артериальной гипотонии и реактивации компонентов РААС и САС. Оптимальным вариантом лечения больных с тяжелой ХСН определили сочетание ИАПФ и БАБ со спиронолактоном. Еще до появления результатов исследования SIBIS III была обоснована возможность назначения БАБ в качестве препаратов первой линии до применения ИАПФ у больных с ХСН.

Изучение прогноза и выживаемости больных с ХСН было одним из важнейших направлений в работе отдела. Впервые такое исследование (проспективное 10-летнее наблюдение), начатое в 1991 г. под руководством Н.М.Мухарлямова, было завершено В.В.Герасимовой. Логическим продолжением этого исследования стали работы М.О.Даниелян (данные 20-летнего наблюдения) и А.А.Петрухиной (данные 30-летнего наблюдения).

В этих исследованиях была проанализирована эволюция взглядов на лечение больных с ХСН и изучена их выживаемость в конце XX – начале XXI века. Оказалось, что достоверными независимыми маркерами плохого прогноза являются высокий ФК ХСН (по классификации NYHA) и низкий уровень систолического артериального давления, причем степень его снижения пропорциональна росту риска смерти больных с ХСН, а применение периферических вазодилаторов у них не может считаться оправданным и только ухудшает прогноз. Показано, что отказ от применения мочегонных средств сопровождается ухудшением прогноза больных с тяжелой ХСН, а назначение сердечных гликозидов в невысоких дозах не влияет на прогноз ХСН. В итоге выявлено достоверное улучшение прогноза больных с ХСН за последние два десятилетия, что связано с совершенствованием лечения больных с ХСН – применением комплексной нейрогормональной блокады (БАБ, ИАПФ и в ряде случаев конкурентных антагонистов альдостерона). Важное значение приобрели данные, подтверждающие то, что назначение малых доз спиронолактона в комбинации с ИАПФ безопасно, в то время как длительное применение высоких его доз вместе с ИАПФ может ухудшать прогноз больных с декомпенсированной ХСН.

В отделе изучали особенности лечения ХСН у больных, страдающих сахарным диабетом (СД) типа 2 (Ю.В.Лапина). В этой работе была подтверждена значимость ХСН как фактора риска нарастания тяжести СД типа 2. В свою очередь оказалось, что выраженность негативного влияния СД на развитие ХСН зависит от тяжести и длительности течения самого СД, а больные с «чистым» СД имеют высокую предрасположенность к риску развития ХСН. Была показана возможность эффективного и безопасного применения бисопролола в комплексной терапии у больных с умеренной ХСН и СД типа 2.

Начиная с 2007 г. в отделе проводится дальнейшее изучение естественного течения систолической и диастолической СН. Результаты исследования ожидаются в 2011 г. Большое внимание уделяется изучению новых методов лечения пациентов с ХСН, в частности вопросам клеточной терапии. Впервые в России было проведено исследование и разработана методи-

ка мобилизации стволовых клеток костного мозга с помощью гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора у больных с ХСН. Завершено клиническое испытание с интракоронарным введением стволовых клеток (моноклеарной фракции костного мозга) больным с постинфарктным кардиосклерозом и ХСН. Другим важным направлением немедикаментозного лечения является совместная программа с Научным центром хирургии РАМН по проведению реконструктивных операций на сердце у больных с ДКМП (протезирование митрального клапана и имплантация экстракардиального сетчатого каркаса).

В настоящее время в отделе под руководством С.Н.Терещенко проводится углубленное изучение ДКМП воспалительной этиологии с привлечением широкого спектра новых лабораторных и инструментальных методов диагностики, с участием подразделений Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова (лаборатория иммунологии и др.) и Института экспериментальной кардиологии (лаборатория клеточной подвижности).

В ближайших планах – разработка темы, в рамках которой планируется поиск новых подходов к лечению самых тяжело больных с ХСН, нуждающихся во вспомогательном кровообращении и имплантации искусственного ЛЖ сердца.

Ф.Т.Агеев¹, И.Ф.Патрушева¹, А.Е.Кузмина¹, Ю.Г.Матчин¹,
С.А.Шальнова², А.Н.Бритов², Е.В.Кокурина², А.М.Калинина²

История амбулаторно-поликлинических, диспансерных и популяционных исследований: от первичной профилактики до замещающих стационар технологий

¹Научно-диспансерный отдел Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова,
²ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, Москва

Аннотация

В статье описана история становления амбулаторно-поликлинического и профилактического направления деятельности Кардиоцентра. Показано, как за прошедшие 65 лет из вспомогательной службы при стационаре система наблюдения за больными вылилась в формирование научного диспансерного (поликлинического) отдела (НДО) Института кардиологии им. А.Л.Мясникова и дала начало развитию профилактического направления с созданием самостоятельного Центра профилактической медицины. Описаны основные достижения – разработка методов профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) как наиболее эффективного и обязательного компонента в концепции снижения сердечно-сосудистой заболеваемости, смертности, работы по выделению наиболее значимых факторов риска и маркеров ССЗ и методов их коррекции.

В настоящее время особое внимание в работе НДО по-прежнему уделяется вопросам раннего выявления и амбулаторного ведения пациентов с гипертрофией левого желудочка, диастолическими расстройствами, а также новым факторам риска ССЗ – гипотиреозу, нарушениям минерального обмена костной ткани. Новым направлением деятельности НДО стала разработка современных замещающих стационар технологий, в частности, проведения коронароангиографии и пластики со стентированием коронарных артерий в амбулаторных условиях, а также разработка современных коммуникационных методов повышения приверженности больных к лечению.

Ключевые слова: поликлиника, профилактика, диспансерное наблюдение, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, амбулаторная коронароангиография, амбулаторная пластика со стентированием коронарных артерий, повышение приверженности больных лечению.

F.T. Ageyev¹, I.F. Patrusheva¹, A.E. Kuzmina¹, Yu.G. Matchin¹, S.A. Shalnova², A.N. Britov², E.V. Kokurina², A.M. Kalinina²

The history of outpatient, dispensary, and population-based studies: from primary prevention to hospital replacement technologies

¹Research-Dispensary Department, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology,

²State Preventive Medicine Research Center, Moscow

Annotation

The paper describes the history of the outpatient and prevention areas of the Cardiac Center's activities. It shows that the hospital ancillary patient follow-up service has developed into the research-dispensary (outpatient) Department (RDD), A.L. Myasnikov Institute of Cardiology, in the past 65 years and originated a preventive area, by having set up an independent Preventive Medicine Center. The major advances - the development of methods for preventing cardiovascular diseases (CVD) as the most effective and mandatory component in the conception of reducing cardiovascular morbidity and mortality, identifying the most important risk factors and markers for CVD, and developing methods of their correction, are covered.

Now the RDD places a special emphasis on the early identification and ambulatory management of patients with left ventricular hypertrophy, diastolic disorders and on new risk factors of CVD, such as hypothyroidism and bone mineral metabolic disturbances. The development of current hospital replacement technologies, namely, outpatient coronary angiography and plasty with coronary stenting, and that of current communication methods to enhance patient compliance are new lines of the RDD's activities.

Keywords: *polyclinic, prevention, prophylactic medical examination, cardiovascular risk factors, outpatient coronary angiography, ambulatory plasty with coronary stenting, enhancement of patient compliance.*

Сведения об авторах:

Агеев Фаиль Таитович – доктор мед. наук, рук. научно-диспансерного отдела (тел.: 414-63-41)

Патрушева Ирина Федоровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-диспансерного отд. (тел.: 414-66-06)

Кузмина Алла Евгеньевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-диспансерного отдела (тел.: 414-61-52)

Матчин Юрий Георгиевич – доктор мед. наук, рук. лаборатории эндоваскулярных методов лечения (тел.: 414-68-53)

Бритов Анатолий Николаевич – доктор мед. наук, проф., консультант отдела профилактики внутренних заболеваний (тел.: 621-00-93)

Кожурин Елена Васильевна – доктор мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории оптимизации медицинской профилактики в первичном здравоохранении (тел.: 621-62-23)

Калинина Анна Михайловна – доктор мед. наук, проф., рук. отдела профилактики в первичном звене здравоохранения (тел.: 624-11-46)

Шальнова Светлана Анатольевна – доктор мед. наук, рук. отдела разработки политики и стратегии профилактики хронических неинфекционных заболеваний

С первых дней существования Института терапии АМН СССР наряду со стационарным лечением больных врачи клинических отделений осуществляли амбулаторно-поликлиническую работу по постстационарному ведению и длительному наблюдению пациентов института. Однако организационно амбулаторно-поликлиническая работа как самостоятельное направление деятельности сформировалась после образования в 1967 г. НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова АМН СССР.

Первым руководителем научно-консультативно-го отделения (НКО) института была Т.Я.Сидельникова, которая возглавляла это отделение в 1967–1984 гг. Помимо рутинной, но крайне необходимой повседневной поликлинической деятельности заслугой этого отделения и ее руководителя стало формирование нового понимания места амбулаторно-поликлинической службы в структуре кардиологической помощи населению. Существовавшая до этого как вспомогательная служба при стационаре поликлиника НИИ кардиологии (затем Кардиоцентра) постепенно становилась самостоятельным подразделением, проводящим научные исследования в области выявления факторов риска (ФР) и ранних маркеров возникновения и развития ССЗ. На первых порах в поликлинике работали врачи стационара, однако в последующем основу ее штата составили «собственные» сотрудники, прошедшие ординатуру и аспирантуру уже на базе НКО. В НКО успешно разрабатывались вопросы длительного диспансерного наблюдения и медикаментозного лечения больных артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), составляющих основную часть контингента пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Совместно со специалистами из профильных отделений института сотрудники НКО разрабатывали новые для своего времени стратегии раннего выявления и длительного амбулаторного (диспансерного) ведения таких больных. Накопившийся опыт показал, что эпидемиологическое, профилактическое и диспансерное направления в работе являются самостоятельным и чрезвычайно важным комплексом деятельности, нуждающимся в собственной структурной организации.

Это стало как одной из причин, так и основанием для изменений при последующих структурных реорганизациях Института кардиологии. Сначала была создана лаборатория эпидемиологии ССЗ (руководитель В.И.Метелица), затем в структуре Всесоюзного кардиологического научного центра (ВКНЦ) АМН СССР в 1975 г. был организован Институт профилактической кардиологии. В настоящее время на его базе с 1987 г. функционирует Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины (ГНЦПМ) Росмедтехнологий.

В 1960–1970 гг. были начаты первые в нашей стране эпидемиологические исследования по ИБС. Результаты исследования, проведенного в четырех репрезентативных выборках мужчин в возрасте 40–59 лет в Бауманском районе Москвы, показали, что распространенность этого заболевания составляет 19,4–24,7% и существенно увеличивается после 50 лет жизни [1]. Было показано, что распространенность ИБС при наличии ФР в 4,5 раза выше, чем при их отсутствии. Впервые была оценена распространенность таких стандартных теперь ФР, как АГ и гиперхолестеринемия; привычка к курению была выявлена у 44,7%, ожирение – у 22–25% обследованных, нарушенная толерантность к углеводам – у 38,9%, сахарный диабет – у 4,4% [2]. Исследования такого рода на тех же или аналогичных выборках продолжались в последующие годы и приобрели уже проспективный характер, что позволило получать и оценивать такие важные эпидемиологические показатели, как заболеваемость ССЗ и смертность от них. Таким было 6,5-годичное проспективное наблюдение мужского населения (1000 человек); в нем частота выявления новых случаев заболевания ИБС за 5-летний период составила 17,6%, в том числе стенокардии – 9,2%. За 5 лет проспективного наблюдения общая смертность в группе больных ИБС, выявленной при первичном обследовании, составила 19,3%, в том числе от ИБС – 10,5%. Эти показатели были достоверно выше, чем у мужчин, не имевших ИБС при исходном обследовании, общая смертность которых составила 9,1%, а смертность от ИБС 2,6% [3,4].

С конца 70-х годов XX века ВКНЦ АМН СССР стал признанным научно-исследовательским и организационным центром не только клинической, но и профилактической кардиологии, причем и в СССР, и во всем мире. Под эгидой НИИ профилактической кардиологии с 1978 г. в 23 городах страны выполнялась Всесоюзная кооперативная программа профилактики АГ у рабочих и служащих крупных промышленных предприятий. Всю программу, включая анализ конечных точек, выполнили 12 центров. Были обследованы 43 197 мужчин в возрасте 40–54 лет; в том числе в группе вмешательства – 23 378 человек. Время наблюдения составило 3–5 лет. Через 5 лет снизилась общая смертность на 17,3%, смертность от инсульта на 48,4%, частота развития инсульта на 52,4%, частота развития инфаркта миокарда (ИМ) на 23,9% [5].

Полученные в этом исследовании данные показали практическую необходимость начала проведения профилактики ССЗ в молодом возрасте. Таким образом, была показана принципиальная возможность изменить ситуацию с выявлением и лечением в амбулаторных условиях лиц с АГ, а также были получены доказательства, что вторичная профилактика АГ – реальный путь снижения заболеваемости ССЗ и смертности от них.

Полученные результаты были подтверждены при проведении последующих исследований, многие из которых имели профилактическую направленность. В исследовании Л.В.Чазовой и соавт. [6] впервые в России была доказана целесообразность и возможность осуществления на базе учреждений первичного здравоохранения мероприятий по многофакторной профилактике ИБС у неорганизованного населения. Показана возможность использования стандартных эпидемиологических методов для выявления и обследования ИБС. Анализ показателей смертности и частоты возникновения новых случаев ИМ и инсульта за 4-летний период наблюдения поликлинической популяции, в которой осуществлялись активные мероприятия по многофакторной профилактике ИБС, показал, что общая смертность и смертность от ССЗ снизились соответственно на 16,7 и 35,3% по сравнению с этими показателями при обычном лечении в поликлинике. При этом частота возникновения смертельного ИМ снизилась на 28%, а смертельного инсульта – на 60%.

Это и другие исследования, проведенные сотрудниками ВКНЦ, позволили приобрести неоценимый опыт и во многом определили дальнейший путь эпидемиологических исследований профилактической направленности. В 1984 г. по инициативе и при непосредственном организационном участии ВКНЦ в Москве был проведен первый Всемирный конгресс по профилактической кардиологии, что стало признанием заслуг советской кардиологической и профилактической школы.

В конце 80-х годов прошлого века уже в новом центре – ГНЦПМ – начато одно из самых крупных в отечественной истории экспериментальное профилактическое контролируемое проспективное 15-летнее исследование, проведенное на двух группах мужского населения 40–59-летнего возраста [7].

Целью этой масштабной работы стало изучение возможности изменения показателей здоровья

населения (в первую очередь, заболеваемости ССЗ и смертности от них) путем проведения комплекса мер медикаментозной и немедикаментозной коррекции ФР и адаптация мер многофакторной профилактики к амбулаторной практике. Работу провели на территории работы двух районных поликлиник Москвы, в одной из которых в течение 5 лет проводили активную многофакторную профилактику, направленную на коррекцию поведенческих ФР и лечение выявленных больных ИБС и АГ; в другой (группа сравнения) осуществляли обычное ведение участковыми врачами по месту жительства по общепринятым на тот период времени принципам. Всех включенных в группу профилактики приглашали на ежегодные обследования в течение первых 5 лет наблюдения в специально созданные для этих целей профилактические отделения территориальных поликлиник, что позволило адаптировать принципы их ведения к условиям первичного звена практического здравоохранения. В последующие 10–15 лет наблюдения в обеих группах проводили регистрацию случаев ИМ, инсульта и смерти от всех причин, которые верифицировали по единым критериям программ ВОЗ. На первичное обследование были приглашены все мужчины 40–59-летнего возраста, соответствующие критериям включения в исследование (11 825 человек), в дальнейшем анализировали результаты проспективного наблюдения за отобранной когортой (6656 человек). Это исследование позволило на огромном материале показать высокую эффективность проведения мероприятий по первичной и вторичной профилактике ССЗ. К концу 10-го года наблюдения в группе активного воздействия частота выявления ФР оказалась более низкой, чем в группе обычного лечения: АГ (на 12,6%; $p > 0,05$); курения (на 14,2%; $p > 0,05$); ожирения (на 25,0%; $p < 0,05$). Снижение частоты выявления ФР в группе активного воздействия за одну декаду сопровождалось снижением суммарного риска смерти на 38,1%, в том числе из-за снижения частоты возникновения ИМ и инсульта. Профилактическое вмешательство у больных АГ позволило снизить частоту развития ИМ (на 32,5%; $p < 0,05$) и инсульта (на 36,0%; $p < 0,05$) [7].

Таким образом, в исследовании, проведенном на высоком организационном и методическом уровне, была доказана возможность реализации стратегии контроля за пациентами с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) методами и средствами, доступными в условиях первичного звена здравоохранения. Впервые в нашей стране на популяционном уровне была изучена результативность комплексного (немедикаментозного и медикаментозного) вмешательства и оценена эффективность длительной многофакторной первичной и вторичной профилактики ИБС в больших сопоставимых группах населения в отдаленные сроки.

Что дали эти эпидемиологические и профилактические исследования, начатые еще в поликлинике Института терапии, а затем продолженные в последующие годы в Институте клинической кардиологии, а потом профилактической кардиологии и ГНЦПМ? По сути и форме была создана советская (российская) кардиологическая, эпидемиологическая и профилактическая школа, функционирующая и по сей день. Были получены уни-

кальные данные не только по изучению распространенности ФР и заболеваемости ССЗ в нашей стране, но и по их вкладу в общую заболеваемость и смертность населения, данные о путях и возможностях их коррекции в рамках программ первичной и вторичной профилактики.

Однако даже на фоне таких существенных организационных преобразований и масштабных популяционных эпидемиологических исследований научная работа НКО института кардиологии им. А.Л.Мясникова «не потерялась». Поликлиника всегда работала в тесном контакте со стационарными подразделениями института, и, являясь частью единого коллектива, сотрудники НКО решали общие задачи, поставленные перед всем Кардиоцентром. В 70–80 годы XX века в рамках Совета экономической взаимопомощи (СЭВ) 120 учреждений стран-членов СЭВ проводили комплексные исследования по проблеме «Сердечно-сосудистые заболевания». На базе ВКНЦ был создан координационный центр. Функционировал центр сотрудничества с ВОЗ. Большая и плодотворная работа велась в соответствии с двусторонними соглашениями со странами социалистического содружества – ПНР, ЧССР, ГДР.

В рамках этого сотрудничества в НКО начали проводить исследования по проблеме гипертрофии миокарда как важнейшего ФР развития ССО. В научной литературе того времени не было данных, которые позволяли бы составить целостное представление о гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), мерах воздействия на нее и, самое главное, не существовало доказательств того, что медикаментозное уменьшение степени ГЛЖ может принести реальную пользу и улучшить прогноз больных АГ. Именно эту задачу пришлось решать новому руководителю НКО А.П.Юренину, возглавившему отдел в 1984 г. Масштаб задачи требовал нового организационного и методического обеспечения, усиления диспансерного звена в деятельности отдела. В это время благодаря усилиям руководства ВКНЦ НКО был оснащен самым современным для того времени диагностическим ультразвуковым (УЗ) оборудованием, комплексами для проведения нагрузочных проб, системой 24-часового мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ), было расширено штатное расписание.

Для решения этой важной задачи сформирована большая группа больных (более 500 человек) АГ и ГЛЖ с целью проспективного наблюдения и лечения. До этого исследований такого методического уровня и масштаба с включением больных АГ и ГЛЖ ни в СССР, ни в мире еще не проводили. Новизна исследования в те годы определялась тем, что впервые на большом клиническом материале была представлена целостная картина состояния миокарда у больных гипертонической болезнью (ГБ). Было показано, что среди пациентов с ГБ у 4,6% выявляются различные варианты ГЛЖ; была определена степень ГЛЖ, при которой она утрачивает свое компенсаторное значение и приобретает черты патологического процесса; установлено значение некоторых клинических, гемодинамических и нейрогуморальных факторов в развитии ГЛЖ [8]. Общеизвестным и приоритетным итогом этой работы стало доказательство того факта, что активное лечение больных ГБ с ГЛЖ (в частности, салуретиками), сопровождающееся реверсией ГЛЖ, характеризуется достовер-

но лучшим прогнозом, чем лечение, не ведущее к уменьшению степени ГЛЖ [9]. Это исследование является одним из наиболее цитируемых в отечественной и зарубежной литературе при обсуждении вопроса клинической целесообразности достижения реверсии ГЛЖ.

Большое значение в НКО придавали исследованию по выявлению связей различных патогенетических механизмов, возникающих в гипертоническом сердце, а также по поиску воздействия на выявленные изменения с целью уменьшения риска развития осложнений у этой группы больных. Для ответа на эти вопросы в НКО в течение 10 лет проводили диспансерное наблюдение и лечение больных ГБ с ГЛЖ с целью выявления частоты и вида развития фатальных и нефатальных осложнений. Проводили эхокардиографическое (ЭхоКГ) и ЭКГ-мониторирование, коронароангиографию, сцинтиграфию миокарда, нагрузочные пробы, исследовали агрегацию тромбоцитов. Наблюдения показали, что коронарная недостаточность у больных ГБ с ГЛЖ при ангиографически неизмененных коронарных артериях в 50% случаев протекает в виде «немой ишемии», а реверсия ГЛЖ сопровождается увеличением миокардиального резерва, улучшением перфузии сердечной мышцы и снижением уровня эктопической активности предсердий и желудочков [10].

Исследования по ГЛЖ у больных с АГ оставались приоритетным направлением научных исследований отделения. Так, в 90-е годы XX века в НКО Института кардиологии впервые стали изучать роль ГЛЖ в патогенезе скрытой (латентной) сердечной недостаточности (СН). Было показано, что у больных с выраженной ГЛЖ в процессе лечения салуретиками параллельно с уменьшением максимального внутримышечного напряжения на фоне реверсии ГЛЖ исчезают и признаки латентной СН. Фактически впервые в стране была предложена и получила клиническое подтверждение версия диастолической СН у больных с гипертоническим сердцем [11].

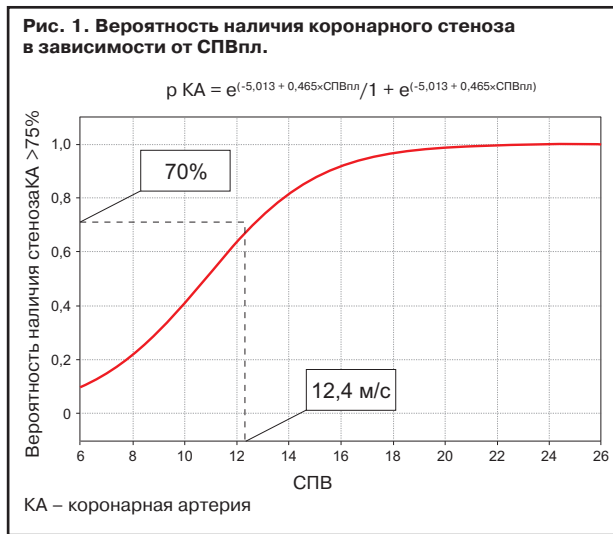
Изучение особенностей развития, патогенетической роли и методов воздействия на ГЛЖ как на один из ФР ССО остается приоритетным и в современной работе Научно-диспансерного отдела (НДО) НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова. Новое название отдел получил после реорганизации в 2002 г., когда было создано подразделение, включившее в себя прежнее НКО и дополненное новыми структурами – подразделением функциональных методов исследования, отделением платных медицинских услуг. Руководителем НДО был назначен Ф.Т.Агеев.

Современные исследования НДО сохранили направления прежних лет и дополнились новыми в соответствии с требованиями настоящего времени. Были выделены 3 главных направления:

1. Поиск и изучение оптимальных для использования в амбулаторной практике ФР ССО и маркеров повреждения органов-мишеней, а также методов их коррекции.

2. Изучение причин низкой приверженности больных врачебным назначениям и разработка методов повышения ее назначенному медикаментозному и немедикаментозному лечению.

3. Разработка замещающих стационар технологий оказания высокотехнологичной медицинской помощи (ВТМП).



Среди ФР и маркеров повреждения органов-мишеней по-прежнему особое внимание уделяется ГЛЖ. Углубленные исследования механизмов развития ГЛЖ у больных с рефрактерной АГ, выполненные в НДО, показали значительную роль дисбаланса фибротических и антифибротических систем – матриксных металлопротеиназ (ММП) и их ингибиторов – в процессе роста массы миокарда, развитии диастолической дисфункции и снижении эффективности применения ингибиторов и блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [12]. Лечение таких больных в амбулаторной практике традиционными методами всегда было малоэффективным, и сотрудниками НДО был предложен иной способ лечения таких пациентов. Показано, что у исходно рефрактерных к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) больных АГ с ГЛЖ комбинация ИАПФ (эналаприл) с блокатором рецепторов к ангиотензину II (кандесартан) позволяет добиться дополнительного снижения АД еще у 20% пациентов и дополнительного снижения массы миокарда на 5,1%. Опасности развития электролитных и почечных осложнений помогает избежать осторожное титрование доз препаратов. Ведущим механизмом положительного действия является повышение активности антифибротических процессов (рост уровня ММП-1), наблюдаемое только при более полной блокаде РААС, достигаемой комбинацией этих препаратов.

Плохо леченная ГБ с ГЛЖ является патогенетической основой развития СН, даже при сохраненной систолической функции миокарда. Эта категория пациентов в настоящее время является самой распространенной среди амбулаторных больных с СН, однако эффективных средств их патогенетического лечения практически не существует. Сотрудниками НДО было доказано, что не монотерапия одним кандесартаном, а только его комбинация с конкурентным антагонистом альдостерона верошпирином позволяет добиться достоверного улучшения функционального статуса и гемодинамических параметров у таких больных [13]. Улучшение клинического состояния и диастолической функции миокарда при лечении бывает связано исключительно с подавлением активности профибротических процессов (снижением уровня проколлагена), наблюдаемым только при комбинированном лечении. Поиск эффек-

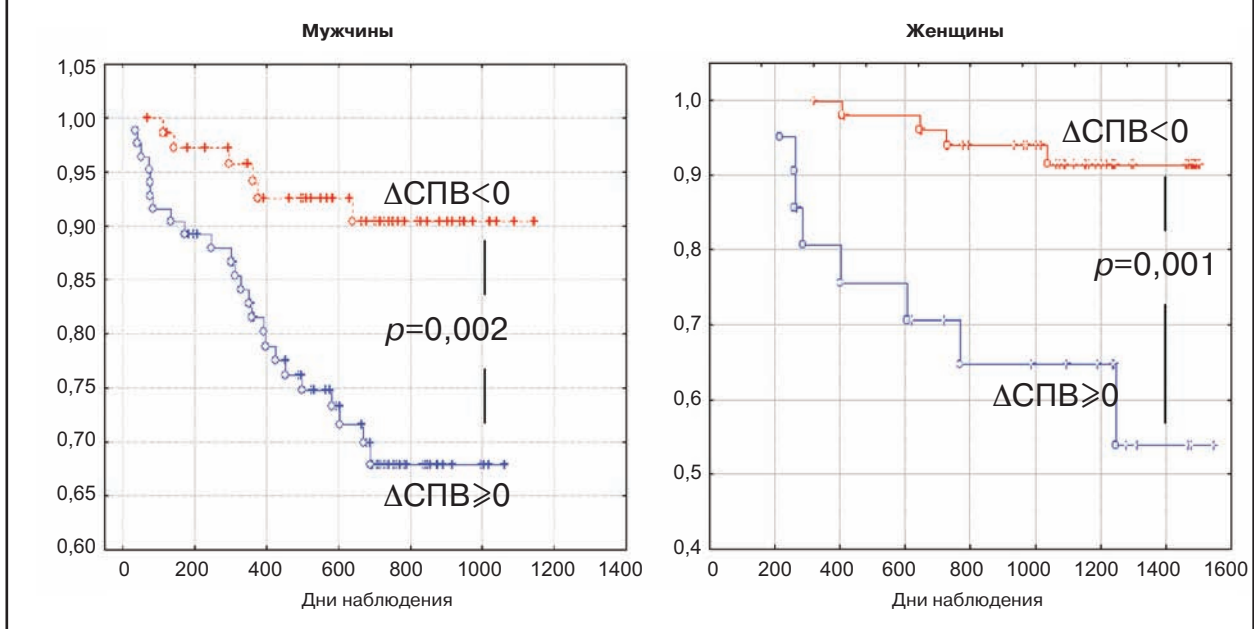
тивных способов лечения СН у больных с сохраненной систолической функцией миокарда продолжается, и в настоящее время проходит сравнительное исследование эффективности торасемида – диуретика, обладающего антифибротической активностью, у этой категории больных.

Помимо ГЛЖ особое место в исследованиях отводится оценке состояния сосудистой стенки. В проспективном 3,5-годичном исследовании 312 больных ИБС, завершеном в НДО в 2009 г, с фиксацией конечных точек (смерть, ИМ, инсульт, госпитализация из-за обострения ИБС) показано, что показатель жесткости артериальной стенки (плечелодыжечная скорость пульсовой волны – СПВпл) является независимым маркером тяжести коронарного стеноза [14]. Этот показатель имеет существенное практическое значение для тех больных, у которых невозможно выполнение нагрузочных проб, рекомендованных для диагностики ИБС, или при получении их сомнительных результатов. Как видно из рис. 1, при СПВпл >12,4 м/с вероятность обнаружения выраженного (>75%) стеноза коронарных артерий превышает 70%, что является дополнительным основанием для проведения коронароангиографии таким мужчинам с высоким риском осложнений ИБС. Степень жесткости сосудистой стенки показала себя надежным прогностическим ФР, особенно для мужчин. Было показано, что у пациентов с СПВпл >14,3 м/с шанс развития ССО в 4,2 раза выше, чем у больных со СПВпл <12,4 м/с. Наконец, положительная динамика СПВпл в результате лечения более точно отражает прогноз больных, чем снижение АД или нормализация липидного уровня. Как видно из кривых Каплана–Майера (рис. 2), снижение СПВпл после 6 мес лечения является независимым предиктором благоприятного 3-летнего прогноза у пациентов обоего пола с ИБС и может применяться в качестве одного из критериев эффективности терапии.

В настоящее время в НДО начались исследования по поиску новых, ранее не исследованных ФР развития ССО. Наибольший интерес представляют ФР из «смежных» с кардиологией областей медицины – остеопороз и остеопения, субклинический гипотиреоз, которые также имеют широкое распространение в амбулаторно-поликлинической практике.

Другим генеральным направлением научного поиска НДО стало исследование причин низкой приверженности больных врачебным назначениям и разработка способов ее повышения. Важность этой проблемы, особенно для российской здравоохранения, трудно переоценить. В исследовании ЭПОХА показано, что постоянно принимают антигипертензивные препараты лишь 18–27% больных АГ мужчин и женщин, по-прежнему наше население предпочитает «курсовое» лечение АГ или лечение только при значительном повышении АД [15]. Также плохо, если не хуже, обстоят дела с гиполипидемической терапией. Очевидно, что эта проблема носит комплексный характер и требует усилий всех: и общества (особенно средств массовой информации) по формированию потребности соблюдения здорового образа жизни и государства по регулированию доступного лекарственного обеспечения и фармакологических компаний по созданию эффективных и безопасных средств лечения. Однако добывать

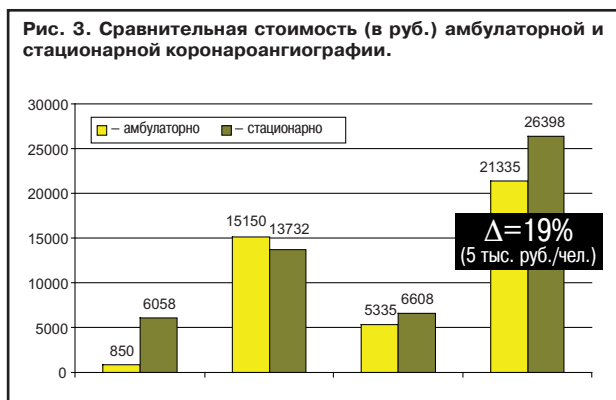
Рис. 2. Выживаемость больных в зависимости от динамики СПВпл за 6 мес.



ся повышения приверженности лечению, хотя бы частичной, возможно индивидуально на каждом врачебном месте. Ключевую роль в этом процессе играет профессиональное и гуманное отношение врача к работе и пациенту. Как показал наше многоцентровое исследование по изучению эффективности антигипертензивной терапии [16], проведенное с включением в него 4,5 тысяч московских поликлинических больных, «популярное» объяснение отказа от приема препаратов в связи с их высокой стоимостью (отсутствие препаратов в списке дополнительного лекарственного обеспечения) является объективным лишь при монофакторном анализе. Если анализировать вклад стоимости препарата наряду с другими факторами (эффективность предложенного лечения, тяжесть основного заболевания), то стоимость лекарства перестает быть независимым и определяющим фактором приверженности лечению. Ведущими становятся такие психологические моменты, как осознания угрозы здоровью, понимание выгоды от лечения, мотивация больного и семьи, – факторы, определяемые врачом, зависящие от его отношения к делу. Больной будет регулярно принимать назначенные ему препараты, если они эффективны и безопасны и врач убедит его в необходимости постоянного лечения, найдет для этого «нужные слова».

В исследовании со статинами, выполненном в НДО в группе из 204 больных ИБС, показано, что если в систему активного контроля за проводимым лечением будет включена просьба врача при очередном визите предъявлять пустой блистер от принятого лекарства, то это приведет к достоверно более высокому результату по снижению уровня холестерина в крови и даже уменьшению частоты неблагоприятных клинических исходов [17]. О том, что профессионализм и искусство врача являются определяющими факторами высокой приверженности больных назначенному лечению, свидетельствуют результаты еще одной работы НДО, проведенной в содружестве с факультетом социологии МГУ им. М.В.Ломоносова [18]. В исследование были включены 1000 пациентов

московских поликлиник, нуждающихся в лечении статинами, которым такая терапия была назначена. Спустя год назначенное лечение продолжили всего лишь 10% пациентов. Анонимный выборочный телефонный опрос для выявления причин прекращения приема статинов, проведенный социологами, показал, что до 40% случаев этого прекращения связано с отсутствием понимания больными необходимости такого лечения (испугался инструкции, забыл, нет улучшения самочувствия, стало лучше, просто не хочу и т.д.), с отсутствием адекватного контакта между врачом и больным, а также объяснения врачом причин назначения и свойств статина. Еще 18% больных прекратили прием препарата в связи с побочными эффектами и 24% – из-за высокой стоимости лекарства. Самая частая причина прекращения приема статинов: решение самого врача отменить его (!) – до 30% объяснений. Это исследование показало, что работать надо не только с больными, но и с врачами: повышать их профессиональный уровень и заинтересованность в конечных результатах своей работы. Врач обязан не только назначить нужный препарат, но и проконтролировать его действие, добиться нужного результата. В настоящее время в рамках государственного проекта «Разработка и практическое освоение в здравоохранении новых методов и средств профилактики, диагностики и лечения атеросклероза и его осложнений на примере ЗАО г. Москвы на 2009–2011 гг.» сотрудниками НДО разрабатывается и внедряется в практику комплексная система повышения приверженности больных лечению, основанная на реализации принципа «назначил терапию – проконтролировал эффект». Система включает в себя обучение врачей принципам диагностики и лечения больных с высоким риском ССО, информационную поддержку больных, автоматизированный телефонный звонок с индивидуализированными текстами напоминания, усиление контроля за выполнением назначений с помощью дневников самоконтроля. Эффективность данной системы повышения приверженности назначенной терапии будет проверена в течение ближайших 2 лет на



800 больных высокого и очень высокого риска развития ССО.

Самым новым направлением научного поиска НДО стала разработка мер, замещающих стационар, для оказания высокотехнологичной медицинской помощи (ВТМП). Необходимость развития этого направления обусловлена серьезным отставанием России от ведущих стран мира как по количеству эндоваскулярных исследований и вмешательств, так и по эффективности использования существующего оборудования. Так, для сравнения в Германии на 1 млн населения за 2006 г. было выполнено 8632 коронароангиографии (3017 из них завершилось коронарным стентированием). В России за тот же период времени эти показатели составили 488 и 141 соответственно, т.е. в 18 раз меньше. Причиной такого отставания является отсутствие современных рентгенооперационных в большинстве учреждений, имеющих кардиологические отделения и, как следствие, длинные листы ожидания на госпитализацию в специализированное учреждение. Другая проблема – недозагруженность существующего оборудования: среднее количество вмешательств, выполняемых на одной установке в России, в 2006 г. составило 594, в то время как в среднем по Европе их было в 2–3 раза больше.

Для решения этой проблемы в 2009 г. в структуре НДО была организована лаборатория эндоваскулярных методов диагностики и лечения ИБС в амбулаторных условиях с дневным стационаром (зав. – Ю.Г.Матчин). К этому моменту в РКНПК уже имелся опыт проведения диагностической коронароангиографии в амбулаторных условиях более чем у 700 больных, 25% из которых наблюдались в поликлиническом отделении РКНПК, 75% пациентов были направлены другими лечебными учреждениями Москвы. Предварительное обследование больных и выявление показаний к процедуре проводят в амбулаторных условиях по утвержденному протоколу. Утром в день проведения процедуры больного госпитализируют в палату дневного стационара. В лаборатории рентгеноангиографии лучевым (через лучевую артерию) доступом проводится коронароангиографическое исследование, после 2–3 ч пребывания в дневном стационаре и при отсутствии осложнений больного выписывают домой или переводят в направившее его медицинское учреждение. При развитии осложнений или выявлении показаний к экстренному вмешательству (1,5–2%) больного переводят на стационарную койку для дальнейшего лечения. Помимо технологических и организационных преимуществ, амбулаторная коронароан-

гиография более эффективна с экономической точки зрения (рис. 3), требуя в среднем на 19% меньше средств за счет уменьшения стоимости койкодня, что экономит в среднем 5 тыс. рублей на человека [19].

Следующим шагом лаборатории стало проведение лечебных вмешательств (ангиопластика и стентирование) в амбулаторных условиях с последующим переводом больного в направившее его лечебное учреждение (после 5–6 ч пребывания под наблюдением в дневном стационаре) или с ночным пребыванием больного на койке одного из отделений РКНПК и утренней выпиской домой (при отсутствии осложнений). Эта работа только началась, и число таких пациентов пока невелико (78 человек). Однако даже этот небольшой опыт свидетельствует о том, что при тщательном отборе больных и подготовке к процедуре риск осложнений не превышает принятых границ безопасности. Наши результаты существенно не отличаются от результатов амбулаторных коронарных вмешательств в других странах, однако окончательные выводы могут быть сделаны после дальнейшего накопления полученных результатов этих вмешательств.

Замещающие стационар технологии, разработанные в лаборатории НДО НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова, могут стать обоснованием для создания на территории РФ сети специализированных центров амбулаторной эндоваскулярной диагностики и лечения коронарных и других сосудистых больных. Располагаться данные центры должны на базе существующих специализированных лечебных учреждений, работающих в тесном контакте с другими кардиологическими учреждениями, расположенными в тех же административных единицах. Это позволит значительно усовершенствовать принципы оказания ВТМП больным ИБС в Российской Федерации, увеличить доступность ВТМП и снизить затраты на ее оказание.

В настоящее время НДО является одним из динамично развивающихся подразделений Кардиоцентра, оперативно реагирующий на все актуальные медицинские запросы и современные научные веяния. За 65 лет амбулаторно-поликлиническая и диспансерная служба прордела огромный путь от вспомогательного кабинета при стационаре (ставшего одним из звеньев кардиологической службы страны) до самостоятельного отдела, решающего государственные задачи оказания как простой (но очень нужной) профилактической помощи населению, так и в решении сложных наукоемких высокотехнологичных задач.

Литература

1. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний. (Ред. И.К.Шхвацабая, В.И.Метелицы, З.Бетиг). М.: Медицина, 1977.
2. Метелица В.И., Кожурина Е.В., Островская Т.П. и др. Основные результаты многолетнего проспективного наблюдения за мужской популяцией. Кардиология 1983; 6: 85–90.
3. Кожурина Е.В., Метелица В.И., Чубукова А.Л. и др. Оценка стабильности и прогностической значимости выявления некоторых факторов риска ишемической болезни сердца у мужчин 50–59 лет. Кардиология 1984; 4: 70–5.
4. Кожурина Е.В., Чубукова А.Л., Островская Т.П. и др. Многолетнее проспективное исследование ишемической болезни сердца среди выборочного мужского населения одного из районов Москвы. Сравнение данных повторных обследований избранной популяции через 6,5 лет. Кардиология 1981; 9: 95–9.

5. Макарова Т.Г., Бритов А.Н., Александров А.А. и др. Оценка эффективности борьбы с артериальной гипертензией в организованной популяции по динамике заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. *Тер. арх.* 1983; 6: 50–3.
6. Чазова Л.В., Балавадзе М.Б., Наумова В.В. Результаты 4-летнего наблюдения в амбулаторных условиях за группой больных ишемической болезнью сердца (данные исследования по многофакторной профилактике ИБС). *Тер. арх.* 1984; 1: 59–66.
7. Оганов Р.Г., Калинина А.М., Поздняков Ю.М. Профилактическая кардиология. М., 2003.
8. Шхвацабая И.К., Юренев А.П. Гипертоническое сердце. *Кардиология* 1988; 12: 5–9.
9. Yurenev AN, Diakonova ED, Novikov ID et al. Management of essential hypertension in patients with different left ventricular hypertrophy multicenter trial. *Am J Hypertens* 1992; 5 (suppl): 182S–9S.
10. Дубов П.Б., Фофанова Т.В., Остроумов Е.М., Юренев А.П. Миокардиальный резерв перфузии и гипертрофия миокарда у больных гипертонической болезнью и «немой ишемией миокарда». *Кардиология*. 1994; 34 (5): 106–28.
11. Дьяконова Е.Г., Юренев А.П. О гемодинамическом механизме гипотензивного действия диуретиков и их влияния на гипертрофию миокарда в процессе длительного лечения больных гипертонической болезнью. *Бюл. ВНИЦ АМН СССР*. 1982; 1: 57–61.
12. Агеев Ф.Т., Сербул В.М., Овчинников А.Г. Влияние ингибитора АПФ эналаприла и антагониста рецепторов ангиотензина II кандесартана, а также их комбинации на индекс массы миокарда ЛЖ у пациентов с гипертонической гипертрофией ЛЖ. *Сердеч. недостаточ.* 2007; 8 (2): 60–8.
13. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Балдина О.Н. и др. Альдостерон – один из основных факторов фиброза. Можно ли с этим бороться? *Атмосфера кардиол.* 2005; 3: 12–9.
14. Орлова Я.А., Кузьмина А.Е., Барина И.Ф. и др. Оценка жесткости магистральных артерий: новые перспективы неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза. *Тер. арх.* 2009; 4: 8–13.
15. Фомин И.В., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Распространенность артериальной гипертензии в Европейской части РФ. Данные исследования ЭПОХА. *Кардиология*. 2004; 11: 50–5.
16. Агеев Ф.Т., Фофанова Т.В., Деев А.Д. Применение фелодипина в амбулаторной практике: оценка клинической эффективности и приверженности к лечению у больных с артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2009; 49: 1–4.
17. Агеев Ф.Т., Нуралиев Э.Ю., Чернина Г.В. и др. Контролируемое применение симvastатина и «обычная» терапия гиперлипидемии у больных с ишемической болезнью сердца в амбулаторных условиях: сравнительное исследование двух стратегий (СИГНАЛ–КОНТРОЛЬ). *Кардиология*. 2006; 46: 10–5.
18. Агеев Ф.Т., Аверин Ю.П. Что обычно делает обыкновенный больной с выписанными ему в поликлинике 1–2 таблетками симvastатина? (Часть 2). Данные социологического опроса пациентов, которым врач назначил симvastатин, проведенного в рамках российской федеральной программы исследований. *Сердце*. 2008; 5 (43): 311–4.
19. Матчин Ю.Г., Басинкевич А.Б., Орлова Я.А. и др. Безопасность и эффективность проведения диагностической коронарографии в амбулаторных условиях. *Кардиол. вестн.* 2008; 1: 35–9.

Р.С.Акчурун, В.П.Васильев, Д.М.Галаяутдинов, С.В.Королев,
М.Г.Лепилин, С.А.Партигулов, А.А.Ширяев

Современная хирургия коронарных артерий

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова РКНПК, Москва

Аннотация

К концу XX века проблема реваскуляризации миокарда поставила перед исследователями ряд качественно новых задач. Широкое внедрение в клинику баллонной коронарной ангиопластики и ее модификаций привело к ограничению популяции хирургических больных преимущественно пациентами с распространенным, окклюзирующим атеросклерозом коронарных артерий. Совершенствование хирургической техники, методов искусственного и вспомогательного кровообращения, защиты миокарда позволило значительно расширить показания к операциям и существенно увеличить количество оперируемых больных с обширным постинфарктным кардиосклерозом, сердечной недостаточностью, сахарным диабетом, сочетанными поражениями клапанов сердца и магистральных артерий. Тенденции развития коронарной хирургии определяют необходимость повышения качества реконструкции коронарных артерий, адекватной оценки техники и тактики операций, так как условия функционирования коронарных шунтов у указанного контингента больных неблагоприятны. На данный момент широкое использование аутоартериальных трансплантатов, приемов микрохирургии, внедрение операций без искусственного кровообращения – характерные черты развития современной коронарной хирургии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, реваскуляризация миокарда, коронарное шунтирование.

R.S. Akchurin, V.P. Vasilyev, D.M. Galyautdinov, S.V. Korolev, M.G. Lepilin, S.A. Partigulov, A.A. Shiryayev

Modern coronary surgery

A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology, Moscow

Annotation

By the late 20th century, myocardial revascularization posed a number of qualitatively new problems to investigators. The wide clinical introduction of balloon coronary angioplasty and its modifications limited a popula-

tion of surgical patients mainly due to those with disseminated coronary atherosclerosis obliterans. Improvement of surgical techniques and methods for extracorporeal and assisted circulation and myocardial protection could extend indications for surgery and substantially increase the number of operated patients with disseminated postinfarction atherosclerosis, heart failure, diabetes mellitus, and concomitant lesions of cardiac valves and great arteries. The trends in coronary surgery development necessitate an increase in the quality of coronary reconstruction and an adequate assessment of surgical techniques and tactics as the conditions for coronary shunt performance are poor in the above contingent of patients. Now the extensive use of arterial autografts and microsurgical techniques and the introduction of surgery without extracorporeal circulation are the distinctive properties of development of modern coronary surgery.

Keywords: coronary heart diseases, myocardial revascularization, coronary bypass surgery.

Сведения об авторах:

*Акчурун Ренат Сулеманович – акад. РАМН, проф., рук. отдела сердечно-сосудистой хирургии (ОССХ)
Васильев Вячеслав Петрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории микрохирургии сердца и сосудов ОССХ (vladetrovich@mail.ru)*

Галютдинов Дамир Мажитович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории искусственного и вспомогательного кровообращения ОССХ

Королев Сергей Владимирович – канд. мед. наук, зав. кардиохирургическим отделением ОССХ

Лепилин Михаил Григорьевич – проф., доктор. мед. наук, рук. лаборатории анестезиологии и защиты миокарда ОССХ

Партигулов Станислав Александрович – доктор мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории искусственного и вспомогательного кровообращения ОССХ

Ширяев Андрей Андреевич – доктор мед. наук, проф., вед. науч. сотр. лаборатории микрохирургии сердца и сосудов ОССХ

Прямая реваскуляризация миокарда – наиболее эффективный метод лечения ишемической болезни сердца (ИБС), улучшающий клиническое течение и прогноз болезни. В истории лечения ИБС длительное время коронарные артерии (КА) не были объектом хирургического воздействия. Для борьбы со стенокардией в арсенале хирурга имелись лишь операции на симпатической нервной системе либо методы не прямой реваскуляризации миокарда участком сальника, легкого или тонкой кишки. Несколько позднее была предложена операция Вайнберга (создания коллатерального русла с помощью имплантации внутренней грудной артерии в миокард). Операции на венечных артериях, внедрению которых в практику способствовало создание современных методов исследования (в первую очередь, коронароангиографии) и искусственного кровообращения (ИК), произвели подлинный переворот в хирургическом лечении ИБС. В истории развития методики прямой реваскуляризации миокарда обычно упоминают следующие этапы:

1953 г. – В.П.Демиховым выполнено первое удачное маммарокоронарное шунтирование в эксперименте;

1955 г. – С. Bailey первым выполнил эндартерэктомию из КА;

1964 г. – В.И. Колесов впервые успешно выполнил маммарокоронарный анастомоз и внедрил этот метод в клиническую практику;

1967 г. – R.Favaloro и D.Effler осуществили и стали затем широко использовать в клинике аутовенозное аортокоронарное шунтирование (АКШ). Именно эта операция аутовенозного АКШ длительное время была основным методом хирургического лечения ИБС. Так, по данным A.Geha и A.Ваue, в 1974 г. не более 6% кардиохирургов для коронарного шунтирования (КШ) использовали внутреннюю грудную артерию (ВГА) для КШ, а спустя 5 лет – не более 13%. Это положение было обусловлено тем, что непосредственные результаты прямой реваскуляризации миокарда с исполь-

зованием аутовенозного материала были удовлетворительными, а технически аутовенозное шунтирование проще аутоартериального. Однако с накоплением опыта выяснилось, что отдаленные результаты аутовенозного шунтирования далеки от идеальных. Так, до 20% аутовенозных шунтов окклюзировались в течение 1-го года после операции, к 10 годам после нее проходимыми оставались около 50% шунтов, причем более чем в половине из них обнаруживались значимые стенозы. Это привело к появлению большой когорты больных с рецидивом стенокардии, развивавшейся вследствие окклюзии аутовенозных шунтов и требующей повторного хирургического лечения ИБС [1].

В то же время состоятельность шунтов с использованием ВГА через 10 лет после операции в среднем составляет 93%. Неоспоримые преимущества использования ВГА перед аутовенозным материалом получены по многим показателям, включая продолжительность жизни пациентов после операции, частоту возникновения позднего инфаркта миокарда (ИМ), частоту повторных операций и госпитализаций, связанных с рецидивом стенокардии.

Широкое внедрение хирургического метода лечения ИБС привело к стандартизации техники выполнения операций и выбора трансплантатов в качестве шунтирующего материала, но в то же время породило ряд специфических проблем [2]. У значительного числа больных, нуждающихся в хирургическом вмешательстве, имеется распространенный атеросклероз (АС) КА с поражением дистальных сегментов и ветвей второго порядка диаметром менее 1,5 мм, что практически исключает возможность их адекватного шунтирования при обычной оперативной технике. Решением этой проблемы стало применение метода микрохирургии, предложенного в 1970 г. G.Green.

В РКНПК Росмедтехнологий в 1984 г. была начата разработка методики микрохирургии сосудов в экспериментальной и клинической кардиологии. Эксперименты производили по пересадке сердца

у самцов крыс в трех вариантах: 1 – пересадка сердца в брюшную полость на двух анастомозах, 2 – пересадка его в комплексе с легкими в брюшную полость на одном анастомозе и 3 – на шею на двух анастомозах. Всего было выполнено 83 пересадки сердца, успешными были 85% из них. Сроки наблюдения за животными составляли от 6 дней до 9 мес. В эксперименте отрабатывалась микрохирургическая техника, определялся коронарный кровоток и сократимость миокарда, а также действие биологически активных веществ и кардиоактивных препаратов.

В дальнейшем эксперименты проводили на собаках: моделировали ишемию миокарда путем высокого лигирования передней нисходящей или огибающей КА с последующим маммарокоронарным шунтированием в условиях ИК или без него. На этих моделях были изучены электромагнитные и ультразвуковые характеристики кровотока по шунтам.

Результат экспериментальных работ стал основой для внедрения микрохирургической техники в клиническую практику у пациентов с распространенным АС КА. И с 1985 г. эта техника стала неотъемлемой частью оперативного вмешательства уже более чем у 7 тыс. пациентов с ИБС [3–5].

Основными целями как медикаментозного, так и хирургического лечения ИБС являются устранение приступов стенокардии (другими словами – улучшение качества жизни) и продление жизни пациентов. Показания к операции КШ в основном базируются на оценке выраженности стенокардии, распространенности поражения коронарного русла (по данным инвазивного обследования) и сократительной способности левого желудочка (ЛЖ) и, что самое важное, на прогнозе течения заболевания. Концепция выглядит следующим образом: пациентом с умеренно выраженной стенокардией, поддающейся фармакотерапии и не ухудшающей качество жизни, можно продолжать лечить медикаментозно. Когда же болезнь вызывает ограничения нормальной жизнедеятельности, показана коронаровентрикулография (метод выбора) или более сложное двухэтапное исследование: вначале спиральная компьютерная томография, а при выявлении стенозов – коронаровентрикулография. При выявлении значимого поражения КА пациент может стать кандидатом для инвазивного лечения.

Продолжающееся снижение сократительной способности ЛЖ (фракция выброса менее 0,35, конечное диастолическое давление в ЛЖ > 25 мм рт. ст.) в сочетании с клинически выраженной сердечной недостаточностью существенно ухудшает прогноз как при хирургическом, так и при медикаментозном лечении, однако не считается в настоящее время абсолютным противопоказанием к проведению КШ. Если, по данным позитронно-эмиссионной томографии, радионуклидного исследования или нагрузочной эхокардиографии с добутамином, доказано, что систолическая дисфункция ЛЖ является следствием хронической гипоперфузии («гибернации» миокарда), а не рубцового поражения миокарда, выживаемость и отдаленные результаты хирургического лечения в данной группе пациентов оказываются достоверно лучшими, чем при медикаментозном лечении.

При впервые возникшей и нестабильной стенокардии, перенесенном ИМ у активных пациентов

без отягощенного соматического анамнеза большинство клиницистов считают показанным проведение коронаровентрикулографии. При бессимптомном течении послеинфарктного периода болезни целесообразно проведение нагрузочных проб с возможным дополнительным радионуклидным исследованием. При явных признаках персистирующей ишемии миокарда в большинстве случаев также считается показанным ангиографическое обследование. После определения показаний к инвазивному лечению возникает целый ряд тактических вопросов.

При нестабильной стенокардии и ИМ без зубца Q, в принципе, пригодны все показания к операции, применяемые у пациентов со стабильной стенокардией, но необходимо определять сроки проведения вмешательства. При всей разноречивости сообщений о результатах проведенных операций была отмечена более высокая смертность после КШ у пациентов с нестабильной стенокардией и ИМ без зубца Q. Важнейшим фактором для принятия решения о вмешательстве признана степень стабилизации состояния пациентов перед операцией. С одной стороны, рекомендуется предпринять попытку максимально стабилизировать состояние пациента и уменьшить сохраняющуюся ишемию интенсивной медикаментозной терапией, с другой – при неэффективности попытки стабилизации оправдано оперативное лечение по жизненным показаниям у больных с более высоким риском [5, 6].

В остром периоде трансмурального ИМ для реперфузии миокарда методами выбора в настоящее время признаны тромболитическая терапия или первичная ангиопластика. Операцию КШ выполняют только тогда, когда при максимальной медикаментозной терапии сохраняется стойкая ишемия миокарда и невозможно или безуспешно применение указанных выше методов. Еще одно показание к операции – развитие механических осложнений ИМ: разрыв межжелудочковой перегородки, разрыв свободной стенки ЛЖ и митральная недостаточность вследствие ИМ или разрыва папиллярной мышцы. В зависимости от степени стабильности гемодинамики пациента, наличия или отсутствия кардиогенного шока операцию выполняют в экстренном или отсроченном порядке.

Развитие современных методов ангиопластики открыло новые перспективы лечения ИБС без КШ у значительного контингента больных. У пациентов с окклюзиями КА и множественными осложненными поражениями результаты хирургического лечения лучше, чем результаты ангиопластики [5, 7]. При изолированных поражениях КА и благоприятных для их дилатации вариантах стенозов ангиопластика со стентированием может быть методом выбора.

Ряд факторов имеет большое значение для решения вопроса о проведении операции: наличие и тяжесть сопутствующих заболеваний, возраст, социальная активность пациента и настроенность его на инвазивное лечение.

При сочетании ИБС с атеросклеротическим поражением других сосудистых бассейнов (мультифокальный АС) особую важность приобретает правильный выбор объемов и последовательности хирургических вмешательств, особенно при множественных гемодинамически значимых по-

ражениях. В повседневной практике мы ориентируемся на первоочередную реваскуляризацию миокарда и головного мозга, предпочитаем этапные операции, а одномоментные вмешательства считаем оправданными лишь в случае крайней необходимости [5].

Отдельного упоминания заслуживают пациенты с постинфарктной аневризмой ЛЖ (ПАЛЖ). Показаниями для хирургического лечения ПАЛЖ являются застойная сердечная недостаточность (10–17%), стенокардия (46%), резистентная к медикаментозной терапии желудочковая тахикардия (13%), наличие тромба в полости аневризмы (2,5%). В последние годы мы используем методику аневризмэктомии с эндовентрикулопластикой заплатой из политетрафторэтилена в сочетании с КШ, обусловившей инфаркт артерии. Такая методика показала достаточно высокую эффективность, особенно у пациентов с малой фракцией выброса (ФВ) ЛЖ, и позволила значительно снизить госпитальную летальность. Прирост ФВ ЛЖ в группе пациентов с исходной величиной от 22 до 30% составляет в среднем 19%, а в группе с ФВ от 31 до 47% – 13%, по данным интраоперационной чреспищеводной эхокардиографии [5].

Многие заболевания, затрагивающие жизненно важные функции, в терминальных стадиях могут обусловить противопоказания к операции. Однако сообщения последних лет об успешном хирургическом лечении ИБС у пациентов (например, с почечной недостаточностью, онкологическими заболеваниями, тяжелым сахарным диабетом) заставляют в каждом случае тщательно взвешивать как возможный риск, так и ожидаемую эффективность операций [6, 8].

Преклонный возраст сам по себе не является противопоказанием к операции. Однако увеличение числа пожилых пациентов в кардиохирургических стационарах реально повысило частоту выявления сочетанных поражений: клапанов (преимущественно аортального) и КА сердца. Рост с возрастом частоты выявления сопутствующих ИБС заболеваний объясняет повышенное внимание ведущих центров к проблеме проведения операций на сердце и сосудах у пациентов преклонного возраста. Отсюда и малоинвазивные и гибридные вмешательства у них, операции на бьющемся сердце и т.д.

Создано новое поколение инструментов для операций на работающем сердце. Современные приспособления, основанные на обеспечении вакуумной и механической иммобилизации миокарда, позволяют относительно безопасно выполнить операции шунтирования всех доступных ветвей КА при нивелировании неблагоприятного влияния ИК. Нельзя исключить, что в перспективе использование ИК сохранится лишь при хирургическом лечении осложненных форм ИБС и наличии диффузного поражения коронарного русла [9].

Важными составляющими успеха операции являются квалифицированное ведение пациента лечащим врачом – кардиологом в пред- и послеоперационном периоде, а также адекватное анестезиологическое и перфузиологическое обеспечение.

В предоперационном периоде мы сохраняем всю коронарную терапию до момента проведе-

ния операции (за исключением приема кордарона, дезагрегантов, трициклических антидепрессантов). При нестабильной стенокардии за 3–5 дней до операции больных переводим с введения низкомолекулярного гепарина на введение нефракционированного гепарина.

Основными принципами анестезиологической тактики при операциях КШ на работающем сердце являются поддержание высокого центрального венозного давления внутривенными трансфузиями растворов, регулирование частоты сердечных сокращений с помощью галотана и β -адреноблокаторов, вазопрессорных препаратов, поддержание адекватного коронарперфузионного давления на основном этапе операции, предотвращение спонтанной гипотермии с помощью согревания растворов для внутривенного введения, алюминиевой фольги, термокостюмов и термоматрасов. Возможно использование грудной эпидуральной анестезии.

При операциях КШ с ИК в нашей клинике используются минимальный инвазивный мониторинг (артериальное давление – АД, центральное венозное давление), мониторинг двух отведений электрокардиограммы (включая грудное), введение всем больным электрода для временной чреспищеводной электрокардиостимуляции, поверхностная анестезия препаратами короткого действия, максимальное ограничение объема внутривенных трансфузий, тщательный контроль гемодинамики с помощью вазодилататоров, β -адреноблокаторов, галотана, изофлурана.

Перфузионное обеспечение операций КШ основано на обеспечении адекватной гемодинамики в течение всего периода ИК путем поддержания среднего АД на уровне 70–100 мм рт. ст. с помощью вазопрессорных и вазодилататорных препаратов, управляемой гиперкапнии, минимизации травм форменных элементов крови при использовании центрифужных насосов и мембранных оксигенаторов, подборе оптимального температурного режима от нормотермии до гипотермии в зависимости от объема и вида оперативного вмешательства, раннем применении соответствующего метода вспомогательного кровообращения при развитии послеоперационной сердечной недостаточности.

Важным принципом сохранения гемостаза во время операции и в самом раннем послеоперационном периоде является аутотрансфузия крови из раны до, во время и после ИК. Возврат крови из раны позволяет сохранить аутоэритроциты, сокращает на 60% потребность в донорской крови, способствует существенному снижению частоты трансфузионных осложнений. Нами отмечено сокращение частоты развития легочных, почечных и мозговых осложнений на 43% и уменьшение времени пребывания пациентов в стационаре на 25–30% при использовании аутотрансфузии крови.

В отдаленном периоде необходимо наблюдение всех больных по общепринятому стандарту для возможно раннего выявления (в том числе методом электронно-лучевой компьютерной томографии) стенозирования и/или тромбоза шунтов и прогрессирования тяжести коронарного АС и проведения своевременных эндоваскулярных вмешательств [10, 11].

Раннее начало гиполипидемической терапии мы считаем одним из основных моментов профи-

лактики окклюзии шунтов и замедления прогрессирования тяжести АС КА в послеоперационном периоде. При изучении результатов хирургического лечения ИБС установлено, что частота рецидивов стенокардии, связанных с окклюзией аутовенозных шунтов, была достоверно выше в группе пациентов, у которых было выявлено повышение уровней атерогенных липидов. Вместе с тем нормализация уровней липидов после операции позволила заметно снизить частоту развития окклюзий аутовенозных шунтов в отдаленные сроки. Необходимо также отметить, что аутоартериальные трансплантаты демонстрировали высокую состоятельность [12–14], даже независимо от характеристик липидного спектра.

Широкое использование аутоартериальных трансплантатов, приемов микрохирургии, внедрение операций без ИК – характерные черты развития современной коронарной хирургии [4].

Литература

1. Kousshoukos NT, Blackstone EH, Doty DB et al. *Cardiac Surgery (Kirklin/Barratt-Boyes)* 2003; 1: 353–479.
2. ACC/AHA Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *J Am Coll Card* 2004; 44 (5): 213–310.
3. Акчурун Р.С., Ширяев АА, Бранд Я.Б. и др. Реконструктивная микрохирургия коронарных артерий: опыт первых 2000 операций. Сборник статей «Современные технологии хирургии ишемической болезни сердца». М.: 2001; 15–9.
4. Akchurin R, Shiryayev A, Korolev SD et al. Experience of 3000 microsurgical CABG operations. *The 14th World Congress the world society of cardio-thoracic surgeons Beijing, China*; 2004; 162.
5. Акчурун Р.С., Ширяев АА. Актуальные проблемы коронарной хирургии (к 20-летию отдела сердечно-сосудистой хи-

рургии Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова). М.: ГеотарМед, 2004.

6. Акчурун Р.С., Ширяев АА, Дземешкевич С.Л. и др. Оценка факторов риска госпитальной летальности у больных ишемической болезнью сердца с высоким операционным риском. *Груд. и серд.-сосуд. хир.* 2005; 2: 14–20.

7. Акчурун Р.С., Бранд Я.Б., Барскова Т.Ю. и др. Применение эндартерэктомии из коронарных артерий при выполнении операций прямой реваскуляризации миокарда. *Хирургия.* 2003; 10: 4–10.

8. Woo YJ, Gardner TJ. Myocardial revascularization with cardiopulmonary bypass. *Cohn LH, Edmunds LH Jr eds. Cardiac Surgery in the Adult.* NY: McGraw-Hill, 2003.

9. Palmer Y, Herbert MA, Prince L et al. Coronary revascularization (CARE) registry: An observational study of on pump and off-pump coronary artery revascularization. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 986–92.

10. Балахонова Т.В., Акчурун Р.С., Ширяев АА. и др. Допплерография и ультразвуковое сканирование внутренней грудной артерии и маммарокоронарных шунтов. *Бюл. ВКНЦ АМН СССР.* 1989; 2: 7–10.

11. Беленков Ю.Н., Акчурун Р.С., Савченко А.П. и др. Изменения нативного коронарного русла и аортокоронарных шунтов у больных ишемической болезнью сердца в разные сроки после операции коронарного шунтирования. *Кардиология.* 2002; 12: 29–34.

12. Mussa S, Chaudbary B, Taggart D. Radial artery conduits for coronary artery bypass grafting: current perspective. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 250–3.

13. Naik MJ, Omar YA, Alvi A et al. Total arterial revascularisation as a primary strategy for coronary artery bypass grafting. *Postgrad Med J* 2003; 79: 43–8.

14. Tavilla G, Kappetein AP, Braun J et al. Long-term follow-up of coronary artery bypass grafting in three-vessel disease using exclusively pedicled bilateral internal thoracic and right gastroepiploic arteries. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 794–9.

А.П.Савченко, Б.А.Руденко, О.В.Черкавская

Эндоваскулярные технологии в лечении ишемической болезни сердца: накопленный опыт и перспективы развития

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова, Москва

Аннотация

Рассматриваются этапы развития эндоваскулярных методов лечения больных ишемической болезнью сердца и сосудов мозга. Проводится сравнение эффективности аортокоронарного шунтирования, транслюминальной ангиопластики и стентирования коронарных артерий. Отмечается прогрессивное значение стентирования сонных артерий. Сравняется эффективность стентов с лекарственным покрытием и биоинженерных стентов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарные артерии, шунтирование, ангиопластика, стентирование.

AP. Savchenko, BA. Rudenko, OV. Cherkavskaya

Endovascular technologies in the treatment of coronary heart disease: accumulated experience and perspectives for development

AL. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Moscow

Annotation

The authors consider the developmental stages of endovascular treatments in patients with ischemic heart and cerebral vessel disease. They compare the efficiency of aortocoronary bypass surgery, transluminal angioplasty,

and coronary stenting. The progressive value of carotid stenting is noted. The effectiveness of drug-eluting and bioengineered stents is compared.

Keywords: coronary heart disease, coronary arteries, shunting, angioplasty, stenting.

Сведения об авторах:

Савченко Анатолий Петрович – проф., доктор. мед. наук, руководитель лаборатории рентгеноангиографии (тел.: 414-63-83)

Руденко Борис Александрович – вед. науч. сотр. лаборатории рентгеноангиографии (тел.: 414-50-27)

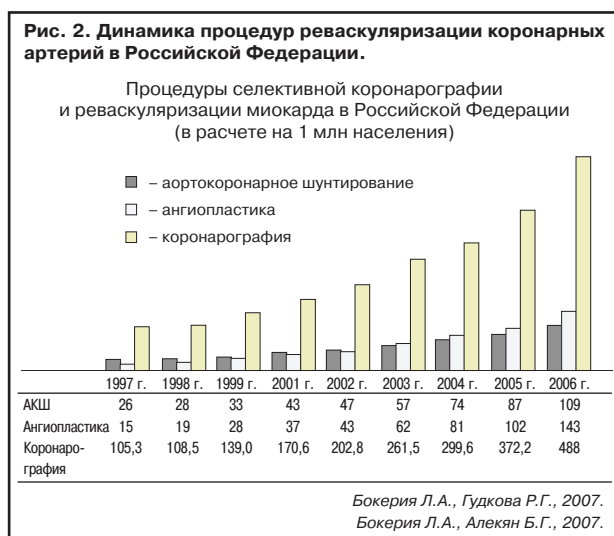
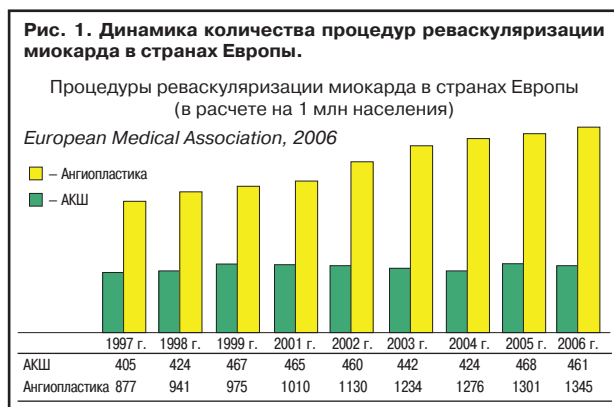
Черкавская Ольга Владимировна – канд. мед. наук, зав. лабораторией рентгеноангиографии (тел.: 414-63-86)

Инвазивная кардиология – одна из областей современной медицины, в которой за несколько последних десятилетий достигнуты большие успехи. Поиск новых методов лечения ишемической болезни сердца (ИБС) – патологии, которая остается главной причиной смертности и потери трудоспособности, в современной кардиологической клинике сосредоточен на двух основных направлениях. Реваскуляризация миокарда – основной метод вмешательства, который может быть выполнен хирургическим или эндоваскулярным способом. И если основные принципы хирургического вмешательства, разработанные в 1950-е годы, остаются практически неизменными до настоящего времени, то эндоваскулярные технологии за короткий период претерпели революционный скачок в развитии. Появившись впервые в виде баллонной ангиопластики в 1977 г. как прикладной способ кардиохирургии, эндоваскулярные методы в настоящее время сформировались в самостоятельное направление

в клинической практике благодаря постоянному совершенствованию инструментария и внедрению новых технологий. Первоначально при использовании баллонной ангиопластики вероятность развития острых осложнений и прежде всего трансмурального инфаркта миокарда (ИМ) была достаточно высока – от 2 до 10% в зависимости от особенностей атеросклеротического поражения. Возможность эффективно контролировать непосредственный исход процедуры была ограничена, а прогнозировать отдаленный успех, возможно, было лишь с определенной долей вероятности. При возникновении острых осложнений (диссекция, тромбоз и т.д.) инвазивный кардиолог не имел в своем арсенале эффективных методов борьбы с ними.

В развитии этих методов можно выделить три основных и принципиально важных этапа. Появление коронарных стентов позволило получить полный контроль за непосредственными результатами эндоваскулярной процедуры и устранить основные патологические механизмы, лимитирующие эффективность баллонной ангиопластики. При установке стента формируется прочный искусственный каркас сосудистой стенки, препятствующий ее спаданию, плотно прижимается к стенке поврежденная интимальная оболочка. С появлением стентов специалисты в области инвазивной кардиологии получили возможность устранять стенозирующие поражения разной, в том числе осложненной, морфологии, и, таким образом, они получили возможность эффективно завершать вмешательство в большинстве случаев. Широкое внедрение технологии коронарного стентирования привело к значительному увеличению количества выполняемых эндоваскулярных процедур как в странах Европы (рис. 1), так и в Российской Федерации (рис. 2). Благодаря значительному снижению частоты развития рестеноза по сравнению с таковой при баллонной ангиопластике, коронарное стентирование привело к повышению отдаленной эффективности лечения, позволило заметно улучшить качество жизни (КЖ) больных ИБС по сравнению с улучшением его при медикаментозной терапии и достичь сопоставимых отдаленных результатов с результатами хирургического лечения ИБС.

Тем не менее коронарное шунтирование в сравнении с применением стентов без лекарственного покрытия оставалось неоспоримым лидером в повышении КЖ за счет меньшей частоты рецидивирования стенокардии. Особенно значимые преимущества отмечались при лечении многосудистых поражений. Крупное рандомизированное исследование MASS (Medical Angioplasty Surgery Study), проведенное в конце 1990-х годов, показало сходную отдаленную выживаемость при



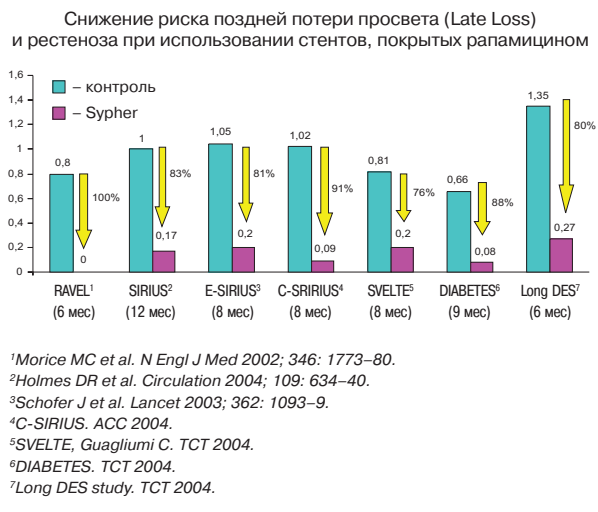
использовании медикаментозной, эндоваскулярной и хирургической тактики при лечении многососудистых поражений. Тем не менее отсутствие симптомов стенокардии в отдаленном периоде в группе аортокоронарного шунтирования (АКШ) значительно чаще достигалось, чем в группах медикаментозного лечения и ангиопластики с использованием стентов без лекарственного покрытия. Нами выполнено исследование по изучению отдаленной эффективности лечения многососудистых коронарных поражений хирургическим и эндоваскулярным методами с применением стентов без лекарственного покрытия [1]. Летальность и частота развития ИМ в отдаленном периоде были одинаковыми при разных тактиках лечения, тем не менее, КЖ пациентов после АКШ выгодно отличалась от КЖ после эндоваскулярного лечения за счет меньшей частоты рецидивирования приступов стенокардии и необходимости в приеме антиангинальных препаратов.

Неоспоримо то, что появление в начале XXI в. стентов с лекарственным покрытием (СЛП) ознаменовало новый прорыв в эндоваскулярном лечении ИБС. Концепция локальной доставки лекарственного препарата с помощью носителей разных типов является одной из наиболее перспективных областей современной медицины. Можно без преувеличения сказать, что в области эндоваскулярного лечения ИБС практический эффект от применения этой технологии реализован с наибольшей эффективностью. Именно благодаря появлению коронарных СЛП эндоваскулярные методы во многих областях не уступают в эффективности АКШ, а при лечении отдельных клинических форм ИБС (острый коронарный синдром – ОКС) заняли лидирующие позиции. С помощью СЛП благодаря антипролиферативным свойствам препаратов, нанесенным на металлическую основу эндопротеза, достигнуто радикальное снижение частоты развития рестеноза стента (рис. 3).

С появлением СЛП морфология атеросклероза и, самое главное, количество пораженных сегментов уже перестали иметь принципиальное значение при выборе метода лечения. Рутинным стало выполнение коронарного стентирования у больных с многососудистым поражением, поскольку количество имплантируемых стентов напрямую не влияет на вероятность развития рестеноза в отличие от стентов без лекарственного покрытия, где эта зависимость линейная. Рандомизированные исследования, посвященные изучению отдаленной эффективности АКШ и установки СЛП при многососудистых поражениях, показали одинаковую частоту рецидивов ИБС при использовании хирургического и эндоваскулярного методов. Крупное исследование ERACI III (которое явилось продолжением предыдущего исследования ERACI II по изучению сравнительной эффективности хирургии и установки непокрытых стентов) в III стадии включало больных с многососудистым поражением, которым выполнялись либо АКШ, либо множественная имплантация покрытых рапамицином стентов. Количество неблагоприятных коронарных исходов в отдаленном периоде в обеих группах было практически одинаковым и было достоверно ниже, чем у больных со стентами без лекарственного покрытия.

Широкое внедрение в клиническую практику СЛП позволило радикально улучшить отдаленные

Рис. 3. Снижение частоты развития рестеноза при использовании СЛП.



результаты лечения и значительно увеличить общее количество эндоваскулярных процедур. К 2006 г. в мире было имплантировано более 6 млн СЛП. Использование СЛП началось впервые в нашей стране в лаборатории ангиографии ВКНЦ РАМН и одновременно с их появлением в ведущих клиниках Западной Европы. Динамика показателей нашей лаборатории свидетельствует о том, что неуклонно увеличивается количество произведенных эндоваскулярных вмешательств, причем оно происходит за счет увеличения тяжелых категорий пациентов, прежде всего с многососудистым поражением (рис. 4).

Общее количество осложнений в лаборатории, несмотря на увеличение степени технической сложности эндоваскулярного лечения, снижается, что обусловлено как накоплением опыта, так и строгим соблюдением технологии вмешательств с учетом передовых достижений в этой области (рис. 5).

Одно из главных достижений эндоваскулярных методов, которое стало возможным благодаря появлению СЛП, – увеличение не только КЖ, но и продолжительности жизни после проведенного лечения. Достоверное увеличение продолжительности жизни при ИБС после АКШ ранее было доказано у больных с поражением ствола левой коронарной артерии (СЛКА). При других формах атеросклероза КА как хирургическая, так и эндоваскулярная реваскуляризация улучшала только КЖ пациента по сравнению с медикаментозной терапией. Длительное время поражение СЛКА являлось противопоказанием к эндоваскулярному лечению, и это вмешательство выполнялось только в исключительных случаях при невозможности проведения АКШ.

Тактика лечения больных с поражением СЛКА с появлением СЛП претерпела значительные изменения. До настоящего времени нет сведений о больших рандомизированных исследованиях по отдаленной выживаемости больных после имплантации СЛП в СЛКА вследствие «относительной молодости» метода, опыт применения которого едва ли составляет 10 лет. Тем не менее накопленные данные клинических исследований позволяют утверждать, что она является реальной альтернативой хирургическому вмешательству

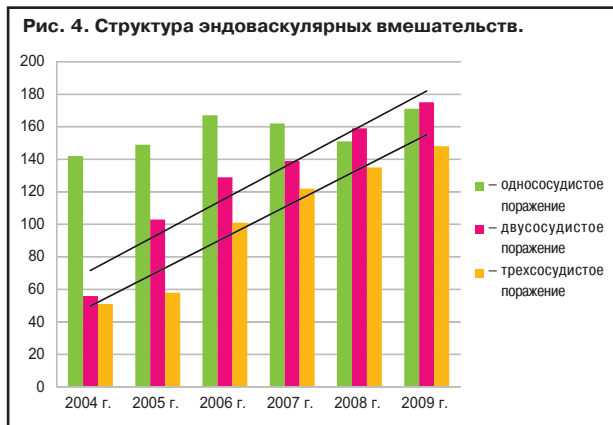


Рис. 6. ERACI III: сравнительная 30-дневная выживаемость после разных видов лечения многосудистых поражений (СЛП, стенты без лекарственного покрытия, операция АКШ) в зависимости от степени риска по шкале Euroscore (в %): 0–5 баллов – низкий риск; 5–10 баллов – средний риск; более 10 баллов – высокий риск.

Степень риска	АКШ	Стенты без покрытия	Стенты с покрытием	p
Низкая	2,8	0	0	0,4
Средняя	5,7	1,3	0,6	0,003
Высокая	13,0	4,3	3,1	0,004



при этом типе поражения. В одном из крупных исследований по сравнительной эффективности АКШ и имплантации СЛП при поражении СЛКА – LE MANS отмечена одинаковая частота развития коронарных осложнений в течение 1 года (рис. 6). Кроме того, в ранее упомянутом исследовании ERACI III показано, что у больных с многосуду-

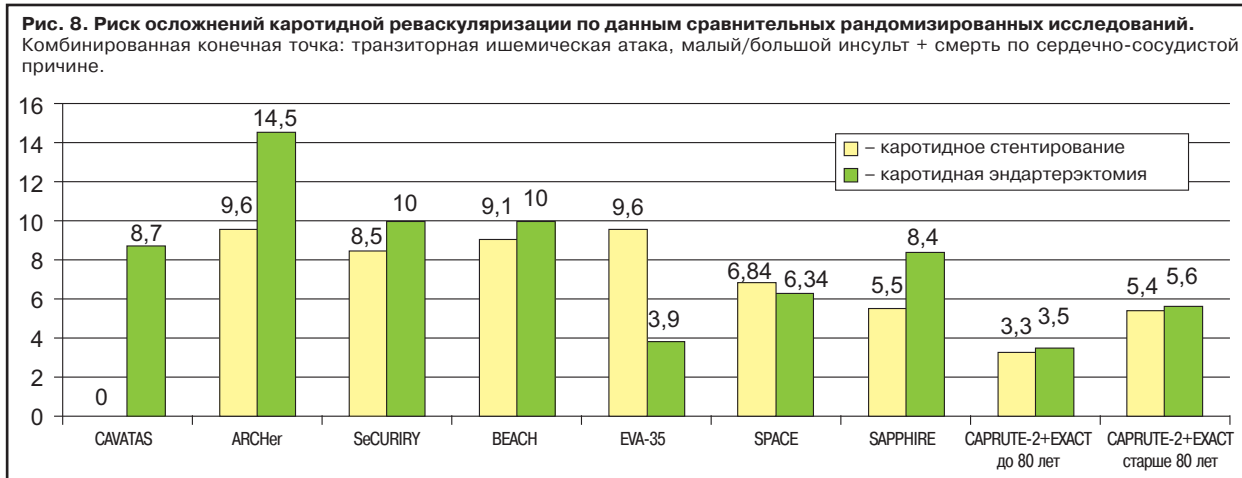
стым поражением (в том числе с поражением СЛКА) с тяжелой сопутствующей патологией и высокой степенью операционного риска по шкале EUROSCORE имплантация СЛП позволяла достоверно снизить 30-дневную летальность по сравнению с летальностью после АКШ (рис. 7).

Крупное (более 1800 пациентов) исследование SYNTAX [3] – важный этап на пути выработки алгоритма выбора тактики реваскуляризации при трехсосудистом поражении и поражении СЛКА. Больным проводили либо хирургическую либо эндоваскулярную реваскуляризацию с использованием стентов, покрытых паклитакселом. Анализ годичных результатов продемонстрировал одинаковую высокую эффективность после АКШ и стентирования при изолированном поражении дистального отдела СЛКА, что наряду с малотравматичностью эндоваскулярного метода делает этот вид лечения предпочтительным в данной ситуации. Наличие устьевого поражения СЛКА, или присоединение атеросклероза других сегментов КА, привело к увеличению частоты рецидивов стенокардии после стентирования по сравнению с их частотой после АКШ.

Повторное коронарное шунтирование сопровождается высоким периоперационным риском и выполняется хирургами в исключительных случаях. В подавляющем большинстве случаев наиболее эффективный и безопасный метод лечения больных с рецидивом стенокардии после АКШ, в том числе при поражении СЛКА, – эндоваскулярное вмешательство. Наш опыт стентирования таких больных свидетельствует о хороших отдаленных результатах при отсутствии летальности и низкой частоте развития рестеноза (не более 3%), несмотря на наличие кальцинированных и протяженных стенозов.

Другая область инвазивной кардиологии, где применение СЛП существенно повлияло на отдаленную выживаемость больных, – эндоваскулярные вмешательства на хронических окклюзиях. В 1990-е годы была сформулирована концепция «открытой артерии», согласно которой для улучшения отдаленного прогноза больных попытку реканализации хронической окклюзии необходимо проводить во всех случаях независимо от давности окклюзии и наличия симптомов стенокардии. Основываясь на накопленном опыте выполнения реканализаций, сторонники данной концепции пришли к выводу, что главный клинический эффект эндоваскулярного лечения в отдаленном периоде заключается в снижении летальности и увеличении фракции выброса левого желудочка у больных с восстановленной проходимостью КА. Повышение выживаемости в отдаленные сроки отмечено как у больных с признаками ишемии миокарда до реканализации, так и без них. У больных с рубцовым поражением миокарда после ИМ и реканализацией пораженного сосуда разница в выживаемости была наиболее существенной по сравнению с выживаемостью больных без проведенной реканализации.

Концепция необходимости проведения реканализации окклюзии и достоверное улучшение после этого отдаленного прогноза нашли подтверждение в крупном исследовании, в котором был проанализирован 20-летний опыт наблюдения более чем за 2 тыс. пациентов, у которых пытались реканализовать хроническую окклюзию КА [4].



Несмотря на ретроспективность исследования, принцип группировки пациентов для наблюдений можно считать своеобразной рандомизацией, поскольку инвазивная группа включала больных с rekanализованной артерией, а консервативная группа была составлена из больных с неудавшейся попыткой rekanализации окклюзии. Достоверно более высокая выживаемость отмечена к 10-му году наблюдения у больных с успешной rekanализацией. В 2005 г. Американской ассоциацией сердца при участии ведущих специалистов в области инвазивной кардиологии был разработан согласительный документ, в котором признавалась целесообразность rekanализации хронических окклюзий вне зависимости от других клинических показателей (наличие признаков ишемии, перенесенный ИМ, фракция выброса и т.д.). Базовые положения были основаны на анализе отдаленных наблюдений (более 10 лет) за 2 тыс. пациентов с успешной rekanализацией хронической окклюзии и имплантацией СЛП. К концу 10-летнего периода наблюдения различие в выживаемости больных с успешной rekanализацией и группы с медикаментозной терапией составило 13% [5]. В 2006 г. в Нью-Йорке на ежегодном саммите по эндоваскулярному лечению хронических окклюзий был представлен отдельный анализ отдаленной выживаемости больных с окклюзией передней нисходящей КА. Через 10 лет после проведения эндоваскулярного лечения летальность больных с успешной rekanализацией артерии была на 20% ниже, чем летальность больных без инвазивного лечения [6]. Полученные результаты – убедительный аргумент в пользу того, что попытка rekanализации окклюзированного сосуда должна проводиться во всех случаях независимо от наличия или отсутствия у пациента признаков ишемии миокарда, поскольку современная техника позволяет достичь успеха в 90% случаев.

Эндоваскулярные методы вмешательства на КА с использованием СЛП обеспечили значительный прогресс в лечении ОКС. Малотравматичность метода определяет значительно меньшую госпитальную летальность по сравнению с летальностью при АКШ, а высокий процент успешных rekanализаций является неоспоримым преимуществом перед медикаментозным лечением. Своевременно выполненное вмешательство при лечении ОКС достоверно увеличивает отдаленную выживаемость больных по сравнению с выживаемостью при медикаментозной терапии.

Рис. 9. Концепция использования биополимера. Полное отсутствие тромбогенных факторов через 90 сут после имплантации.

Смена поколений стентов с сохранением лучшего

Сурфег® Сиролимус Управляемое длительное лекарственное воздействие Длительность 90 сут Поверхностная полимерная лекарственная система Стабильный полимер Платформа – сталь 316L	NEVO™ Сиролимус Управляемое длительное лекарственное воздействие Длительность 90 сут RES-технология (резервуарная) лекарственная система без покрытия Биополимер (90 сут) Платформа – Co Cr
---	---

Полная резорбция PLGA-полимера в течение 90 сут

Многофакторный анализ предикторов позднего тромбоза в 1-й год после имплантации СЛП

Предикторы	Доверительный интервал	p
Сахарный диабет	0,6–4,1	0,35
Вторичная реваскуляризация	0,3–2,9	0,81
Фракция выброса менее 40%	0,5–3,2	0,67
Почечная недостаточность	0,2–1,6	0,28
Прекращение приема антиагрегантов	2,4–12	0,001
Осложненная морфология стеноза	0,9–6,7	0,08
Бифуркационное поражение	0,9–5,5	0,09
Протяженные поражения более 30 мм	0,4–1,8	0,31
Сосуды малого диаметра (менее 2,5 мм)	0,1–2,6	0,15
Хронические окклюзии	0,9–3,4	0,22
Шунты	0,8–6,3	0,09
Рестеноз стента	0,2–1,3	0,17

Крупные рандомизированные исследования (FRISC, TACTICS) показали высокую эффективность эндоваскулярной реваскуляризации в улучшении отдаленной выживаемости у больных после перенесенного ИМ.

В нашей лаборатории исследовали эффективность рутинного применения СЛП в ранние сроки после ИМ как с формированием зубца Q, так и без [7, 8]. Для сравнения была выбрана группа пациентов, которым имплантацию СЛП выполняли только при наличии стенокардии. Наиболее высокая выживаемость после стентирования была достигнута в группе больных, перенесших ИМ без зубца Q и с многососудистым поражением коронарного русла.

В настоящее время накоплен опыт по эндоваскулярному «лечению шунтов» разных типов у больных после АКШ. Атеросклероз аутовенозных шунтов обладает особенностями по сравнению с нативным атеросклерозом коронарного русла: бляшки в шунтах имеют большую массу и объем, чаще имеют изъязвленную поверхность, а также пристеночные тромбы и более подвержены разрыву и фрагментации [9]. В течение последних нескольких лет в клинической практике успешно используются эндоваскулярные микрофильтры, предупреждающие развитие дистальной эмболизации при вмешательствах на аутовенозных шунтах. Нами выявлены морфологические особенности поражения шунтов, способствующие повышенному риску дистальной эмболизации [10]. При этих типах поражения (как правило, протяженные стенозы или стенозы с эксцентрической морфологией) использование микрофильтров является обязательным.

При лечении атеросклероза сонных артерий – второй по частоте причины смертности в структуре сердечно-сосудистых заболеваний после ИБС – эндоваскулярные технологии в ведущих мировых медицинских центрах также выходят на лидирующие позиции. Благодаря технологии установки эндоваскулярных микрофильтров стентирование сонных артерий стало безопасной и эффективной процедурой. Использование ловушек надежно предотвращает развитие дистальной эмболизации, инсульта и других церебральных осложнений. Малая травматичность вмешательства в отличие от травматичности хирургической эндалтерэктомии способствует меньшей частоте развития местных гиперпластических реакций и рецидивов ишемии мозга. Успешные данные, полученные в крупных рандомизированных исследованиях, во многом преопределили современную тактику преимущественного использования стентирования сонных артерий при атеросклерозе (рис. 8). В нашей лаборатории впервые в отечественной практике было выполнено исследование по изучению безопасности эндоваскулярных вмешательств на сонных артериях у больных с высокой степенью операционного риска. Показаны высокая эффективность метода с минимальной (0,5%) частотой развития острых осложнений и отсутствие рестеноза стентов в отдаленном периоде. К сожалению, передовой опыт и статистически доказанные преимущества пока не оказывают влияния на алгоритм ведения многими кардиологами больных с мультифокальным атеросклерозом, в том числе в крупных центрах. Во многих случаях тактика лечения таких пациентов заключается в поэтапном проведении достаточно травматичных хирургических вмешательств.

Какие же проблемы и практические вопросы требуют пристального изучения и сохраняют актуальность в настоящее время? Широкое внедрение в клиническую практику СЛП в последнее время сопровождается повышенным риском развития поздних тромботических осложнений в сравнении с риском у пациентов со стентами без лекарственного покрытия. Это требует дополнительных исследований и поиска решения данной проблемы, так как развитие тромбоза стента сопровождается высокой частотой летальных исходов.

Выполненные за рубежом внутрисосудистые ультразвуковые и ангиоскопические исследования

через 12 мес после имплантации СЛП выявили низкую степень (менее 50% поверхности стента) эпителизации эндопротезов [11, 12]. Замедленная эпителизация обусловлена высокой антипролиферативной активностью лекарственных препаратов, нанесенных на металлическую поверхность стента. Концепция постепенного высвобождения лекарственного вещества также предусматривает использование специального полимера на металлических стенках стента, обеспечивающего постепенную диффузию препарата в течение длительного времени. Тромбогенность СЛП определяется несколькими составляющими: нерастворяющимся полимером (тромбогенная активность), высокой антипролиферативной активностью лекарственного препарата (подавление эпителизации), что все вместе приводит к выраженным воспалительным реакциям сосудистой стенки.

Поиск решения проблемы развития поздних тромбозов и разработка новых типов эндопротезов направлены на достижение гарантированного безопасного результата лечения, который должен сохраняться в течение длительного времени. Теперь научные разработки сосредоточены на трех перспективных направлениях: создании стентов с биоинженерным покрытием без цитостатических и иммуносупрессивных препаратов (ускорение эпителизации), использовании новых полимеров (снижение тромбогенности), разработке новых металлических платформ (снижение тромбогенности).

Тромбогенность полимера – одна из главных составляющих повышенного риска развития поздних осложнений. Создание гидрофильных полимеров значительно снизило вероятность развития позднего тромбоза стента, и эти полимеры успешно используют в некоторых типах эндопротезов. Тем не менее эта технология явилась важным, но промежуточным этапом на пути создания принципиально нового типа стента – с биорастворимым полимером. В этих стентах благодаря полному растворению полимерного покрытия через 90 сут после имплантации в сосуде не остается тромбогенных материалов.

Замедление эндотелизации – неотъемлемое свойство стентов с покрытием иммуносупрессивными препаратами. Единственный способ предотвращения ее клинических последствий – назначение длительного приема комбинированной антиагрегантной терапии. В нашей лаборатории выполнена работа по изучению факторов риска развития позднего тромбоза СЛП. По данным многофакторного анализа, единственным мощным предиктором риска развития тромбоза в 1-й год после стентирования было самовольное прекращение больным комбинированной антиагрегантной терапии (см. таблицу). В течение 2-го года наблюдения, когда большинство пациентов остаются на монотерапии аспирином, наиболее частыми факторами риска развития поздних тромбозов являются почечная недостаточность, низкая фракция выброса и диффузные поражения с протяженным стентированным участком. Необходимо длительная (не менее 1 года) комбинированная антиагрегантная терапия, а у больных с дополнительными факторами риска ее следует проводить не менее 2-х лет вследствие замедленной регенерации эндотелия на поверхности покрытых лекарственными веществами эндопротезов.

За последние несколько лет в клинической практике появились новые технологии, позволяющие значительно ускорить эндотелизацию стента, сократить время нахождения в сосуде с металлической поверхностью и, тем самым, минимизировать риск развития позднего тромбоза в отдаленные сроки после вмешательства (рис. 9).

Нами выполнено крупное исследование по сравнению с отдаленной эффективностью СЛП и биоинженерных стентов, в которое были включены данные более чем о 2 тыс. пациентов. Отмечено отсутствие поздних тромботических осложнений при применении биоинженерных стентов благодаря ускоренной их эндотелизации. Эти стенты показали свою эффективность у больных с разными формами коронарного атеросклероза, а также с сопутствующими заболеваниями, ухудшающими отдаленный прогноз (сахарный диабет, артериальная гипертензия). У этих категорий больных биоинженерные стенты не уступали по клинической эффективности СЛП. Кроме того, у больных сахарным диабетом имплантация биоинженерных стентов не сопровождалась увеличением маркеров воспаления после отмены антиагрегантов, в то время как прекращение приема этих препаратов после имплантации СЛП приводило к достоверному повышению в крови уровня этих маркеров. У больных с необходимостью выполнения полостных хирургических вмешательств в течение 1-го года после стентирования биоинженерные стенты дали наилучшие результаты (достоверное снижение частоты поздних тромбозов и общего количества значительных коронарных осложнений). Главным недостатком биоинженерных стентов – отсутствие антипролиферативного покрытия, что при некоторых формах коронарного атеросклероза приводило к излишним гиперпластическим реакциям. Так, при стентировании протяженных стенозов мы выявили достоверную зависимость между величиной поздней потери просвета стента и длиной стентированного участка. Лишенным этих недостатков должен стать стент нового поколения, который должен объединить обе технологии – подавление патологической пролиферации и ускорение нормальной эпителизации. Металлическая поверхность стента, прилегающая к стенке сосуда, будет иметь антипролиферативное покрытие, поверхность, обращенная в просвет сосуда – биоинженерное по-

крытие, ускоряющее эндотелизацию. Работа над созданием принципиально нового стента практически завершена и его появление в будущем – доказательство больших резервов эндоваскулярных технологий, которые продолжают интенсивно развиваться и благодаря которым современную кардиологию сложно представить без эндоваскулярных методов лечения.

Литература

1. Руденко БА. Сравнительная эффективность хирургической и эндоваскулярной реваскуляризации в комплексном лечении ИБС. Дис. ... доктора мед. наук. М., 2004.
2. Buzsman et al. Acute and late outcome of unprotected left main stenting in comparison to surgical revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2008; 5: 538–45.
3. Serruys P et al. Predictors of adverse cardiac events after stenting and CABG in multivessel disease with left main stenosis. *TCT* 2008.
4. Suero JA et al. Procedural outcomes and long-term survival among patients undergoing percutaneous coronary intervention of a chronic total occlusion in native coronary artery: a 20-year experience. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 409–14.
5. Stone G, Kandrazi D, Mebran R. Percutaneous Recanalization of Chronically Occluded Coronary Arteries. *Circulation* 2005; 112: 2364–72.
6. Rutherford B. Early and late outcomes after chronic total occlusion recanalization. *CTO summit* 2006.
7. Савченко АП, Руденко БА, Болотов ПА. Сравнительный анализ рентгеноморфологии и успешности эндоваскулярных вмешательств у больных в госпитальном периоде инфаркта миокарда и через 6 месяцев. *Вестн. рентгенол. и радиол.* 2006; 4: 4–12.
8. Болотов ПА. Эффективность эндоваскулярной реваскуляризации с использованием стентов с лекарственным покрытием в лечении больных после перенесенного инфаркта миокарда. Дис. ... доктора мед. наук. М., 2006.
9. Silva J, White CJ, Collins TJ. Morphologic comparison of atherosclerotic lesions in native coronary arteries and saphenous vein grafts with intracoronary angiography in patients with unstable angina. *Am Heart J* 1998; 136: 156–64.
10. Савченко АП, Ширяев АА, Руденко БА, Власова ЭЕ. Рентгеноморфологические особенности поражения шунтов в различные сроки после операции АКШ. *Кардиология* 2000; 6: 4–8.
11. Mintz G, Weissman N. Intravascular Ultrasound in the Drug-Eluting Stent Era. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 421–29.
12. Kotami J, Awata M, Nanto S. Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2108–11.

— * —

Г.В.Рябыкина, Т.А.Сахнова, А.В.Соболев

Развитие методов исследования электрического поля сердца в Отделе новых методов диагностики

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова, Москва

Аннотация

В статье описаны основные этапы работ по анализу электрического поля сердца, проводившихся в Отделе новых методов диагностики РКНПК. Отмечен вклад сотрудников отдела в создание отечественных электрокардиографов и систем холтеровского мониторирования электрокардиограмм (ЭКГ). Приведены основные результаты, связанные с исследованием ортогональных ЭКГ, вектор-кардиограмм и дипольной электрокардиотопографической кардиограммы (ДЭКАРТОграмм), прекардиальным картированием ЭКГ, различными аспектами холтеровского мониторирования ЭКГ, анализом вариабельности ритма сердца, дисперсионным картированием ЭКГ и рядом других направлений современного анализа электрического поля сердца.

Ключевые слова: электрокардиография, вектор-кардиография, ДЭКАРТО, прекардиальное картирование, холтеровское мониторирование, вариабельность ритма сердца, интервал Q–T, дисперсионное картирование.

G.V. Ryabykina, T.A. Sakhnova, A.V. Sobolev

Development of cardiac electrical field studies at the Department of New Diagnostic Methods

AL. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Moscow

Annotation

The paper describes the basic stages of the studies analyzing the cardiac electric field, conducted at the Department of New Diagnostic Methods, Russian Cardiology Research-and-Production Complex, Russian Agency for Medical Technologies. The Department's researchers are noted to have contributed to the designing of Russian electrocardiographs and Holter ECG monitoring systems. The main results associated with a study of orthogonal ECG, vector cardiograms and dipole electrocardiotopographic cardiograms and precordial ECG mapping, with different aspects of Holter ECG monitoring, with the analysis of cardiac rhythm variability, with dispersion ECG mapping and a number of other lines of the present analysis of the cardiac electric field.

Keywords: electrocardiography, vector cardiography, dipole electrocardiotopographic cardiograms and precordial ECG mapping, precordial mapping, Holter monitoring, cardiac rhythm variability, Q–T interval, dispersion mapping.

Сведения об авторах:

Рябыкина Галина Владимировна – доктор мед. наук, проф., вед. науч. сотр. Отдела новых методов диагностики НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова (e-mail: ecg.newtekb@gmail.com)

Сахнова Тамара Анатольевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. Отдела новых методов диагностики НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова РКНПК МЗ РФ (e-mail: ecg.newtekb@gmail.com)

Соболев Александр Владимирович – доктор тех. наук, вед. науч. сотр. Отдела новых методов диагностики НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова (e-mail: ecg.newtekb@gmail.com)

Интеллектуальные электрокардиографы. Начиная с исследований Эйнтховена ЭКГ стала традиционным методом клинического обследования больных в силу исчерпывающей научной обоснованности и хороших диагностических возможностей. Вместе с развитием клинических классификаций изменения ЭКГ совершенствовалась и техническая база регистрации и анализа ЭКГ. На рубеже 70- и 80-х годов XX века в Европе и США появились электрокардиографы с автоматическим измерением зубцов ЭКГ и установлением синдромальных диагнозов.

Первый отечественный электрокардиограф с автоматическим измерением зубцов ЭКГ и синдромальной диагностикой был разработан в РКНПК (тогда ВКНЦ АМН СССР) совместно с ПО «Краснодарский ЗИП» в 1986 г. [1].

Векторкардиография. В конце 50-х – начале 60-х годов XX века в Институте терапии АМН СССР З.З.Дорофеевой и И.Ф.Игнатъевой активно изучались возможности отечественной топографической векторкардиографической системы, предложенной И.Т.Акулиничевым в 1952 г. Были уточнены характеристики векторкардиограмм (ВКГ) здоровых людей, изучены ВКГ при ревмокардите (1958 г.), атеросклерозе, гипертонической болезни, инфаркте миокарда (1959 г.). Были описаны разные типы ВКГ у больных гипертонической болезнью (1962 г.) и хроническими заболеваниями легких (1962 г., 1966 г.), частота выявления которых зависела от стадии заболевания. Были показаны преимущества ВКГ перед ЭКГ-12 в диагностике ранних стадий гипертрофии левого желудочка – ГЛЖ (1962 г.), продемонстрирована

динамика ВКГ во время ревматической атаки, приступа стенокардии, при повторных инфарктах миокарда (1959 г.). В 1963 г. была издана монография З.З.Дорофеевой «Принципы векторкардиографии» [2], в которой освещены теоретические основы ВКГ, подходы к регистрации и анализу ВКГ.

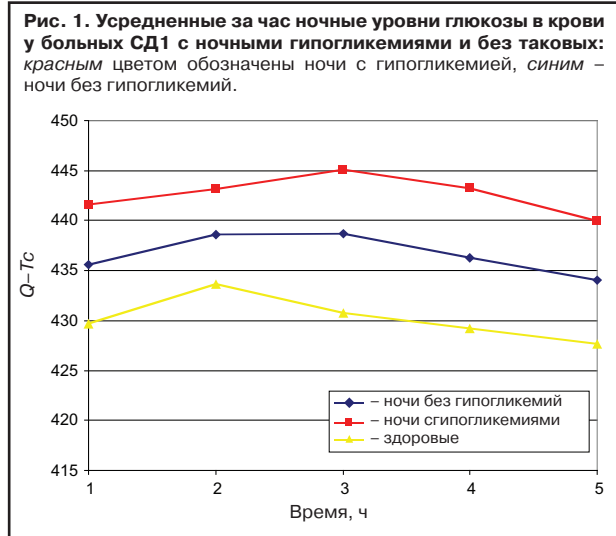
В дальнейшем в клиническую практику НИИ кардиологии была внедрена корригированная ортогональная система отведений МакФи–Парунгао. В конце 70-х годов XX века были начаты работы по компьютерному анализу ортогональных отведений ЭКГ (ЭКГ-3) и ВКГ [3]. При анализе ЭКГ-3 (система МакФи–Парунгао) Ф.У.Гаджаевой были выработаны простые количественные критерии диагностики рубцовых поражений миокарда разной локализации и протяженности и дифференциальной диагностики различных форм односторонней и двусторонней гипертрофии желудочков [4].

Работы по применению математических методов к анализу ЭКГ-3 и ВКГ, проведенные в начале 80-х годов XX века, позволили проводить детальный качественный и количественный анализ ВКГ-петель, вычислять их пространственные интегральные показатели. В частности, на основе визуализации петли Р в плоскости ее наилучшего приближения А.В.Соболевым и Т.А.Сахновой были предложены новые дифференциально-диагностические критерии одностороннего и комбинированного увеличения предсердий со значительным повышением информативности предсердной ВКГ [5].

С 90-х годов XX века совместно с Институтом проблем передачи информации (ИППИ) РАН изучаются возможности ДЭКARTO в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний. Разработан подход к комплексному использованию ВКГ и ДЭКARTO в оценке состояния сердца у больных ишемической болезнью сердца (ИБС); предложен комплекс диагностических и дифференциально-диагностических критериев диагностики очагово-рубцового поражения миокарда и ГЛЖ у больных ИБС (Е.В.Блинова, 2002). Предложен дэкартографический параметр IADIM для диагностики ГЛЖ, который по информативности превосходит показатель Соколова–Лайона и не уступает по информативности корнельскому произведению, а при высоких уровнях специфичности обладает достоверно более высокой чувствительностью по сравнению с корнельским показателем и корнельским произведением (Е.В.Блинова, Т.А.Сахнова, 2007) [6].

В начале 2000-х годов был выделен комплекс ВКГ-параметров для динамического наблюдения за состоянием правых отделов сердца у больных идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ), выявлены достаточно тесные корреляционные связи параметров ВКГ с тяжестью состояния и степенью легочной гипертензии у больных ИЛГ (Е.С.Юрасова, Т.А.Сахнова, 2007). Определены наиболее информативные количественные параметры фазы реполяризации ортогональной ЭКГ при диагностике ГЛЖ у больных артериальной гипертензией (Т.А.Сахнова, Е.В.Блинова, 2008).

На базе исследований, проведенных А.В.Соболевым, Т.А.Сахновой, Е.Ш.Кожемякиной и Е.В.Блиновой, был создан алгоритм автоматизированной ВКГ-диагностики, а затем (совместно с сотрудни-



ками ИППИ РАН) и диагностики с использованием ДЭКARTO. В настоящее время алгоритм используется в клинической практике НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова [7].

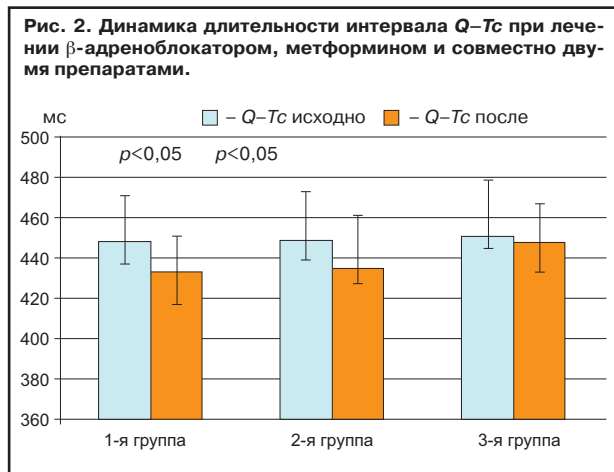
Прекардиальное картирование. Для повышения информативности метода ЭКГ в 1971–1974 гг. в НИИ кардиологии был разработан метод прекардиального картирования ЭКГ – ПЭКГ-35. По результатам проведенных исследований совместно с ПО «Альгаир» был создан пояс для прекардиального картирования 35, а затем и 65 отведений ЭКГ.

Первоначально метод ПЭКГ-35 использовали только для количественной оценки размеров некротической и перинфарктной зон миокарда. Были разработаны критерии диагностики инфаркта миокарда различной локализации и протяженности. На основании оценки динамики $ST-T$ сформулированы признаки осложненного и неосложненного течения инфаркта миокарда [8].

В настоящее время компьютерный анализ ПЭКГ-35 позволяет распознавать основные формы хронического поражения сердца – ГЛЖ, гипертрофию правого желудочка (ГПЖ), комбинированную гипертрофию желудочков (КГЖ), диффузное поражение и локальное деструктивное (рубцовое) поражение миокарда. Информативность метода в разы превосходит информативность общепринятых критериев диагностики с использованием 12-осевой системы отведений. Так, при использовании амплитудных характеристик зубцов ЭКГ чувствительность определения ГЛЖ достигает 74% при специфичности 96%, а при использовании площадей зубцов ЭКГ чувствительность составляет 80% при специфичности 93%.

Использование отведений картограммы, находящихся вне зоны грудных отведений ЭКГ-12, в сочетании с применением специальных математических приемов анализа ЭКГ позволило увеличить чувствительность выявления КГЖ с 9,6 до 55,9% при сохранении высокой (95,8%) специфичности [9].

Столь же эффективным метод оказался для выявления изменений ЭКГ у больных ИБС. Использование дискриминантной функции, включающей значения величин площадей зубцов R , S , T и отрицательной части сегмента ST в трех отведениях ПЭКГ-35 [1, 12, 26], обеспечило чувствитель-



ность диагностики «диффузного кардиосклероза» 83% при специфичности 85% [10].

Для практического использования особо важным является анализ прекардиального картирования при проведении дифференциальной диагностики псевдуровцовых изменений ЭКГ при различных видах патологии, сопровождающихся развитием ГЛЖ, КГЖ, а также при особых формах гипертрофии межжелудочковой перегородки, когда на ЭКГ выявляются псевдуровцовые изменения различной локализации [11].

На базе полученных результатов была разработана диагностическая программа, используемая в настоящее время в автоматизированной системе прекардиального картирования ЭКГ.

Холтеровское мониторирование ЭКГ. На основе классической ЭКГ формируются новые направления анализа электрического поля сердца, наиболее важным из которых является длительное – холтеровское – мониторирование ЭКГ, названное так в честь автора метода Н.Холтера. Первые коммерческие системы холтеровского мониторирования (ХМ) появились в США и Европе в конце 70-х годов прошлого века.

В НИИ кардиологии РКНПК проблемами ХМ ЭКГ начали заниматься с 80-х годов XX века. За это время были разработаны многие новые технические, математические и медицинские и методологические решения проблем ХМ ЭКГ. Первый отечественный монитор «Лента-МТ», предназначенный для длительного (суточного) мониторирования ЭКГ с записью ее на магнитный носитель, был разработан в 1981 г. НПО «Комета» совместно с лабораторией функциональных методов исследования НИИ кардиологии АМН СССР. За разработку, серийное освоение и внедрение в медицинскую практику диагностического микропроцессорного комплекса для исследования сердечно-сосудистой системы «Лента-МТ» авторы были удостоены Государственной премии СССР за 1986 г.

В дальнейшем Отдел новых методов диагностики (ОНМД) участвовал в разработке и испытании многих систем ХМ ЭКГ на базе твердотельных носителей, в том числе совместно с НПО «Комета» – в создании фрагментарного монитора «Икар» и комплекса «Кама» для суточного мониторирования ЭКГ. В середине 90-х годов XX века совместно с ООО «ДМС Передовые Технологии» началась разработка нового поколения мониторинговых систем – системы ХМ «Холтер-ДМС», а затем системы бифункционального мониторирования ЭКГ и АД

«Союз». В программном обеспечении этих систем реализованы результаты исследований, проводившихся в РКНПК, прежде всего – оригинальные методы анализа variability ритма сердца и новые подходы к анализу сегмента *ST* и интервала *Q–T* ЭКГ.

Анализ изменений *ST*. Споры по поводу значения ХМ для диагностики ишемии миокарда продолжались довольно долгое время, во-первых, из-за неспецифичности изменений конечной части желудочкового комплекса и, во-вторых, из-за технических проблем выявления смещения сегмента *ST* при анализе длительной записи ЭКГ (многие программы автоматического анализа конечной части комплекса *QRS–T* далеки от совершенства). В последнее десятилетие споры о значении ХМ в диагностике ишемии миокарда практически прекратились. Пониманию значимости смещения сегмента *ST* способствовало накопление опыта диагностики (в частности, сопоставления данных ХМ с результатами коронароангиографии у больных ИБС) и лечения ишемии миокарда. Кроме того, анализ *ST–T* к настоящему времени обогатился новыми техническими и практическими достижениями.

К несомненным достижениям в области анализа *ST–T* при ХМ можно отнести разработку в ОНМД совместно с ООО «ДМС Передовые Технологии» оригинальных программ анализа динамики конечной части желудочкового комплекса в автоматическом и диалоговом режиме.

Альтернатива зубца *T*. Традиционный анализ динамики конечной части желудочкового комплекса при ХМ, базирующийся на оценке изменений сегмента *ST*, в последнее время стал дополняться выявлением различных видов альтернативы зубца *T*. Одним из вариантов такой альтернативы является межцикловая альтернатива *T*, заключающаяся в следующем. На некоторых участках ЭКГ появляется достаточно сильное различие формы зубцов *T* в кардиоциклах с четными и нечетными номерами, причем во всех циклах с четными номерами и во всех циклах с нечетными номерами форма зубцов *T* одинакова. Согласно современным представлениям, альтернатива зубца *T* является признаком электрической нестабильности миокарда и может служить предвестником угрожающих жизни аритмий сердца.

В ОНМД совместно с ООО «ДМС Передовые Технологии» разработан метод выявления периодов альтернативы зубца *T* на холтеровской записи ЭКГ. В настоящее время ведутся исследования диагностической значимости альтернативы зубца *T*.

Вариабельность ритма сердца. Прогресс в ХМ ЭКГ породил большой интерес к исследованию variability ритма сердца (ВРС) на длительных промежутках времени. Начиная с середины 70-х годов XX века такому анализу ВРС было посвящено огромное количество работ. Но при этом из клинических результатов к настоящему времени общепризнанную практическую значимость получили только два «прогностических» результата. Это, во-первых, утверждение о том, что снижение ВРС можно использовать как предсказатель риска плохого исхода заболевания при инфаркте миокарда и сердечной недостаточности и, во-вторых, указание на то, что снижение ВРС при сахарном диабете (СД) является ранним признаком диабетической нейропатии. Таким образом,

научных результатов, использующих анализ ВСР в клинике и общепризнанно полезными для клинической практики, очень немногих.

Начиная с середины 90-х годов XX века в ОНМД ведутся исследования ВСР на длительных промежутках времени. В ходе исследований стало ясно, что основной причиной несоответствия результатов исследования интеллектуальным затратам является неадекватность используемых математических подходов задачам исследования ВСР. Эта неадекватность появилась из-за недооценки сложности структуры сердечного ритма на длительных промежутках времени [12].

В ОНМД разработан принципиально новый подход к исследованию ВСР на длительных промежутках времени, базирующийся на анализе связи между частотой сердечных сокращений (ЧСС) и количественной характеристикой сопутствующей ей синусовой аритмии (вариацией короткого участка ритмограммы). Математической реализацией этого подхода явился метод анализа ВСР, базирующийся на оценках вариаций коротких участков ритмограммы [12, 13]. Метод реализован в программном обеспечении систем холтеровского и бифункционального мониторинга, производимых ООО «ДМС Передовые Технологии».

Использование разработанного подхода позволило (по-видимому, впервые) эффективно оценивать динамику ВСР в условиях нестационарности сердечного ритма и увязывать ее с динамикой функционального состояния конкретного пациента. С его помощью удалось получить ряд новых и полезных для клиники результатов, связанных с динамикой функционального состояния пациента в ходе медикаментозной терапии [14].

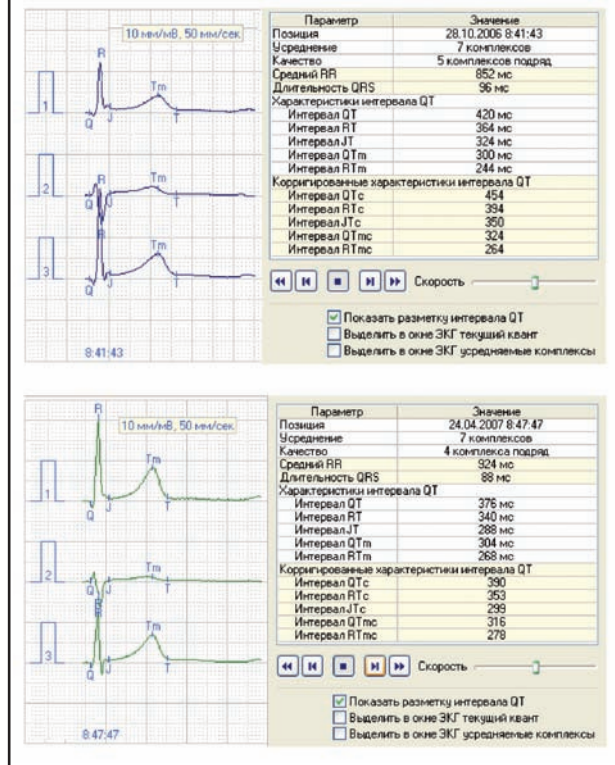
Турбулентность ритма сердца. Одним из ответвлений анализа ВСР является исследование характера изменения ЧСС сразу после случившейся желудочковой или наджелудочковой экстрасистолы. Это ответвление получило название «турбулентность ритма сердца» (ТРС).

В ОНМД совместно с ООО «ДМС Передовые Технологии» разработана программа анализа ТРС. В настоящее время с ее помощью ведутся исследования, связанные с применением новых методов анализа ВСР к исследованию диагностической значимости ТРС.

Интервал Q-T. Один из основных маркеров риска развития угрожающих жизни аритмий у больных с сердечно-сосудистой патологией и внезапной их смерти. Для клинической практики особенно важен анализ изменчивости интервала Q-T, который стал возможным при ХМ ЭКГ. В системах с автоматическими опциями оценки Q-T наиболее современным методом оценки интервала Q-T при ХМ, внедренным в практику, является оценка изменчивости параметров суточной адаптации интервала Q-T к ЧСС, получившая название «Q-T-динамика».

Определять длительность интервала Q-T сложно даже при ручном методе определения границ начала и конца желудочкового комплекса. Автоматический анализ Q-T еще более сложен. В ОНМД совместно с ООО «ДМС Передовые Технологии» разработан оригинальный подход к автоматическому измерению параметра Q-T, базирующийся на специальных приемах усреднения комплексов QRST. Реализация этого подхода позволила эффективно оценивать динамику интер-

Рис. 3. Динамика длительности Q-Tc у больной М. 32 лет с МС и АГ, получавшей лечение β-адреноблокатором: а – до лечения интервал Q-Tc=454 мс; б – после лечения интервал Q-Tc=390 мс.



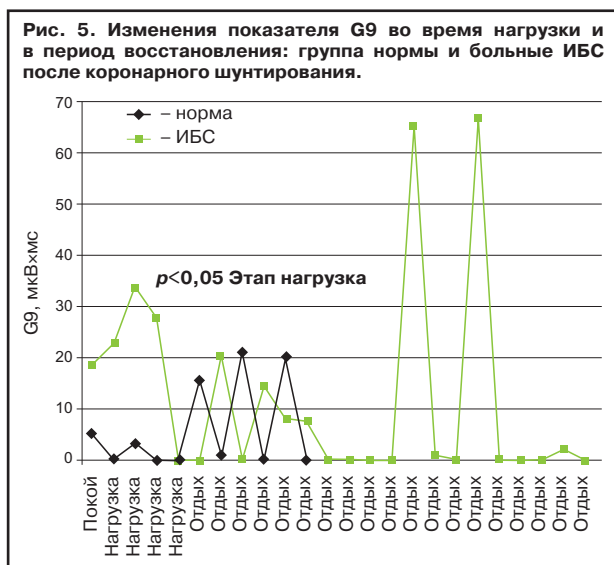
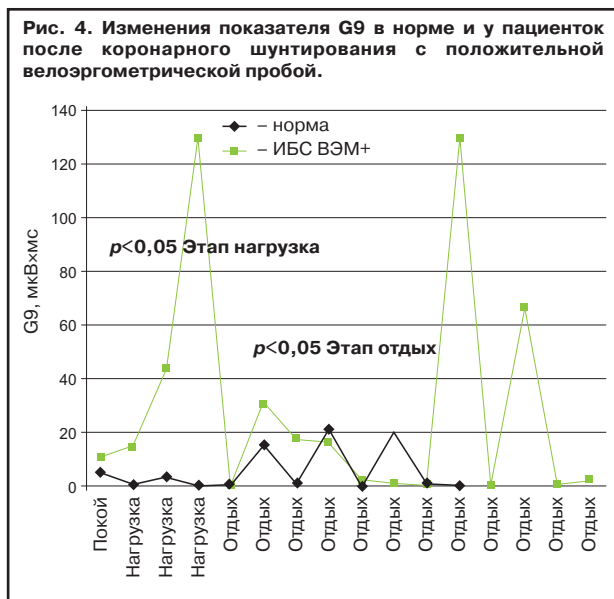
вала Q-T и скорректированного интервала Q-Tc на длительной записи ЭКГ.

Одним из наших достижений является исследование Q-T у больных СД типа 1 (СД1) и у больных с метаболическим синдромом (МС) [14, 15]. Интерес к изучению интервала Q-T у больных СД1 связан с повышенным риском смерти от сердечно-сосудистых осложнений у этой категории больных. Имеются доказательства, что у больных СД1 внезапная смерть обусловлена с развитием полиморфной желудочковой тахикардии (torsade de pointes) на фоне удлинения интервала Q-T, которое у больных СД1 и с МС встречается чаще, чем в общей популяции.

Нами установлено, что величина скорректированного интервала Q-Tc у больных СД1, детей и подростков была достоверно больше, чем у здоровых детей и подростков. Среднегрупповое значение Q-Tc за сутки у здоровых составило 424 мс, а у больных – 431 мс ($p < 0,001$). Кроме того, процент обследованных со среднесуточным значением Q-Tc свыше 440 мс был достоверно выше в группе больных СД1, чем у здоровых лиц ($p < 0,001$) [15].

Учитывая возникновение синдрома внезапной смерти у детей и подростков, больных СД1, именно ночью и доказанную связь удлинения Q-T с гипогликемией, впервые была изучена связь эпизодов ночной гипогликемии, определяемых при непрерывном многосуточном мониторинговании уровня глюкозы в сыворотке крови, с удлинением Q-T.

На рис. 1 представлен график среднегрупповой почасовой длительности Q-Tc у детей и подростков, больных СД1, во время ночей с эпизодами гипогликемий и без таковых, а также у здоровых детей и подростков. В течение ночей с гипоглике-



миями $Q-Tc$ был длиннее, чем в течение ночей без гипогликемий, а у здоровых еще меньше, чем у тех и других больных СД1.

При обследовании группы взрослых больных с МС и артериальной гипертонией (АГ) нами было показано, что нарушение углеводного обмена при МС сопровождается удлинением интервала $Q-Tc$. Длительность $Q-Tc$ в норме не превышала 440 мс, у 70% больных с МС этот показатель был повышен и составлял в среднем 449 мс (достоверность этих различий была менее 0,05).

Нами исследована длительность $Q-Tc$ в процессе лечения при двух видах монотерапии – β -адреноблокаторами (группа 1) и метформином (группа 2), а также при их совместном использовании (группа 3).

Во всех трех группах отмечено удлинение интервала $Q-Tc$: в группе 1 у 72% больных, в группе 2 – у 66% и в группе 3 – у 65%. После лечения как β -адреноблокаторами, так и метформином длительность $Q-Tc$ достоверно ($p < 0,05$) уменьшилась. При совместном использовании этих препаратов длительность $Q-Tc$ не изменилась (рис. 2).

На рис. 3 показана динамика длительности $Q-Tc$ у больной 32 лет с МС и АГ, получавшей лечение β -адреноблокаторами: а – кванты с автомати-

ческим определением самых длинных интервалов $Q-Tc$ до лечения (средняя длительность интервала за сутки 456 мс); б – $Q-Tc$ после лечения (средняя длительность интервала за сутки 414 мс; $p < 0,01$). Средняя ЧСС за сутки до лечения 87 уд/мин, после – 71 уд/мин ($p < 0,01$).

Дисперсионное картирование ЭКГ. В последнее время появились новые диагностические компьютерные методы анализа ЭКГ, среди которых важное место занимает метод дисперсионного картирования (ДК) ЭКГ, реализующий новую технологию анализа ЭКГ-сигнала. Метод разработан группой исследователей и программистов под руководством А.С.Сулы [16]. Микропроцессорные технологии, основанные на анализе низкоамплитудных (10–20 мкВ) изменений ЭКГ-сигнала, проявляющихся в незаметных случайных колебаниях линии ЭКГ, значительно улучшили функциональные возможности метода. Эти малые флюктуации часто несут важную диагностическую информацию, предшествующую появлению патологии и не проявляющуюся в традиционных отклонениях ЭКГ-сигнала. Нами впервые были оценены возможности метода ДК в выявлении сердечно-сосудистой и общей патологии при скрининговом обследовании отдельных групп населения, а также при динамическом наблюдении за обследуемыми лицами. Была определена граница нормы и патологии по показателю «миокард», равная 15%, при чувствительности 75,6% и специфичности 81,4%. Установлено, что группы общей и сердечно-сосудистой патологии не имеют специфических различий по данным ДК. Среди лиц, считавшихся ранее здоровыми, в 7,3% случаев дополнительное обследование, проведенное из-за превышения порога нормы по показателю «миокард», позволило впервые выявить сердечно-сосудистую патологию. Отмечено отсутствие корреляционной зависимости изменений показателя «миокард» от возраста, пола, уровня в крови холестерина, артериального давления (АД) и ЧСС, что указывает на самостоятельное значение показателя «миокард» для выявления патологии миокарда. При лечении больных ИБС и АГ улучшение электрофизиологического состояния сердечной мышцы по показателям ДК во всех случаях подтверждалось субъективным улучшением самочувствия пациентов, а именно уменьшением количества приступов стенокардии у больных ИБС, достоверным снижением АД у больных АГ.

В клинических условиях были проанализированы возможности метода для выявления электрической нестабильности миокарда у больных ИБС во время проведения проб с физической нагрузкой. Анализ результатов ДК, осуществляемого во время нагрузочной пробы (съём дисперсионной карты проводился в покое, в конце каждой ступени нагрузки и через каждые 2 мин в период отдыха), показал, что для выявления электрической нестабильности миокарда при нагрузке наиболее информативны параметры дисперсионной карты, характеризующие всю фазу реполяризации левого желудочка (G6), конец деполяризации левого желудочка (G7) и начало деполяризации левого желудочка (G9). Оказалось, что параметр G9, не связанный прямо с фазой реполяризации, является наиболее информативным при дифференциации нормы и наличия ИБС. Досто-

верность отличия ИБС от нормы по этому параметру была получена как в фазу нагрузки, так и в фазу восстановления (рис. 4, 5).

Таким образом, ДК, выполненное при нагрузке, привносит дополнительную информацию о функциональном состоянии миокарда. Динамика показателя дисперсионной карты G9, отражающего дисперсионные отклонения в начальную фазу деполяризации левого желудочка, может лежать в основе оценки нестабильности электрических процессов миокарда.

По результатам нашей работы метод был рекомендован для использования в поликлинических отделениях и центрах здоровья как дополнительный метод обследования при проведении диспансерных, профилактических массовых осмотров населения для выявления группы лиц, которым необходимо проведение комплексного клинико-инструментального обследования с целью обнаружения сердечно-сосудистой и другой патологии. С этой целью разработан алгоритм проведения скринингового обследования населения [17].

Диагностические возможности метода активно изучаются. Возможно, данный метод как новое средство точного и оперативного извлечения ранней диагностической информации найдет свое применение в качестве метода неинвазивной оценки динамики электрофизиологического состояния миокарда.

Литература

1. Дорощеева З.З., Рябыкина Г.В., Котельников В.И. и др. Первые отечественные электрокардиографы с микропроцессорным управлением и автоматической обработкой ЭКГ. *Кардиология* 1988; 10: 118–20.
2. Дорощеева З.З. Принципы векторкардиографии. М.: Медгиз, 1963.
3. Давиденко А.В., Дорощеева З.З., Сахнова Т.А., Соболев А.В. Способ повышения диагностической информативности предсердной ВКГ. *Кардиология* 1985; 3: 77–81.
4. Гаджаева Ф.У., Григорьянц Р.А., Масенко В.П., Хадарцев А.А. Электрокардиографические системы отведений. Тула: НИИ новых медицинских технологий, ТППО, 1996.
5. Соболев А.В., Сахнова Т.А. Метод дифференциальной диагностики увеличения предсердий. Изобретение № 3768770/28-14/093349/ от 12.07.1984 г.
6. Сахнова Т.А., Блинова Е.В. Диагностика гипертрофии левого желудочка по данным комплексного анализа ортогональных отведений электрокардиограммы. Методическое пособие для врачей. М., 2007.
7. Сахнова Т.А. Векторкардиография. В кн.: Функциональная диагностика сердечно-сосудистых заболеваний. Под ред. Ю.Н. Беленкова, С.К. Тернового. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
8. Дорощеева З.З., Рябыкина Г.В., Шеремета В.М. Состояние перинфарктной и некротической зон при разных осложнениях инфаркта миокарда по данным ЭКГ. *Кардиология* 1977; 12: 59–65.
9. Рябыкина Г.В., Соболев А.В., Дорощеева З.З. и др. Диагностика комбинированной гипертрофии миокарда желудочков с помощью прекардиального картирования. Сообщение 1. Выбор отведений картограммы, наиболее информативных при диагностике комбинированной гипертрофии миокарда. *Бюл. ВКНЦ АМН СССР*. 1987; 2: 74–9.
10. Ryabykina GV, Saltykova MM, Sobolev AV. Diagnosis of ischaemic heart disease based on data of precordial mapping. *Cor Vasa* 1989; 31(6): 444–50.
11. Салтыкова М.М., Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Непараметрические методы статистики в электрокардиографической диагностике кардиомиопатий. *Кибернетика в кардиологии, сборник научных трудов РГМУ*. 1992; с. 54–9.
12. Соболев А.В. Методы анализа вариабельности сердечного ритма на длительных промежутках времени. М.: ИД «Медпрактика-М», 2009.
13. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности ритма сердца. М.: Медпрактика, 2005.
14. Рябыкина Г.В., Шишова Т.А., Лаптев Д.Н. и др. Динамика артериального давления, вариабельности ритма сердца и Q–Tc у больных с метаболическим синдромом при лечении селективным β-блокатором и бигуанидами. *Артер. гипертен.* 2009; 3: 38–56.
15. Рябыкина Г.В., Лаптев Д.Н., Соболев А.В. и др. Исследование интервала Q–T у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1 типа, при холтеровском мониторинге ЭКГ. *Сахар. диабет.* 2007; 2: 19–23.
16. Сула А.С., Рябыкина Г.В., Гришин В.Г. Метод дисперсионного картирования ЭКГ. Биофизические основы метода дисперсионного картирования. В кн.: Новые методы электрокардиографии (ред. С.В. Грачева, Г.И. Иванова и А.Л. Сыркина). М.: Техносфера, 2007.
17. Рябыкина Г.В., Вишнякова Н.А. Метод дисперсионного картирования ЭКГ при скрининговом обследовании населения. Урюпинск, 2009.

———— * ————

В.Б.Сергиенко, Л.Е.Самойленко

Кардиоцентр в становлении отечественной ядерной кардиологии

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова, Москва

Аннотация

Статья посвящена этапам развития методов радионуклидной диагностики в Институте клинической кардиологии. В хронологическом порядке показаны основные научно-практические достижения начиная с 60-х годов XX века до настоящего времени. Отмечена важная роль методов ядерной кардиологии в диагностическом и лечебном процессе больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Показаны возможные перспективы развития методов радионуклидной диагностики в кардиологической клинике.

Ключевые слова: радионуклидная диагностика, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, позитронная эмиссионная томография, ядерная кардиология.

V.B. Sergiyenko, L.E. Samoilenko

The Cardiology Center in the establishment of Russian nuclear cardiology

A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Moscow

Annotation

The paper describes the developmental stages of radionuclide diagnostic techniques at the Institute of Clinical Cardiology. It shows major scientific and practical achievements in a chronological abridgment since the 1960s. Nuclear cardiology is noted to play a prominent role in the diagnosis and treatment of patients with cardiovascular diseases. Possible perspectives for the development of radionuclide diagnostic techniques in cardiological care are shown.

Keywords: radionuclide diagnosis, single photon emission computed tomography, positron emission tomography, nuclear cardiology.

Сведения об авторах:

Сергиенко Владимир Борисович – доктор мед. наук, проф., рук. отд. радионуклидных методов исследования ИКК им. А.Л.Мясникова (vbsergienko@yandex.ru)

Самойленко Людмила Евгеньевна – доктор мед. наук, вед. науч. сотр. отд. радионуклидных методов исследования ИКК им. А.Л.Мясникова (тел.: 414-64-20)

Развитие радионуклидной диагностики внутренних болезней начиналось с организации кабинета радиоизотопной диагностики в Институте терапии АМН СССР в начале 60-х годов XX века. Техническое оснащение кабинета в основном составляла аппаратура венгерского производства, находившаяся тогда на уровне мировых стандартов. Во внедрении изотопной диагностики в институте, по тому времени одному из самых современных диагностических направлений, самое активное участие принимали М.Н.Фатеева, В.М.Боголюбов, Е.И.Чазов, А.А.Краммер, А.С.Логинов, Н.Н.Ходарев и А.Н.Регинский. Их научная деятельность во многом положила начало развитию радионуклидной диагностики в стране [1–5].

В середине 70-х годов XX века кабинет радиоизотопной диагностики был преобразован в самостоятельную лабораторию, которую возглавила А.А.Краммер. Основными радиодиагностическими методиками в те годы были радиоизотопная ренография, радиокардиография, гепатография, исследование функционального состояния и сканирование щитовидной железы и печени. Радиоизотопная ренография с ¹³¹йод-гиппуратом длительное время, вплоть до начала 80-х годов XX века, оставалась скрининговым методом при обследовании больных артериальной гипертензией (АГ).

Первые научные работы вновь созданной лаборатории были направлены на исследование секреторно-экскреторной функции почек первоначально с применением ренографии, а в последующем и скинтиграфии почек с радиофармпрепаратами (РФП) различной функциональной направленности, и надпочечников при различных формах АГ [6]. Это направление разрабатывалось и проводилось при активном участии сотрудников отделения АГ под руководством Г.Г.Арабидзе.

Другим, и основным, научным направлением лаборатории была оценка состояния миокарда у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Первые исследования гемодинамики у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и АГ были выполнены с применением метода радиокардиографии.

Естественно, что радиодиагностические исследования на этапе становления были недостаточно совершенными, но, тем не менее, они сыграли огромную роль в клинической практике, поскольку впервые предоставляли возможность оценивать функциональное состояние сердца и почек. Радиокардиография позволяла оценить показатели внутрисердечной и центральной гемодинамики не только в покое, но и в условиях физической нагрузки, и до начала 80-х годов XX века ее широко

Рис. 1. Первые отечественные перфузионные сцинтиграммы миокарда с ^{201}Tl -хлоридом таллия.

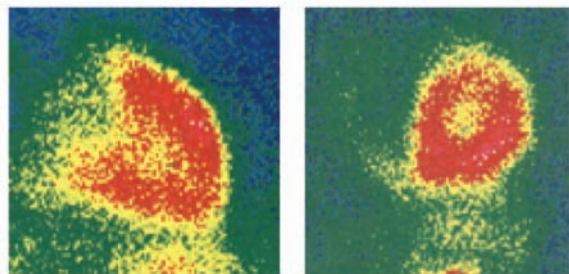
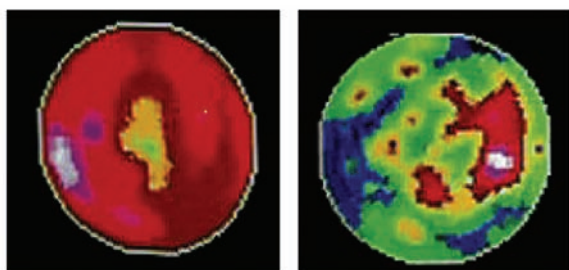


Рис. 2. Визуализация рецепторов симпатической нервной системы миокарда: слева – перфузия миокарда при гипертрофической кардиомиопатии, справа – нарушение симпатической активности миокарда у того же пациента.

**Оценка симпатической системы миокарда
(плотность адренергических рецепторов)
ГКМП**

Перфузия
($^{88\text{m}}\text{Tc}$ -ММБИ)

Адренергические рецепторы
(^{123}I -МИБГ)



применяли у больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Выполняли также радиоизотопные методики определения объема циркулирующей крови, почечного плазматока и калиево-натриевого обмена.

В середине 70-х годов XX века ядерная медицина вышла на принципиально новый уровень развития. Этому способствовало появление новой аппаратуры (гамма-камер) и новых специфичных РФП, что позволило существенно расширить спектр радиодиагностических исследований. Впервые появилась возможность визуализации внутренних органов на качественно новом уровне. В эти годы при отсутствии тогда ультразвукового исследования, рентгеновской и магнитно-резонансной томографии радионуклидные методы исследования (наряду с рентгенологическими) являлись практически единственными неинвазивными методами визуализации органов.

Учитывая появление новых возможностей для визуализации органов, перед лабораторией была поставлена задача поиска маркеров и объема повреждения миокарда у больных с острым коронарным синдромом. Работа выполнялась совместно с сотрудниками отделения неотложной кардиологии под руководством Е.И.Чазова и М.Я.Руды. Появление в клинической практике РФП, тропных к очагу повреждения миокарда, таких как $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирофосфат и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -глюкогептонат, сделало возможным визуализацию зон повреждения миокарда. Метод обладал высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике острого инфаркта миокарда в первые 24–72 ч от начала заболевания. Применение этого метода для оценки повреждения миокар-

да при остром инфаркте миокарда, нестабильной и стабильной стенокардии способствовало выполнению целого ряда научных исследований по изучению динамики репаративных процессов в миокарде, прогноза заболевания, оценке эффективности тромболитической терапии.

Другим не менее значимым направлением исследований лаборатории было исследование кровоснабжения миокарда на уровне микроциркуляции и резерва микроциркуляции у больных с ИБС, болевым синдромом в груди при других заболеваниях сердца. Большое внимание уделялось развитию радиоизотопных методов визуализации микроциркуляции миокарда при интракоронарном введении меченых макроагрегатов альбумина и в последующем неинвазивной оценке состояния перфузии миокарда с ^{201}Tl -хлоридом таллия. Были начаты радиоизотопные исследования миокарда с нагрузочными пробами. В этом плане неосценимую роль сыграл А.З.Эвентов, диссертация которого являлась первым фундаментальным отечественным трудом по радиоизотопной оценке перфузии миокарда при ИБС [7]. По этому направлению был подготовлен и ряд кандидатских диссертаций.

С внедрением компьютерной техники параллельно начались новые исследования по изучению сократительной функции левого желудочка, сократительного резерва миокарда, оценке влияния различных видов лечения у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями на показатели общей и региональной сократимости миокарда методами равновесной радионуклидной вентрикулографии и исследованию внутрисердечной гемодинамики по первому прохождению индикатора через камеры сердца [8]. В 90-е годы XX века уже в отделе радионуклидной диагностики Кардиоцентра это направление было продолжено и развито Е.Н.Остроумовым [9].

В середине 70-х годов XX века одним из основных направлений радионуклидных исследований стало изучение кровоснабжения миокарда у больных с ИБС. Первоначальные исследования микроциркуляторного русла и миокардиального кровотока являлись технологически сложными, проводились после интракоронарного введения меченых микросфер альбумина и радиоактивного ксенона и не могли быть рекомендованы для широкого практического применения. В эти же годы в ядерной кардиологии происходит одно из самых значимых мировых событий, когда был создан радиодиагностический препарат, аналог калия, тропный к здоровому миокарду ^{201}Tl -хлорид таллия, который в 1976 г. поступает и в Кардиоцентр. Новая неинвазивная методика перфузионной сцинтиграфии миокарда с ^{201}Tl -хлоридом таллия позволила изучать кровоснабжение миокарда на уровне микроциркуляции, оценивать функциональные резервы перфузии миокарда. Даже при проведении планарной сцинтиграфии на несовершенной аппаратуре метод показал в сравнении с другими неинвазивными методами исследования более высокие чувствительность и специфичность в диагностике ИБС. Перфузионная сцинтиграфия миокарда положила начало новым научным направлениям исследования в клинической кардиологии по патогенезу атеросклероза, ИБС, гипертонической болезни и других заболеваний, влиянию различных видов лечения на перфузию миокарда, оценке жизнеспособности миокарда (рис. 1).

Благодаря первым положительным результатам в нескольких клиниках в стране на государственном уровне была поддержана программа по разработке отечественного РФП – ^{201}Tl -хлорида таллия.

С 1984 г. лабораторию, а затем отдел радионуклидных исследований сердечно-сосудистой системы с лабораторией синтеза РФП возглавляет В.Б.Сергиенко, который впервые в отечественной медицине внедрил в практику методы однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) миокарда и других внутренних органов [10]. Техническая модернизация отдела, приобретение современного эмиссионного томографа, создание лаборатории синтеза РФП позволили на новом уровне в соответствии с мировыми стандартами организовать разработку и внедрение новых современных методов диагностики. Важной составляющей являлось придание отделу математической группы, которая оказала большое влияние на развитие современных по тому времени программ для компьютерной записи и обработки радиодиагностических исследований.

Особый успех отдела заключался во внедрении современных радиодиагностических методик оценки структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы и разработке новых радиодиагностических препаратов. В отдел пришли много новых молодых сотрудников, которые в последующем стали самостоятельными руководителями научных и клинических подразделений.

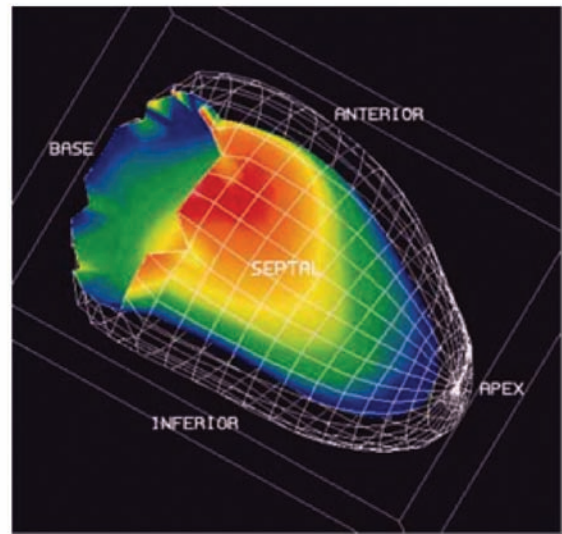
Необходимо отметить лидирующее положение Кардиоцентра в 80-е и 90-е годы XX века в развитии международной интеграции в области радионуклидных исследований сердечно-сосудистой системы. Отдел радионуклидной диагностики стал признанным ведущим координатором многих направлений научных исследований в странах социалистического лагеря, организатором международных симпозиумов и конгрессов.

В 90-е годы XX века отдел активно расширил диапазон радионуклидных исследований миокарда на новых методическом и инструментальном уровнях. В этом направлении активная роль принадлежит Л.Е.Самойленко, которая выполнила большую серию работ по оценке клинической значимости и возможностям перфузионной сцинтиграфии и ОЭКТ миокарда при коронарогенных и некоронарогенных поражениях миокарда [11].

В отделе всегда большое значение придавалось развитию и совершенствованию радиодиагностических методов неинвазивной оценки перфузии и метаболизма миокарда: как разработке новых диагностических препаратов, так и внедрению в клиническую практику новых методов исследования сердца. В этом направлении наиболее важной первоочередной задачей являлось создание отечественного РФП – ^{201}Tl -хлорида таллия. Эта работа была осуществлена коллективом авторов из Курчатковского института, Института биофизики МЗ СССР и ряда ведущих клинических учреждений страны во главе с ВКНЦ АМН СССР.

В 1991 г. В.Б.Сергиенко и Л.Е.Самойленко в составе группы соисполнителей за разработку и внедрение методов получения и клинико-диагностического использования отечественного препарата ^{201}Tl -хлорида таллия для оценки состояния перфузии миокарда были удостоены звания лауреатов Премии Совета Министров СССР.

Рис. 3. Трехмерное синхронизированное изображение перфузии и региональной сократительной функции миокарда при ОЭКТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ.



Учитывая важность развития в стране методов исследования перфузии миокарда, особенно методов ОЭКТ, и при этом довольно высокую стоимость и организационно-технологические затруднения при работе с ^{201}Tl , в Кардиоцентре была поставлена задача самостоятельно разработать новый РФП для визуализации перфузии миокарда с использованием метки радиоактивным короткоживущим технецием. С этой целью в ИЭКе ВКНЦ МЗ СССР М.И.Паписовым был синтезирован препарат $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -метоксибутилизонитрил (МИБИ). В отделе проведены его лабораторные и клинические испытания и определена дорога к практическому применению. Сегодня МИБИ является основным препаратом при исследовании перфузии миокарда. Он используется радиоизотопными лабораториями страны для оценки микроциркуляции миокарда, диагностики ишемии, рубцового повреждения, оценки жизнеспособности миокарда.

Основными научными разработками отдела является выявление ранних проявлений нарушений перфузии и сократительной функции миокарда при атеросклерозе и ИБС. Основываясь на высокой чувствительности радионуклидных методов в выявлении начальных нарушений микроциркуляции в миокарде, значительная часть работ была направлена на выявление перфузионных изменений при неповрежденных коронарных сосудах. Особым достижением явилась работа по изучению дисфункции эндотелия коронарных сосудов с ацетилхолиновой пробой, которая в 1997 г. была удостоена премии на 3-м Международном конгрессе по ядерной кардиологии [12].

Активное участие отдела в разработке препарата ^{123}I -метайодбензилгуанидина (МИБГ) для высокоспецифичной диагностики феохромоцитом и ганглиом позволило Кардиоцентру стать лидером в дифференциальной диагностике патологии надпочечников при гипертонической болезни. Совместные исследования с отделом сердечной недостаточности, руководимым Н.М.Мухарлямовым, позволили показать значимость радионуклидной диагностики в анализе систолической и диастолической функции миокарда, продемонстрировать особенности состояния перфузии миокарда при различных формах кардиомиопатий. Особое значение

приобрело новое направление оценки симпатической активности сердца при остром инфаркте миокарда, ИБС и кардиомиопатиях (рис. 2).

В отделе постоянно совершенствуются и внедряются самые современные методики. Впервые в отечественной практике разработаны методические основы и показана диагностическая эффективность ОЭКТ миокарда, головного мозга. Более широко стали проводиться исследования костной системы, надпочечников, комплексное исследование легких с одновременным проведением радионуклидной флебографии для ранней диагностики тромбоза легочной артерии с определением возможного источника тромбоза в системе нижней полой вены. На новый уровень развития вышли исследования функции почек с применением различных функциональных проб, что способствовало развитию исследований по выявлению патогенеза симптоматических АГ и оценке эффективности проводимого лечения. В отделе был разработан новый радиофармпрепарат ^{99m}Tc -МАГЗ, который позволил при исследовании почек полноценно замечать ^{131}I -гиппуран и значительно снизить лучевую нагрузку на пациентах при более высоком качестве исследований.

Клинико-диагностические и научные исследования отдела имеют широкий спектр. В центре внимания находится изучение перфузии, сократительной способности, метаболизма и симпатической активности миокарда. Исследования проводятся как с диагностической, так и с прогностической целью для оценки результатов лекарственного, эндоваскулярного и хирургического лечения. Большое значение в отделе придается оценке жизнеспособности миокарда как фактора для определения тактики лечения сердечно-сосудистых заболеваний и оценке прогноза больных. Приоритетными работами явились исследования по изучению перфузии головного мозга с фармакологической пробой у больных АГ для разработки радиологических критериев риска развития транзиторных мозговых ишемических атак и инсульта, а также оценки эффективности лечения в динамике. Для продолжения работ в этом направлении в отделе синтезирован новый РФП для перфузионной ОЭКТ головного мозга, проведены его доклинические испытания.

Создание в отделе лаборатории по синтезу новых диагностических препаратов позволило за короткое время создать 14 новых препаратов, многие из которых внедрены в клиническую практику. Одной из разработок с практическим внедрением в клинику явилась разработка диагностического препарата ^{14}C -Уреакэпс для выявления метаболитов деятельности бактерии *Helicobacter pylori* в выдыхаемом воздухе для диагностики язвенной болезни желудка.

Одной из последних методических разработок является 4D-синхронизированная перфузионная ОЭКТ миокарда, которая дополнительно к возможностям стандартной ОЭКТ позволяет оценивать и сократительную функцию миокарда, количественно оценивать систолическую и диастолическую функцию (рис. 3). Ведутся работы по количественной оценке сократительной функции правого желудочка сердца.

Отдел прошел сложный путь от непростого внедрения в клиническую практику первых методик с применением радиоактивных изотопов, совершенствования этих методик, разработки новых диагностических подходов в клинической ядерной кар-

диологии до самостоятельной разработки новых РФП. Как свидетельствует наш опыт, а также данные международных исследований, ядерная кардиология во многом зависит от совершенствования диагностической аппаратуры и разработки новых РФП. Сегодня дальнейшее развитие во многом ограничено отсутствием современной аппаратуры для позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с рентгеновскими компьютерными томографами. Радиодиагностические исследования немислимы без биохимии *in vivo*, как называют современную позитронную томографию. Использование меченых ультракороткоживущих соединений позволяет оценивать многие физиологические и патофизиологические процессы. Радиодиагностические исследования по оценке рецепторики на молекулярном уровне, визуализация экспрессии генов – это только часть нового направления развития ядерной медицины. Крайне замедляет разработку новых лекарственных средств и новых РФП отсутствие радиодиагностической аппаратуры для работы с животными (ANIMAL/PET). Оценка функциональной пригодности различных химических соединений в эксперименте с использованием этой техники позволяет на несколько лет сократить сроки разработки новых лекарственных средств.

Необходимо отметить, что и сегодня Кардиоцентр является в России лидером в области ядерной кардиологии. Постоянно внедряются новые методики и разрабатываются новые РФП. Научные исследования с использованием разнообразных методик радионуклидной диагностики проводились и до настоящего времени проводятся совместно практически со всеми клиническими отделениями Института клинической кардиологии. В отделе регулярно проводятся обучение радиологов страны и подготовка молодых специалистов. Своевременная модернизация оборудования на многие годы позволит Кардиоцентру сохранять лидирующее положение на отечественном и международном уровне.

Литература

1. Фатеева МН, Логинов АС, Иваницкая ЛА, Кириллов ЮМ. Исследование функционального состояния печени при помощи пробы с ^{131}I -Бенгал-Роз. *Мед. радиол.* 1962; 10: 3–8.
2. Чазов ЕИ, Боголюбов ВМ, Денисов ЕИ, Руда МЯ. Экспериментальное обоснование диагностики тромбозов при помощи меченого ^{131}I фибринолизина. *Бюл. эксп. биол. и мед.* 1965; 7: 28–31.
3. Ходарев НН. Определение функции почек в клинике при помощи радиоактивных изотопов. *Мед. радиол.* 1964; 1: 69–74.
4. Ходарев НН, Крамер АА. Клиническое применение ^{131}I кардиотраста для отдельного функционального исследования почек. *Мед. радиол.* 1965; 5: 43–7.
5. Регинский АН, Ходарев НН, Крамер АА. Сканирование почек с негидрином меченым Hg-203 (экспериментальное исследование). *Мед. радиол.* 1965; 9: 47–50.
6. Крамер АА, Крылов ВС, Эдельман ЛБ. Исследование отдельной функции почек методом радиоизотопной ренографии при реконструктивных операциях на почечных артериях по поводу реноваскулярной гипертензии. *Клин. мед.* 1966; 4: 12–8.
7. Эвентов АЗ. Радионуклидные исследования миокарда в диагностике хронической ишемической болезни сердца. Дис. – доктора мед. наук. 1985.
8. Мясников АЛ. Радионуклидная вентрикулография в оценке общей и локальной сократимости миокарда у больных ишемической болезнью сердца. Дис. – канд. мед. наук. 1981.
9. Остроумов ЕН. Комплексная радионуклидная оценка состояния миокарда в дифференциальной диагностике заболеваний сердечно-сосудистой системы. Дис. – доктора мед. наук. 1992.
10. Сергиенко ВБ. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография. Опыт клинического применения. Дис. – доктора мед. наук. 1985.
11. Самойленко ЛЕ. Перфузионная сцинтиграфия миокарда в клинической кардиологии. Дис. – доктора мед. наук. 1997.
12. Samoylenko LE, Sergienko VB, Karlov YuA et al. ^{99}Tc -MIBI myocardial perfusion imaging: non-invasive detection of endothelial dysfunction, 1997, 3rd ICNC. abstr 97.

С.К.Терновой, М.А.Шария

Становление и развитие томографии в Российском кардиологическом научно-производственном комплексе

Отдел томографии Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова, Москва

«Наука движется толчками в зависимости от успехов, делаемых методикой. С каждым шагом методики вперед мы как бы поднимаемся ступенью выше, с которой открывается нам широкий горизонт с невидимыми ранее предметами».

И.П.Павлов

Аннотация

Диагностика в кардиологии, как и во всех других клинических дисциплинах, идет, во-первых, по пути замены инвазивных методик на неинвазивные, и, во-вторых, происходит замена принципа «от простого к сложному» на выполнение в начальной стадии наиболее адекватного метода диагностики. В статье прослежен весь путь становления современных методов томографии в Российском кардиологическом научном центре. Дана оценка роли томографии в диагностическом алгоритме, проанализированы основные научные достижения отдела и перспективы развития.

Ключевые слова: томография, диагностика, сердечно-сосудистая патология.

S.K. Ternovoy, M.A. Sharia

The establishment and development of tomography in the Russian Cardiology Research and Production Complex

Department of Tomography, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Moscow

Annotation

Diagnosis in cardiology, as in all other clinical disciplines, follows, first, the way of substituting invasive procedures for noninvasive ones and, second, the principle “from simple to complex” is changed for the most adequate diagnostic technique being performed in the early stage. The paper traces the history of the current tomographic methods in the Russian Cardiology Research Center. It estimates a role of tomography in a diagnostic algorithm and analyzes major research advances and perspectives for development.

Сведения об авторах:

Терновой Сергей Константинович – акад. РАМН, доктор мед. наук, проф., руководитель отдела томографии Шария М.А. – доктор мед. наук, вед. науч. сотр. отдела томографии

Во второй половине XX века мы были свидетелями своеобразной революции, которая произошла в медицине. Появились и внедрены в клиническую практику два новых инструментальных диагностических метода – рентгеновская и магнитно-резонансная томография (МРТ). Они не только облегчили и повысили эффективность диагностики, в том числе и сердечно-сосудистых заболеваний, но и позволили выявлять патологические изменения, которые в прошлом обнаруживались лишь при патолого-анатомическом исследовании [1].

У истоков применения этих методов диагностики в нашей стране стояли ведущие ученые кардиологического комплекса, много сделавшие для их внедрения в практику. В ВКНЦ АМН СССР в 1984 г. был установлен первый в стране магнитно-резонансный томограф (Tomikon BMT-1100, «Bruker», Германия) мощностью 0,23 тесла (Т) и создана первая в стране лаборатория МРТ (рис. 1). В том же году были опубликованы результаты первых научных исследований, посвященных визуализации

патологии головы и шеи. В 1990 г. лаборатория была преобразована в отдел томографии, в состав которого вошли лаборатории МРТ и рентгеновской компьютерной томографии (КТ).

Институт кардиологии ВКНЦ АМН СССР стал первым учреждением страны, в котором были показаны возможности использования МРТ в диагностике сердечно-сосудистых, неврологических, нефрологических, онкологических, гинекологических и других заболеваний. В 90-х годах XX в. с помощью МРТ и пошаговой КТ в отделе получали высококачественные изображения сердца и сосудов, но недостатками этих методов была статичность изображений, отсутствие функциональной информации (рис. 2). В последующие годы с внедрением в практику новых, более совершенных, томографов и, соответственно, методик в отделе были проведены исследования, показавшие возможности методов томографии в изучении функции органов (миокард, мозг, почки).

В 1997 г. в отделе был установлен электронно-лучевой томограф. Метод давал возможность изу-

Таблица 1. Возрастные нормы содержания кальция в КА

Характеристика	Возраст, лет				
	30–49	40–49	50–59	60–69	70 и старше
КИ, ЕД	2	11	24	54	65
Площадь кальциноза, мм ²	2	7	11	32	36
Чувствительность, %	82	87	71	87	70
Специфичность, %	96	81	92	94	67
Положительная предсказательная ценность, %	94	87	90	96	63
Отрицательная предсказательная ценность, %	87	82	76	79	71
Площадь под ROC-кривой	0,899	0,904	0,854	0,93	0,775

чать быстро протекающие динамические процессы, такие как движение болюса контрастного вещества в сосудах, перфузия миокарда и головного мозга. С помощью электронно-лучевой томографии (ЭЛТ) можно было одновременно получать динамические изображения 8 параллельных слоев, а также выполнять различные функциональные пробы (например, велоэргометрию). Кроме того, наряду с проспективной кардиосинхронизацией стало возможным получать в реальном масштабе времени изображения не только миокарда, но и коронарных артерий (КА). Можно сказать, что ЭЛТ явилась прообразом мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), которая позволила врачу за одно короткое по времени исследование оценить объем камер сердца, состояние миокарда, сократимость, а также перфузию сердечной мышцы и КА (кроме дистальных их сегментов). В дальнейшем с помощью МСКТ в 1998–2005 гг. была получена возможность разработать скрининг кальциноза КА и определить нормальные показатели площади кальциноза КА для разных возрастов населения России [2].

Проведено исследование по выявлению распространенности и выраженности кальциноза КА у бессимптомных пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и здоровых лиц, а также степени информативности МСКТ в выявлении коронарного стеноза по выраженности кальциноза КА (табл. 1). При этом были получены данные, которые статистически достоверно свидетельствовали, что для стенозов различной степени тяжести характерен разный уровень кальциноза. То есть в зависимости от степени кальциноза можно судить о выраженности окклюзирующих процессов (рис. 3).

В этих же исследованиях на фоне фармакологических проб была продемонстрирована высокая степень корреляции данных МСКТ в оценке перфузии с результатами радионуклидных методов исследования [2].

Для оценки обратимости ишемического инсульта в отделе проведены работы по изучению перфузии головного мозга. На основании полученных данных был сделан вывод, что МСКТ является методом выбора для дифференциации ишемического инсульта от геморрагического и что для необратимых процессов характерно снижение объемной скорости мозгового кровотока (рис. 4). Полученные данные позволили выработать показания к проведению тромболитической терапии [3].

Современная медицина уже обладала достаточно большим арсеналом эффективных методов визуализации сердца и сосудов (эхокардиография, доплеровская эхокардиография, МСКТ, радионуклидные методы исследования, рентгеноконтрастная ангио- и вентрикулография). Но очень бы-

Рис. 1. Первый магнитно-резонансный томограф, установленный в Институте клинической кардиологии (1984 г.).



Рис. 2. МР-томограмма грудной аорты: коарктация (1985 г.).

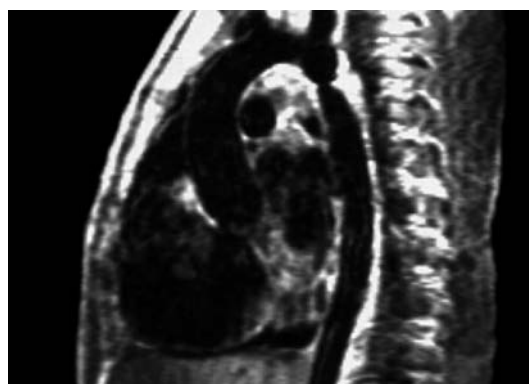


Рис. 3. Зависимость величины КИ от степени стенозирования КА: ЛКА – левая КА; ПНА – правая нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия.

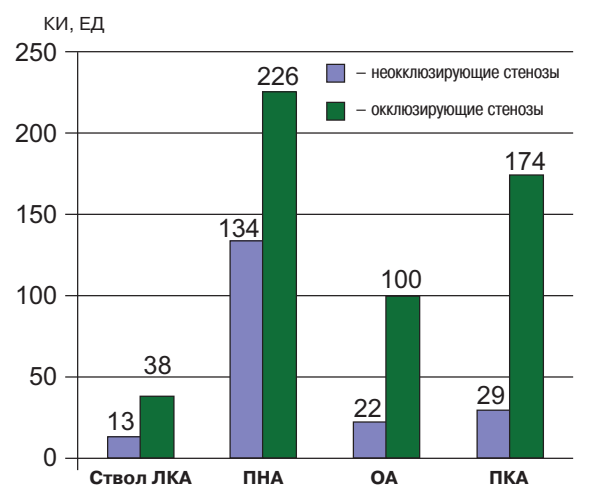


Рис. 4. У пациента с острым нарушением мозгового кровообращения нативная МСКТ (а) демонстрирует отсутствие дифференциации серого и белого вещества в левом полушарии головного мозга. При перфузионной МСКТ (б) выявляется снижение объемной скорости мозгового кровотока (CBF) в бассейне левой средней мозговой артерии, что соответствует наличию ишемического инсульта.

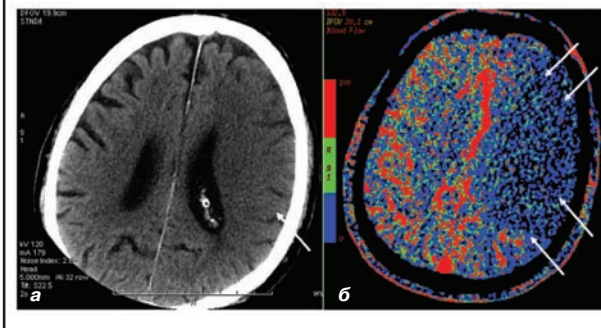


Рис. 5. МР-томограмма сердца («Bruker» 0,23Т): SE, поперечная плоскость, стрелкой указана зона острого ИМ перегородочной локализации.

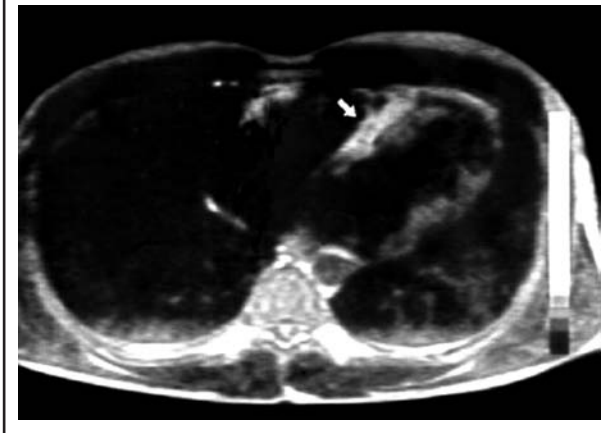
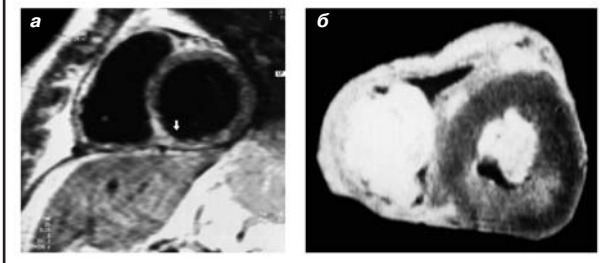


Рис. 6. МР-томограмма сердца: SE, T₁-взвешенное изображение с контрастным усилением (ГД-ДТПА – БМА), короткая ось левого желудочка, стрелка (а) указывает на зону острого ИМ (нижняя локализация), что совпадает с результатами аутопсии (б).



стро и МРТ сердца завоевала признание кардиологов-клиницистов как метод диагностики таких болезней, как врожденные и приобретенные пороки сердца, опухоли сердца, заболевания грудной аорты. В первые годы применения в клинике МРТ не было возможности получить исчерпывающую информацию о функциональном состоянии сердечно-сосудистой системы. Однако развитие технической базы и усовершенствование программного обеспечения позволили превратить МРТ в полноценный функциональный метод исследования, позволяющий обследовать пациентов с разной патологией сердечно-сосудистой системы, получая во время одного исследования уникальную информацию об анатомии, функции, перфузии и жизнеспособности сердца.

Начиная с середины 80-х годов XX века и по сегодняшний день отдел томографии РКНПК является практически единственной диагностической структурой страны, в которой проводятся высокотехнологичные исследования сердечно-сосудистой системы методом МРТ.

Первые же работы показали перспективность применения этого метода в кардиологии. Были проведены работы по изучению функций клапанного аппарата, скорости кровотока. Стандартом стала сегментированная кино-МРТ, которая на одной задержке дыхания позволяет получать киноизображения сердца на нескольких параллельных уровнях. Показано, что метод позволяет осуществлять «безконтрастное зондирование» сердца, так как с его помощью возможна оценка соотношения системного и легочного кровотока при врожденных пороках сердца, градиентов давления и площади клапанных отверстий при приобретенных пороках.

Однако главным направлением научных изысканий отдела было изучение методом МРТ состояния сердечной мышцы при ИБС. С момента установки первого магнитно-резонансного томографа в Институте клинической кардиологии проводились работы, посвященные возможностям визуализации миокарда при различных заболеваниях и в первую очередь ИБС [1, 4]. Так, было продемонстрировано возможность визуализации острого инфаркта миокарда (ИМ) на T₂-взвешенных изображениях (рис. 5).

Однако время исследования при этом было достаточно длительным (10–12 мин) и нельзя было детально оценить степень некроза, его глубину и распространенность. С появлением контрастных препаратов на основе гадолиния появилась возможность не только точно локализовать участок некроза, но и точно оценить обширность процесса при остром ИМ (рис. 6). В ИКК данная методика МРТ была введена в диагностический алгоритм ведения пациентов с ИМ не только левого желудочка, но и при поражении правого желудочка.

В настоящее время МРТ с отсроченным контрастированием – это метод выбора в визуализации и оценке сердечной мышцы при остром ИМ любой локализации вне зависимости от степени поражения (рис. 7). Эти данные согласуются с результатами работ зарубежных коллег.

Визуализация острого ИМ с помощью МРТ с контрастированием позволяет не только оценить состояние мышцы сердца, но и выработать тактику лечения и определить прогноз больных. Кроме того, анализ послеконтрастных томограмм во многих диагностически сложных случаях позволяет провести дифференциацию с миокардитом, кардиомиопатиями различной этиологии.

В лаборатории МРТ показано, что МРТ с контрастированием является методом первой линии для выработки тактики и стратегии лечения больных ИБС, так как позволяет оценить перфузию миокарда в покое и на фоне нагрузочных проб. Кроме того, была достоверно показана информативность метода как инструмента оценки результатов различных вмешательств. Нашли клиническое применение и количественные методы оценки перфузии (миокардиальный кровоток, общее коронарное сопротивление, резерв миокардиального кровотока), в том числе при выполнении нагрузочных проб [4].

Все эти данные имеют практическую направленность и востребованы кардиологической кли-

Таблица 2. Динамика показателей фосфорного обмена в исследуемых группах

Показатель	ОАСНК (n=20)	ХСН (n=10)	ВРВ (n=10)	Контроль (n=10)
Инд ФКр, покой	0,88±0,01	0,87±0,00	0,86±0,00	0,88±0,00
Инд ФКр, нагрузка	0,65±0,04**	0,80±0,07*	0,64±0,04**	0,87±0,00
pH, покой	7,09±0,02	7,10±0,01	7,04±0,01*	7,11±0,01
pH, нагрузка	6,94±0,02**	7,09±0,00	7,02±0,01*	7,11±0,01
T _{1/2} , с	94,4±15,5**	45,6±9,6**	42,1±8,8**	0

*p<0,01; **p<0,001 по сравнению с группой контроля.

ником, так как помогают выполнению различных диагностических и лечебных задач. С помощью МРТ проводится исследование коллатерального кровотока у больных с хроническими окклюзиями КА, решается вопрос о необходимости операций реваскуляризации миокарда у больных с гемодинамически незначимыми поражениями коронарного русла, проводится обследование больных с кардиальным синдромом Х, оценка эффективности применения фармакологических препаратов, столовых клеток.

В лаборатории также ведется большая работа по диагностике кардиомиопатий (рис. 8), объемных образований сердца, патологии грудной аорты, оценке состояния органов-мишеней при артериальной гипертензии.

В 1992 г. в ИКК был установлен первый в СНГ высокопольный (1,5 Т) МР-томограф, что позволило впервые в нашей страны выполнять МР-спектроскопию. Методика МР-спектроскопии по фосфору основана на определении содержания макроэргических фосфатов: аденозинтрифосфата (АТФ) и фосфокреатинина (ФКр), а также неорганического фосфата (НФ), играющих большую роль в энергетическом обмене клетки. В хорошо оксигенированных тканях концентрации ФКр всегда высоки, а при гипоксии именно он является «энергетическим донором», т.е. происходит интенсивный распад ФКр и накопление в тканях НФ.

Первые исследования по изучению энергетического метаболизма *in vivo* в отделе томографии проводились совместно с учеными из Европейского центра аэрокосмических исследований (Кельн, Германия). МР-спектроскопия по фосфору была проведена космонавтам и астронавтам до и после их полета на станцию «Мир». При проведении МР-спектроскопии по фосфору космонавты и астронавты выполняли статическую нагрузку (удержание педали-динамометра), использование которой невозможно у пациентов с выраженными нарушениями периферической гемодинамики. В результате было показано, что у всех космонавтов и астронавтов после 6-месячного пребывания в условиях невесомости отсутствуют значимые изменения фосфорного обмена, что явилось доказательством адекватности разработанной системы физических тренировок на борту станции [2].

В дальнейшем в отделе томографии был разработан стандартизованный протокол МР-спектроскопии с выполнением динамической нагрузки, что позволяет проводить исследования пациентам с нарушениями периферической гемодинамики. В исследование были включены 50 мужчин, из которых 20 страдали облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей (ОАСНК), 10 пациентов – хронической сердечной недостаточностью (ХСН), 10 пациентов – варикозным расширением вен (ВРВ) нижних конечностей. Группу контроля составили 10 здоровых добровольцев.

Рис. 7. МР-томограммы сердца с отсроченным контрастным усилением (ГД-ДТПА – БМА), IR: а – двухкамерное сечение по длинной оси левого желудочка, обширное трансмуральное поражение миокарда левого желудочка переднижней верхушечной локализации, пристеночный тромбоз верхушки левого желудочка; б – четырехкамерное сечение по длинной оси левого желудочка, субэндокардиальное поражение миокарда межжелудочковой перегородки; в – короткая ось левого желудочка и двухкамерное сечение левого желудочка по длинной оси, изолированное поражение задней папиллярной мышцы.

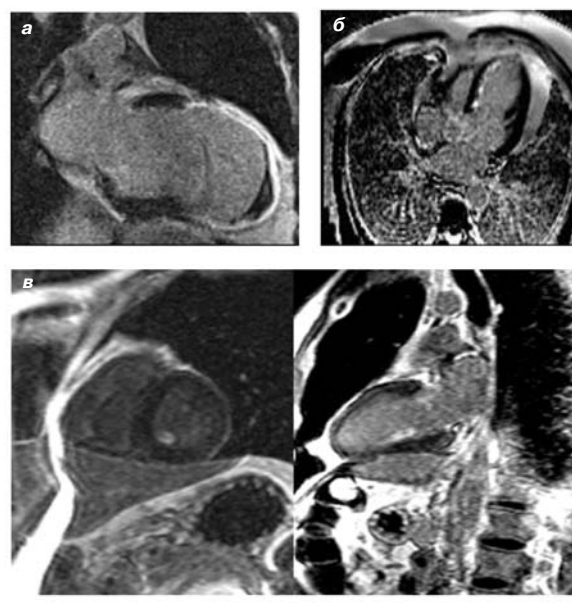
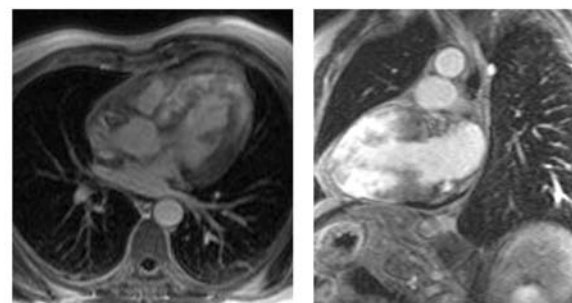


Рис. 8. МР-томограммы сердца больного ГКМП: визуализируются множественные зоны некроза интрамиокардиальной локализации в межжелудочковой перегородке, передней и нижней стенках левого желудочка.



Определение концентрации содержащих фосфор соединений и pH в мышечной ткани в покое и во время выполнения физических нагрузок позволяет оценивать метаболические процессы в динамике, что особенно важно для выявления начальных признаков ишемии. С помощью МР-спектроскопии по фосфору проводилось мониторинг индекса ФКр и pH в икроножной мышце в покое, при выполнении выбранной нагрузки и после прекращения упражнений.

Рис. 9. Спектры фосфоросодержащих соединений в покое и на пике нагрузки: а – группа контроля; б – пациенты с атеросклерозом сосудов нижних конечностей; в – пациенты с сердечной недостаточностью; г – пациенты с ВРВ. НФ – пик неорганического фосфора в покое, НФ' – пик неорганического фосфора при максимальной нагрузке. ФКр – пик фосфокреатинина в покое, ФКр' – пик фосфокреатинина при максимальной нагрузке. По оси абсцисс – σ -химический сдвиг в миллионных долях (ppm); по оси ординат – интенсивность сигнала (в усл. ед.).

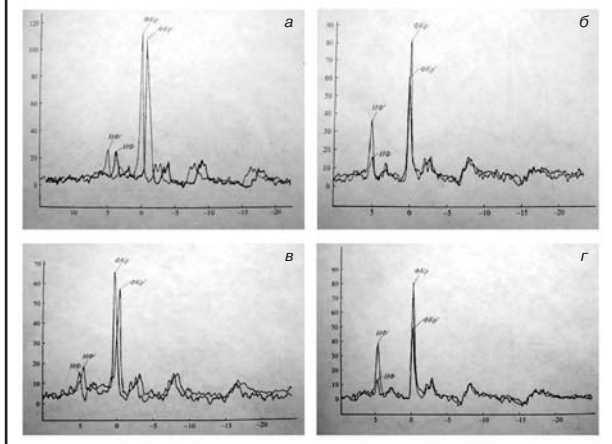
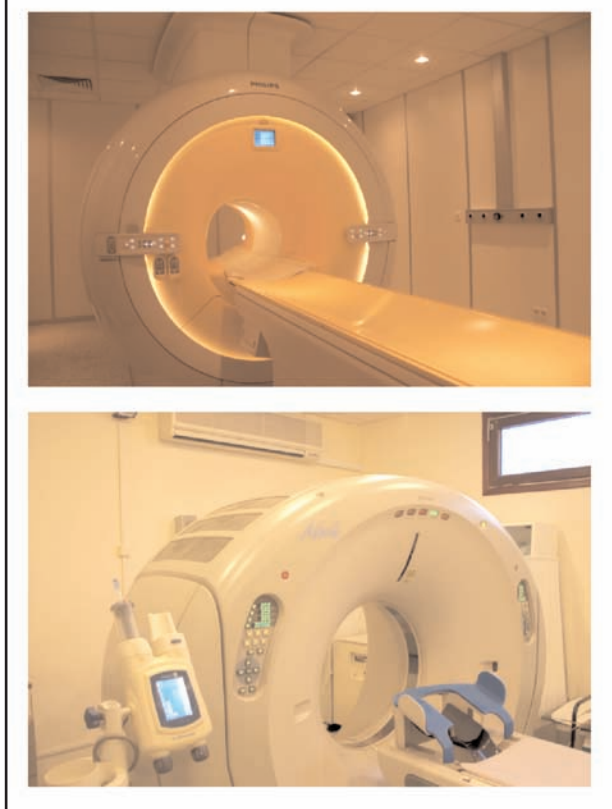


Рис. 10. Томографы последнего поколения.



Исследования, проведенные в покое, не выявили достоверных различий между показателями индекса ФКр и рН в исследуемых группах больных и группе контроля. Однако при выполнении нагрузки регистрировались значительные изменения показателей энергетического обмена (рис. 9). У всех пациентов независимо от этиологии заболевания на пике нагрузки в ишемизированной ткани голени снижалась концентрация ФКр и повышалась концентрация неорганического фосфора. Достоверное снижение рН на пике нагрузки ($p < 0,001$) наблюдалось только в группе пациентов с ОАСНК.

Степень нарушения метаболических процессов также оценивали по времени полувосстановления индекса ФКр после прекращения упражнений, которое отражает скорость ресинтеза ФКр в мышечной ткани ног. У больных с ОАСНК процессы ресинтеза ФКр протекали значительно медленнее, чем у пациентов с ВРВ и ХСН, что может быть обусловлено как более выраженным снижением митохондриальной активности, так и развитием ацидоза в мышечной ткани на пике нагрузки. Динамика показателей энергетического обмена в исследуемых группах показана в табл. 2.

Таким образом, результаты этого исследования продемонстрировали возможность МР-спектроскопии по фосфору в выявлении метаболических нарушений у больных с различной сердечно-сосудистой патологией. При этом низкие индексы ФКр ($< 0,84$) и рН ($< 7,04$) могут служить маркерами ишемии нижних конечностей. Исследования показали, что МР-спектроскопия по фосфору может быть использована в клинической практике и для оценки действия различных фармакологических агентов на метаболические процессы в мышечной ткани [5].

Кроме того, впервые в нашей стране была проведена оценка *in vivo* изменений энергетического метаболизма скелетной мускулатуры у космонавтов до и после длительного космического полета методом $P\text{-}31$ МР-спектроскопии. Во время серии наземных исследований до и после длительных космических полетов в рамках проектов «Мир-94 и -95» в исследование были включены 1 космонавт, находившийся на космической станции «МИР» в течение 1 мес, и 3 космонавта, находившихся на космической станции «МИР» в течение 6 мес. Площади поперечных сечений и объемы плантарных сгибателей голени рассчитывали по T_1 -взвешенным МР-изображениям, полученным при напряженности поля 1,5 Т. Исследованиями мышечного энергетического метаболизма осуществляли методом $31P$ МР-спектроскопии. Спектры с икроножных мышц правых голени были получены с интервалом в 20 с во время нагрузочной пробы, состоявшей из трех периодов изометрических упражнений с возрастающей нагрузкой (20, 40 и 60% от значения максимального произвольного сокращения – MVC), на специальном педальном эргометре, за каждым из которых следовала 5-минутная фаза восстановления. После получения и обработки $31P$ МР-спектров по интегральным площадям пиков фосфомоноэфиров (глюкозо-6-фосфат), неорганического внутриклеточного фосфата (Pi), фосфокреатинина (PCr) и АТФ рассчитывали их относительные концентрации и относительный индекс $PCr/Pi+PCr$ в покое, на пике нагрузки и в период восстановления; анализировали также время полувосстановления (Tau) индекса ФКр в секундах и уровень внутриклеточного рН в икроножных мышцах (по эмпирической формуле с учетом химического сдвига). Особое внимание было уделено временной кривой (PCr), которая отражает влияние аэробного и анаэробного энергетического метаболизма под нагрузкой и во время восстановления соответственно. У всех исследованных объемы плантарных сгибателей голени уменьшились на 6–20%, а степень снижения MVC (от 20 до 48%) превосходила степень снижения объемов мышц. Прямой корреляции между уменьшением объема мышц и силой максимального со-

кращения не было. У 1 испытуемого спустя 9 дней после окончания полета длительностью 1 мес отмечено замедление окислительного восстановления PCr и снижение гликолитического синтеза АТФ при высокой нагрузке (60% MVC). Другие 3 исследованных спустя 4, 9 и 11 дней после окончания 6-месячного пребывания в космосе вынуждены были преждевременно прекратить пробу с изометрической нагрузкой 60% от MVC спустя 1–1,5 мин из-за развившихся болей в мышцах. Несмотря на то что болевой синдром был отмечен на самой ранней стадии упражнений с высокой нагрузкой, этому сопутствовало лишь умеренное снижение уровня PCr на 20–50% и незначительное внутриклеточное подкисление менее чем на 0,1 pH. По показателям кинетики PCr и pH объемы окислительного и гликолитического метаболизма не изменились в сравнении с данными дополетных исследований. Снижение физической работоспособности икроножных мышц космонавтов, которое наблюдали во время ранних послеполетных экспериментов в рамках программы «Мир-94, -95», нельзя было объяснить только уменьшением мышечных объемов. Удалось продемонстрировать, что ранее возникновение болезненного утомления мышц при нагрузке у лиц после 6-месячного полета не было вызвано энергетическим истощением или подкислением. Спустя 1 мес после полета во всех 4 наблюдениях все исследуемые параметры вернулись к дополетным значениям.

Несмотря на то что диагностика различной сердечно-сосудистой патологии была и является приоритетным направлением в работе отдела томографии, большое количество исследований и научных работ связано с такими медицинскими дисциплинами, как онкология, урология и др. В последние годы была разработана и внедрена в клиническую практику методика ранней диагностики рака предстательной железы с помощью МРТ с контрастированием, так называемая динамическая простатовезикулография. Методика не обременительна для пациента и позволяет в рамках одного обследования выявить очаг рака, оценить его распространенность, лимфоузлы, что позволяет выработать тактику лечения пациента [8].

Таким образом, отдел томографии, становление которого более 20 лет тому назад началось из соз-

дания маленькой лаборатории, в настоящее время является одним из важных и востребованных звеньев диагностических служб кардиокомплекса. В настоящее время в отделе установлена самая современная аппаратура последнего поколения, в том числе 64-срезовый мультиспиральный томограф и магнитно-резонансный томограф мощностью 3 Т (рис. 10), что позволяет не только проводить высокотехнологичную диагностику различных заболеваний, но и активно участвовать в подготовке специалистов по лучевой диагностике. Результаты МСКТ, МРТ, которые предоставляются врачу-клиницисту, не только сокращают путь к точному диагнозу, но и во многом определяют подходы к лечению пациента и прогноз заболевания.

Литература

1. Чазов Е.И. Место и роль высоких технологий в кардиологической практике. *Тер. арх.* 1999; 6: 10–6.
2. Терновой С.К., Силицын В.Е. Спиральная компьютерная и электронно-лучевая томография. М.: Видар, 1998.
3. Терновой С.К., Силицын В.Е., Евзиков Г.Ю. и др. Локализация моторной и речевой зон коры головного мозга с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии. *Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова.* 2002; 11: 1412–22.
4. Беленков Ю.Н., Силицын В.Е., Стукалова О.В. и др. Выявление очагов инфаркта миокарда в подостром периоде и оценка перфузии миокарда с помощью магнитной резонансной томографии с контрастным усилением. *Кардиология.* 1994; 3: 16–21
5. Терновой С.К., Веселова Т.Н., Силицын В.Е. Возможности магнитно-резонансной спектроскопии по фосфору в изучении энергетического метаболизма скелетных мышц. *Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова.* 2002; 3: 348–55.
6. Силицын В.Е., Веселова Т.Н., Чазов Е.И. Использование магнитно-резонансной спектроскопии по фосфору для изучения метаболических процессов в икроножных мышцах у больных с перемежающейся хромотой. *Кардиология* 1998; 12: 38–41.
7. Zange J, Muller K, Schuber M et al. Changes in calf muscle performance, energy metabolism, and muscle volume caused by long term stay on space station MIR. *Int J Sports Med* 1997; 18: 308–9.
8. Шария М.А. Магнитно-резонансная томография новообразований почек, мочевых путей и предстательной железы. Дис. ... доктора мед. наук. М., 2009.

— * —

И.Е.Чазова¹, Ю.А.Карпов¹, А.В.Вигдорчик², А.Ю.Зазулина²
от лица исследовательской группы*

Эффективность и безопасность комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики: первые результаты российского наблюдательного исследования ЭКСТРА

¹Российский кардиологический научно-производственный комплекс

²Новартис Фарма, Россия

Резюме. Основной целью исследования являлось изучение антигипертензивной эффективности комбинации амлодипина и валсартана в условиях реальной клинической практики в России.

Методы. Данное исследование было многоцентровым открытым наблюдательным не интервенционным постмаркетинговым и являлось частью многонационального международного протокола.

Результаты. 956 пациентов с гипертензией были включены в России, 4 пациента выбыли, 952 завершили участие по плану. Средний возраст 56 лет, 49,8% мужчины, 25,2% курильщики, у 41,4% имелась ишемическая болезнь сердца, у 28,4% – сердечная недостаточность, у 21% – сахарный диабет, 92,3% получали антигипертензивную терапию до назначения комбинации амлодипин/валсартан и включения в данное исследование (75,3% исходно получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, 60,7% – диуретики, 47,2% – β-адреноблокаторы, 24% – антагонисты кальция). Исходный уровень артериального давления (171,8±17,4/101,5±9,3 мм рт. ст.) достоверно снизился на 41,8/20,6 мм рт. ст. ($p < 0,0001$) в течение 12 нед лечения. Целевого уровня артериального давления менее 140/90 мм рт. ст. достигли 76,5% пациентов. При этом в качестве сопутствующей терапии только 17,3% пациентов получали β-адреноблокаторы и 16,5% – диуретики. Снижение уровня артериального давления было наименьшим у пациентов с артериальной гипертензией I степени и наибольшим у пациентов с артериальной гипертензией III степени.

Заключение. Наши результаты демонстрируют мощное снижение артериального давления при применении комбинации амлодипина и валсартана в условиях реальной клинической практики в России.

IE.Chazova¹, YA.Karpov¹, AV.Vigdorcbik², AYu.Zazulina² on behalf of research group

Efficacy and safety of amlodipine and valsartan combination in treatment of arterial hypertension in real life practice: first results of the Russian observational study EXTRA

¹Russian Cardiology Research Complex,

²Novartis Pharma Russia

Summary. The aim of our analysis was to evaluate the efficacy of amlodipine/valsartan (A/V) free combination in a large subgroup of Russian Caucasian patients (pts).

Methods: This was a multi-centre, multinational, open-label observational non-interventional post-marketing surveillance study.

Results: 956 pts with hypertension (HTN) were enrolled in Russia, 4 pts discontinued the study, and 952 completed: mean age 56,0 yrs, 49,8% men, 25,2% smokers, 41,4% had coronary heart disease, 28,4% had heart failure, 21,0% diabetic, 92,3% received HTN treatment before they were prescribed A/V and enrolled in our study (75,3% ACE inhibitors, 60,7% diuretics, 47,2% b-blockers, 24,0% calcium antagonists). The baseline SBP/DBP (171,8±17,4/101,5±9,3 mmHg) was reduced by 41,8/20,6 mmHg ($p < 0,0001$) during 12 wks of A/V treatment. 76,5% of pts reached BP goal <140/90 mmHg. Only 17,3% pts received b-blockers and 16,5% diuretics concomitantly. We analyzed data for pts on stable doses of A/V and observed dose-dependant BP drops. The BP reduction was smallest in pts with grade I HTN and greatest in grade III pts. Conclusion: Our results show powerful BP drops achieved with A/V combination in a real life setting in Caucasian pts.

*Исследовательская группа: Абазова И.М., Абдолиева С.А., Абрамова Н.А., Авдеева О.В., Агатаева В.И., Агоева М.Б., Адамов В.И., Александрова В.Н., Алфёрова И.В., Андриянов М.Г., Арсеньева О.А., Артамонова Ю.В., Архитова Ю.В., Ахтымов М.Н., Ашугян С.А., Багдулина Е.Н., Балкова С.Ф., Барац Е.С., Барбарин И.Н., Безлюдова Е.А., Белая В.А., Белозолова Т.И., Березин М.В., Березина Е.Г., Богомолова С.В., Богородский О.М., Бороздина Н.А., Бугаец Л.Г., Бугров В.Ю., Бушмакина Л.Ю., Валикулова Ф.Ю., Варнакова Л.Н., Васильева Е.Н., Васильева Л.Б., Вахрулина Н.К., Велижанина И.А., Верховская В.А., Вержотурова О.А., Вершинина А.М., Ветрова И.П., Власова О.В., Воронкова Н.Б., Галушков С.В., Герасимова О.А., Гимадеева Р.И., Глотко Н.А., Глуценко Н.П., Голотвин М.В., Горбачева Е.В., Горбунова Е.Н., Гравилсин Т.Ю., Григорян Ц.А., Гриднева А.В., Гужов А.О., Гусева Ю.Г., Дворников В.Э., Джха О.О., Диденко О.И., Дикарева Т.В., Дудиева М.Г., Дулепова А.А., Дурникова О.И., Евдокимова О.В., Евстигнеева Л.П., Егорова Н.А., Елисева Н.П., Еникеева Г.Р., Еременко И.А., Ерохина Т.А., Ефимова Н.В., Жевагина И.А., Жукова Е.М., Зайцев Ю.Е., Зайцева А.Д., Зайцева Н.Б., Запольских Л.Г., Захарова Я.В., Зорина Е.Н., Зубаткина Т.Н., Зубева Г.Н., Иванченко В.В., Ивановщина Н.И., Иволгин Е.М., Ивошкина М.И., Игнатова Т.Г., Ильиных Е.А., Ильичева Г.А., Казанская Е.М., Каледин О.Л., Каливо О.Л., Калинин М.Н., Карагузина Т.Н., Карандасова Т.М., Карманова И.В., Карпова О.Г., Карчук В.И., Карпина Н.П., Киракозов Д.А., Ковалева Н.А., Комаров А.А., Комарова Н.А., Комелов В.Н., Корешкина М.И., Коротина Н.В., Кузнецова Т.В., Кулакова Л.А., Кулибаба С.А., Кутузова С.А., Лазурин И.Е., Ларионова А.П., Латыпова Л.Ф., Левшин А.В., Леонидова А.З., Лисина С.В., Лопухина М.Д., Луккина Е.Ю., Лысенко М.Н., Мазанко О.Е., Махлакова М.П., Малюткина Т.В., Мамакова Л.Р., Манеева И.Д., Мелкова Н.В., Мельникова Л.А., Мельникова С.В., Миронова Е.Е., Митрохина Т.В., Митрошина Т.Н., Мищенко Н.Г., Мозерова Е.М., Моклевская А.Н., Молчанова И.В., Морозов С.Л., Музалевский И.И., Мусурок Т.П., Мухаметрахимова А.Р., Набиуллина Т.А., Никонорова Н.Н., Олейникова Н.В., Остапенко Н.В., Перкова Е.М., Пермякова О.В., Петров Э.В., Петрова А.Ф., Петрушевская С.В., Плахова С.П., Подболотова А.В., Позднякова О.С., Поспелова Н.В., Приятелева М.Ю., Пронина Н.Н., Пухова М.Б., Рассказова Рачинская З.Б., Реткина Ю.В., Розбицкая И.И., Романенко В.В., Румянцев Н.В., Рустамова З.С., Рыбакова Т.В., Рыбальченко Е.Б., Рыбинская А.Н., Рыжкова Е.С., Рязанцева Л.Г., Савельева Н.Ю., Салухов В.В., Свирина С.А., Севодина Р.К., Семухина Е.Н., Сидоров Д.В., Силантьева Л.Б., Скударнова Т.В., Смирнова Сокол Н.И., Соколов А.И., Соломо Л.М., Сопия Р.В., Соснина Г.В., Столярова Н.И., Стрельцова О.В., Стрелова В.Н., Строккина Т.К., Сусликов Сухорослова Т.А., Тарловская Е.И., Трапезникова Е.В., Труфанова Н.В., Тышкевич С.Н., Тюрина И.А., Уденова А.Б., Федутова Н.Г., Харнетова Н.П., Хачатурян Л.Э., Хлеболова Н.Б., Цветкова Л.А., Чаадаева М.И., Чубукова Н.А., Чузунова И.В., Чулакова Е.В., Шабалина Е.Г., Шарфеев Р.Р., Шацкова Т.В., Швецова И.А., Шелехова М.Б., Шимоненко С.Э., Шляткин С.Н., Шмелева Е.В., Шуркевич Н.П., Щеканова И.Е., Щербак М.Ф., Яковлева Н.М., Ямшова А.Г., Янбаева С.М., Янина Ю.А., Яшина Л.М.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является основной причиной смерти в мире [1] и встречается со стандартизованной по возрасту и полу частотой от 28% в Северной Америке до 44% в европейских странах [2]. Примерно 54% всех случаев инсульта и 47% случаев ишемической болезни сердца (ИБС) во всем мире связаны с повышенным артериальным давлением (АД) в соответствии с недавно опубликованными результатами эпидемиологического анализа [3]. Неудивительно, что около 80% бремени осложнений артериальной гипертензии приходится на страны с низким и средним уровнем доходов населения, таких как Азия, Латинская Америка, Ближний Восток, Африка и Европа [3]. Установлено, что риск сердечно-сосудистых осложнений удваивается при повышении уровня АД на каждые 20/10 мм рт. ст. выше «здорового» уровня (115/75 мм рт. ст.), предопределяя тем самым необходимость расширения и усиления мер по лечению и профилактике гипертензии в условиях рутинной клинической практики в мире в целом и в России в частности [4].

Большинство имеющихся рекомендаций по АГ признают, что антигипертензивные препараты должны снижать не только АД, но и риск таких сердечно-сосудистых осложнений, как инсульт и инфаркт миокарда (ESH/ESC, WHO/ISH, JNC-7). Тем не менее, несмотря на широкую доступность разных препаратов, около 45,5% пациентов с АГ, получающих антигипертензивную терапию в США, не достигают целевого уровня АД (менее 140/90 мм рт. ст.) [5]. В европейских странах количество пациентов, не контролируемых уровнем АД, варьирует от 59,7% в Англии до 81,3% в Испании [5], что наглядно демонстрирует существенную потребность в эффективном лечении АГ в мире. Ситуация с контролем уровня АД в Восточной Европе и Азии не сильно отличается от таковой в западноевропейских странах. Так, если приводить данные по России, то только 21,5% леченых пациентов с АГ достигают целевого уровня АД (20,5% мужчин и 22,5% женщин), а у 78,5% пациентов уровень контроля АД остается неэффективным [6, 7]. При этом указанные значения контроля АД отстают от таковых у 54,5% пациентов, контролируемых уровнем АД в США [5], и 40,3% в Англии [5], означая, что существует огромный потенциал для улучшения эффективности применяемой в настоящее время антигипертензивной терапии. Уровень контроля АД в восточноевропейских и азиатских странах находится не на самом лучшем уровне, и данных по пациентам из этих регионов мира в рамках крупных клинических исследований немного. И очень мало исследований проводится специально для изучения антигипертензивной эффективности разных режимов терапии в данных популяциях. Следовательно, необходимо проводить собственные локальные исследования в таких странах, как Россия, чтобы иметь доказательства эффективности и хорошей переносимости широко используемых в западных странах антигипертензивных препаратов и их комбинаций.

Существующие рекомендации указывают на то, что большинству пациентов с АГ требуется назначение 2 и более антигипертензивных препаратов для достижения контроля уровня АД. Кроме того, начало терапии с двух препаратов рекомендовано

пациентам, у которых уровень АД на 20/10 мм рт. ст. превышает целевой, или тем, у кого имеется высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. При этом прием нескольких препаратов рекомендован как в виде свободных комбинаций, так и в виде одной таблетки. Одной из рекомендованных рациональных комбинаций для лечения АГ в России и Европе является комбинация антагониста кальция (АК) и блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА). Поскольку амлодипин является наиболее часто назначаемым АК в мире, а валсартан – самым назначаемым в мире БРА, но при этом их комбинация пока широко не распространена в России, мы спланировали настоящее исследование эффективности и переносимости свободной комбинации двух данных препаратов в условиях реальной клинической практики. Данное исследование стало частью международной программы изучения эффективности и переносимости комбинации амлодипина и валсартана, которая проводилась в странах Азии, Ближнего Востока и России.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Данное открытое наблюдательное неинтервенционное постмаркетинговое исследование проведено с участием 221 врача в России. Оно проводилось в соответствии с определением «наблюдательных исследований» (non-interventional trials), опубликованным в Европейской директиве по клиническим исследованиям (Directive 2001/20/EC of the European parliament and of the council of 4 April). Согласно требованиям, предъявляемым к наблюдательным исследованиям, назначение лекарственной терапии осуществлялось строго в соответствии с одобренной инструкцией по медицинскому применению препаратов амлодипин и валсартан, только по зарегистрированным показаниям к применению и в соответствии с принятой клинической практикой. Решение о назначении лекарственной терапии должно было основываться только на медицинских показаниях и решении врача и не должно было зависеть от желания включить пациента в исследование. Наблюдательное исследование не предполагало проведение дополнительных диагностических процедур (помимо используемых в обычной клинической практике), интервалы визитов пациента к врачу не являлись фиксированными, но должны были соответствовать принятой клинической практике и национальным рекомендациям у данной категории пациентов.

Основной целью исследования являлось изучение антигипертензивной эффективности комбинации амлодипина и валсартана у пациентов с АГ и недостаточным контролем уровня АД в условиях реальной клинической практики в России. Вторичной целью исследования было изучение частоты встречаемости и степени выраженности периферических отеков при применении комбинации амлодипина и валсартана и способности валсартана снижать частоту и выраженность периферических отеков при присоединении к амлодипину.

Во время 1-го визита собирали демографическую информацию о каждом пациенте, данные анамнеза, регистрировали сопутствующие заболевания и предшествующую антигипертензивную

Таблица 1. Демографические и исходные характеристики (n=952)

Возраст, лет	56,0±09,7 (24–86)
Масса тела, кг	84,9±14,0 (45–152)
Факторы риска и сопутствующие заболевания	
Гиперхолестеринемия	648 (68,1%)
ИБС	394 (41,4%)
Гипертриглицеридемия	314 (33,0%)
Сердечная недостаточность	270 (28,4%)
Курение	240 (25,2%)
СД	200 (21,0%)
Заболевания легких	118 (12,4%)
Гиперурикемия	55 (5,8%)
Другие	172 (18,1%)
Предшествующая антигипертензивная терапия	
да	879 (92,3%)
нет	60 (6,3%)
нет данных	13 (1,4%)
Классы предшествующих антигипертензивных препаратов	
ИАПФ	719 (75,5%)
Диуретики	578 (60,7%)
БАБ	449 (47,1%)
АК	228 (24,0%)
БРА	43 (4,5%)
Другие	47 (4,9%)

терапию с применением эпидемиологических методов. Дозы амлодипина и валсартана, назначенные лечащим врачом-участником исследования, также регистрировались во время 1-го визита. В течение исследования пациенты не должны были принимать никакие фито- или другие антигипертензивные препараты, не назначенные лечащим врачом. Пациенты, которым требовалась сопутствующая терапия в течение исследования, могли принимать другие препараты после консультации с врачом. Пациенты должны были придерживаться общих рекомендаций врача о диете и физической нагрузке. Сопутствующая антигипертензивная терапия была разрешена на усмотрение лечащего врача и также должна была регистрироваться в течение всего исследования. Срок наблюдения за пациентами составлял 3 мес с ориентировочными нефиксированными интервалами между визитами в 1 мес в соответствии с принятой клинической практикой при данном заболевании. В результате каждый пациент мог посетить лечащего врача-участника исследования 4 раза в течение всего периода наблюдения. Во время каждого визита измеряли и регистрировали уровень АД, частоту сердечных сокращений (ЧСС), назначенную антигипертензивную терапию и всю сопутствующую терапию и ее изменения в течение исследования. Также во время каждого визита оценивали наличие и степень выраженности отеков. Пациентам не предоставляли исследуемые препараты в течение данного исследования, так как они были назначены лечащим врачом и исследование носило наблюдательный характер в условиях реальной клинической практики. Пациенты могли прекратить участие в исследовании в любое время. Данное прекращение лечения комбинацией амлодипина и валсартана документировалось с указанием даты и причины прекращения приема исследуемых препаратов.

Пациенты

Пациенты, которых включали в исследование, были мужчинами и женщинами с АГ, которым лечащим врачом была назначена антигипертензивная терапия в виде комбинации амлодипина (5–10 мг) и валсартана (Диован, «Новартис Фарма») 80–160 мг 1 раз в сутки (рекомендованные дозы для лечения АГ в соответствии с инструкция-

ми по медицинскому применению препаратов). Пациент мог быть включен в исследование, если соответствовал следующим критериям: мужчина или женщина 18 лет и старше с систолическим АД (САД) более 140 мм рт. ст. и/или диастолическим АД (ДАД) более 90 мм рт. ст. и если, по мнению лечащего врача, ему было показано и назначено лечение комбинацией амлодипина 5/10 мг и валсартана 80/160 мг. Никаких специальных критериев исключения не было, кроме противопоказаний к применению препаратов, указанных в инструкциях к ним. В исследование не включали беременных женщин или женщин, планировавших беременность или кормящих грудью, а также если у пациента была установленная гиперчувствительность к амлодипину или валсартану, или любому из компонентов в составе таблетки, или если он имел тяжелое медицинское состояние/заболевание(я), что, по мнению врача-участника исследования, не позволяло пациенту быть включенным в исследование (например, тяжелое нарушение функции почек или печени).

Оценка исходов

В рамках данного исследования оценивали следующие параметры эффективности: сравнение ЧСС, САД и ДАД в начале и конце периода наблюдения, число пациентов, ответивших на терапию, а также достигших целевого уровня АД, в соответствии с международными (ESH/ESC, JNC-7) и Российскими рекомендациями у всех пациентов и в клинически значимых подгруппах (например, у пациентов с сахарным диабетом – СД). Мы также провели дополнительный анализ эффективности и переносимости терапии в подгруппах пациентов, которые получали одну и ту же комбинацию доз амлодипина и валсартана в течение всего исследования (т.е. которым не был изменен исходно назначенный дозовый режим, что было возможно в течение исследования в условиях реальной клинической практики). Кроме того, также была оценена антигипертензивная эффективность в зависимости от исходного уровня АД в соответствии с критериями АГ I–III степени по уровню САД на момент включения пациентов в исследование, а также у пациентов с САД ≥ 190 и ≥ 200 мм рт. ст. и с изолированной систолической АГ (ИСАГ). Анализ безопасности проводили с помощью регистрации неже-

лательных явлений (НЯ) и серьезных НЯ, которые были отмечены вне зависимости от связи с применением комбинации амлодипина/валсартана. Также был проведен специальный анализ частоты встречаемости и выраженности отеков с целью оценки дозозависимых эффектов комбинации амлодипина/валсартана на данный хорошо известный побочный эффект АК. Врачей просили оценить наличие и выраженность отеков у пациентов исходно и во время каждого визита. Выраженность отеков клинически оценивалась как легкая, если при надавливании пальцем на кожу в области ноги или другом обследуемом месте образовывалась едва заметная ямка (углубление); как умеренная, если при надавливании образовывалась хорошо заметная ямка (углубление), которая быстро исчезала после прекращения давления; и как тяжелая, если при надавливании образовывалась выраженная ямка, которая после прекращения давления сохранялась в течение нескольких секунд. Также финальная оценка эффективности, переносимости и приверженности лечению осуществлялась врачом и пациентом с применением субъективных характеристик, описываемых как «отлично», «очень хорошо», «хорошо» и «плохо».

Статистический анализ

Статистический анализ выполнялся с использованием программы SAS 9.1.3. Выполнен унивариантный анализ всех переменных. Изменения в уровне АД и ЧСС описаны с применением количественной статистики. Применен тест ANOVA. Номинальные переменные, такие как субъективные показатели оценки эффективности, переносимости и приверженности лечению врачом и пациентом оценивали методом χ^2 . Коррекцию Бонферрони использовали для оценки переменных при повторных измерениях. Если не указано иначе, все непрерывные данные, такие как возраст, масса тела, рост, ЧСС, АД и т.д., представлены в виде среднего значения, стандартного отклонения, минимального и максимального значения. Все дискретные данные представлены в виде абсолютного значения и процента. Исходные характеристики, демографические данные проанализированы с помощью описательной статистики.

Результаты

Всего в исследование были набраны 956 пациентов (49,8% мужчины, 50,2% женщины). Первый визит первого пациента состоялся 11 июня 2007 г., последний пациент завершил исследование 28 августа 2008 г. В течение исследования были 4 пациента: 3 в связи с невозможностью установить с ними контакт, 1 в связи с отзывом согласия на участие в исследовании. Таким образом, данные 952 пациентов были приняты к итоговому анализу. Большинство (92,3%) пациентов на момент включения в исследование уже получали антигипертензивную терапию ранее. Наиболее часто используемыми препаратами до назначения исследуемой комбинации были ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), диуретики и β -адреноблокаторы (БАБ).

В течение исследования только 165 (17,3%) пациентам потребовалось назначение БАБ и 157 (16,5%) – диуретиков в качестве сопутствующей терапии. Эти данные показывают, что большинство пациентов предшествующая антигипертензив-

Рис. 1. Изменение среднего уровня САД и ДАД в течение 12 нед наблюдения.

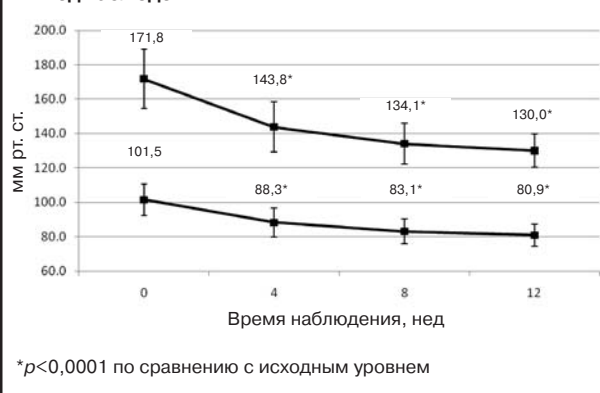
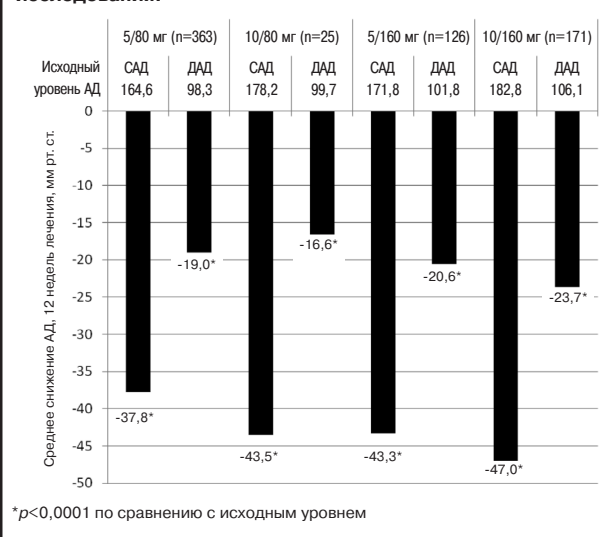


Рис. 2. Среднее снижение АД у пациентов, получавших стабильные дозы амлодипина/валсартана в течение 12 нед исследования.



ная терапия была отменена и назначена комбинация амлодипина и валсартана вместо неэффективного до этого лечения. Наиболее часто назначаемыми сопутствующими препаратами были статины (329 пациентов, 34,6%), ацетилсалициловая кислота (197, 20,7%) и пероральные гипогликемические препараты (97, 10,2%). Основными указанными врачами причинами к назначению сопутствующей терапии были дислипидемия (27,1%), ИБС (43,7%), СД (13,7%) и АГ (17,5%).

Антигипертензивная эффективность

Исходный уровень АД на момент включения пациентов в исследование составил $171,8 \pm 17,4 / 101,5 \pm 9,3$ мм рт. ст. В течение 12 нед лечения комбинацией амлодипин/валсартан было достигнуто достоверное снижение АД на $41,8 / 20,6$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$). Целевого уровня АД $< 140 / 90$ мм рт. ст. достигли 76,5% пациентов. К концу исследования уровень АД составил $130,0 \pm 9,6 / 80,9 \pm 6,4$ мм рт. ст. Поскольку исследование проводилось в условиях реальной клинической практики, периода отмывки не было предусмотрено для определения истинного уровня АД у включенных пациентов. Таким образом, указанный исходный уровень АД соответствует уровню АД во время 1-го визита и у большинства пациентов является достигнутым уровнем АД на предшествующей антигипертензивной терапии. Представляется интересным от-

меченное достоверное, но очевидно клинически не значимое снижение ЧСС в течение исследования с $74,6 \pm 10,7$ исходно до $70,0 \pm 6,7$ в конце исследования ($p < 0,0001$). Также важно, что достоверное снижение уровня АД отмечено уже в течение первых 4-х недель наблюдения (рис. 1).

В течение 12 нед наблюдения 685 (72,0%) пациентов находились на стабильных дозах комбинации амлодипин/валсартан. Анализ достигнутого снижения АД представлен на рис. 2. Отмечено дозозависимое снижение как САД, так и ДАД с наибольшим снижением АД у пациентов, получавших дозу 10/160 мг амлодипина/валсартана соответственно ($-47,0/-23,7$ мм рт. ст.; $p < 0,0001$). Вне зависимости от дозового режима средний уровень достигнутого АД к моменту завершения наблюдения составлял менее 140/90 мм рт. ст., что позволяет говорить о высокой эффективности всех изученных дозовых режимов. Снижение АД также зависело от исходного уровня АД. Наименьшее снижение отмечено у пациентов с I степенью повышения (26,0/17,4 мм рт. ст.), а наибольшее – у пациентов с уровнем САД ≥ 200 мм рт. ст. (72,5/28,1 мм рт. ст.). У пациентов с ИСАГ уровень САД снизился на 32,8 мм рт. ст., а уровень ДАД – всего на 6,8 мм рт. ст. Таким образом, было достигнуто адекватное снижение АД при всех степенях повышения АД, и достигнутый уровень АД к концу исследования во всех изученных подгруппах был менее 140/90 мм рт. ст. (рис. 3). Эти данные показывают, что применение комбинации амлодипина и валсартана позволяет добиваться оптимального снижения АД при всех степенях его повышения и у пациентов с ИСАГ, что обеспечит наибольшему числу пациентов с АГ возможность достижения целевого уровня АД.

Уровень контроля АД также был изучен в данном исследовании (рис. 4). У 91,2% пациентов был достигнут контроль САД или ДАД (< 140 или < 90 мм рт. ст. соответственно). Контроль и САД, и ДАД ($< 140/90$ мм рт. ст.) был достигнут у 76,5% пациентов. Анализ подгрупп пациентов выявил сходный уровень контроля АД ($< 140/90$ мм рт. ст.) у пациентов с гиперхолестеринемией, ИБС, СД, сердечной недостаточностью и у пожилых больных (≥ 65 лет; рис. 5). При этом очень небольшое количество пациентов с СД (15,0%) достигли целевого уровня АД (менее 130/80 мм рт. ст.), что, возможно, свидетельствует о низкой информированности врачей о более низком целевом уровне АД для этой подгруппы пациентов. Однако не стоит также недооценивать сложность достижения целевого уровня АД у пациентов с СД в условиях реальной клинической практики.

Кумулятивный процент врачей и пациентов, оценивших эффективность терапии комбинацией амлодипин/валсартан как «отличную», «очень хорошую» и «хорошую», составил 99,7% среди врачей и 99,9% среди пациентов, что свидетельствует о высокой субъективной оценке эффективности данной комбинации.

Переносимость

Популяция, в которой оценивалась безопасность применения комбинации амлодипин/валсартан, состояла из 956 пациентов, принимавших участие в исследовании. Отмечено очень небольшое количество НЯ в течение 12 нед исследования, при этом не отмечено ни одного серьезного НЯ у

Рис. 3. Среднее снижение АД в течение 12 нед лечения у пациентов с разной степенью повышения АД.

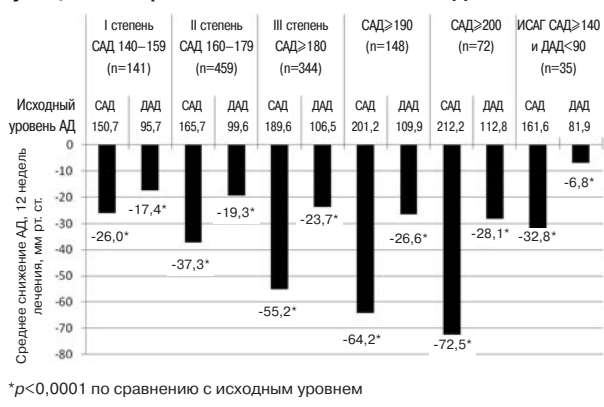


Рис. 4. Контроль АД.

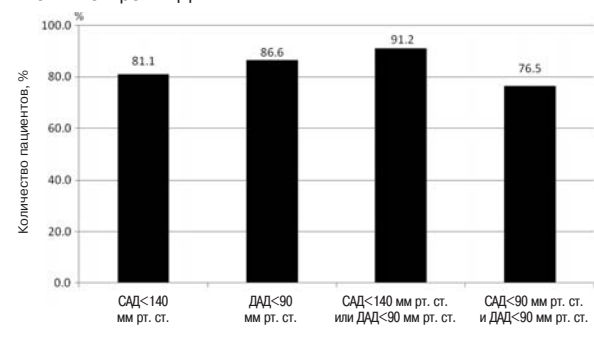
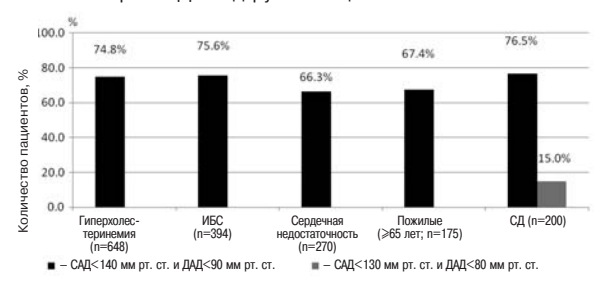


Рис. 5. Контроль АД в подгруппах пациентов.



русских пациентов, применявших комбинацию амлодипин/валсартан. Всего было сообщено о 72 НЯ у 29 (3,0%) пациентов. Наиболее частыми НЯ, отмеченными в исследовании, были отеки (1,8% пациентов), заболевания верхних дыхательных путей (1,6%), головная боль и озноб (по 1%). Остальные НЯ встречались с частотой менее 1%.

Поскольку периферические отеки считаются наиболее частым и специфическим побочным эффектом АК, проведен анализ этого НЯ в рамках данного исследования (табл. 2). У 179 (18,8%) из 952 пациентов были выявлены отеки на момент включения в исследование (визит 1), у 159 (16,7%) отеки отмечались во время визита 2, у 119 (12,5%) – визита 3 и у 93 (9,8%) – во время последнего визита в данном исследовании. Доля отеков тяжелой и умеренной степени выраженности к концу исследования снизилась, а доля отеков легкой степени увеличилась: исходно у 63,1% пациентов отеки были легкой степени, у 34,1% умеренной и у 2,8% – тяжелой до момента включения пациентов в исследование. По завершении периода наблюдения 93,5% пациентов имели отеки легкой степени и 6,5% – умеренной, тяжелых отеков к концу иссле-

Таблица 2. Частота встречаемости и степень выраженности отеков

Группа	Степень выраженности отеков	Визит							
		1		2		3		4	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Все пациенты (n=952)	Легкая	113	63,1	138	86,8	114	95,8	87	93,5
	Умеренная	61	34,1	21	13,2	5	4,2	6	6,5
	Тяжелая	5	2,8	0	0	0	0	0	0
	Всего	179	18,8	159	16,7	119	12,5	93	9,8
Амлодипин/валсартан 10/160 мг (n=171)	Легкая	23	46,9	40	81,6	28	96,6	20	95,2
	Умеренная	22	44,9	9	18,4	1	3,5	1	4,8
	Тяжелая	4	8,2	0	0	0	0	0	0
	Всего	49	28,7	49	28,7	29	17,0	21	12,3
Амлодипин/валсартан 10/80 мг (n=25)	Легкая	0	0	3	75,0	03	100	2	100
	Умеренная	4	100	1	25,0	0	0	0	0
	Тяжелая	0	0	0	0	0	0	0	0
	Всего	4	16,0	4	16,0	3	12,0	2	8,0
Амлодипин/валсартан 5/160 мг (n=126)	Легкая	21	65,6	19	90,5	13	100	8	100
	Умеренная	11	34,4	2	9,5	0	0	0	0
	Тяжелая	0	0	0	0	0	0	0	0
	Всего	32	25,4	21	16,7	13	10,3	8	6,4
Амлодипин/валсартан 5/80 мг (n=363)	Легкая	39	78,0	40	95,2	23	95,8	21	100
	Умеренная	10	20,0	2	4,8	1	4,2	0	0
	Тяжелая	1	2,0	0	0	0	0	0	0
	Всего	50	13,8	42	11,6	24	6,6	21	5,8

дования отмечено не было. Данная последовательность наблюдалась не только в общей популяции пациентов, но также и при анализе данных пациентов, получавших стабильные дозы амлодипина и валсартана в течение всего исследования. Наиболее интересным представляется анализ частоты и выраженности отеков в подгруппах пациентов, получавших комбинации 10/160 и 5/160 мг амлодипина/валсартана. Исходная частота отеков в этих подгруппах в 1,5 раза превышала исходную частоту отеков в общей популяции (28,7 и 25,4% пациентов соответственно). При этом в обеих подгруппах к концу исследования частота отеков уменьшилась до 12,3% в группе 10/160 мг и 6,4% в группе 5/160 мг исследуемой комбинации. Несмотря на то что отеки могли выявляться в конце исследования, применение комбинации амлодипин/валсартан привело к снижению частоты отеков на 47,9% в общей популяции и существенному снижению тяжести отеков. Наибольшее уменьшение частоты периферических отеков отмечено в подгруппе 5/160 мг амлодипина/валсартана (-74,8%), далее – в подгруппе 5/80 мг (-58,0%), 10/160 мг (-57,0%) и 10/80 мг (-50%) амлодипина/валсартана соответственно. Важно отметить, что при применении любого режима дозирования, который не менялся в течение всего периода наблюдения, было отмечено стабильное уменьшение частоты выявляемости и степени выраженности периферических отеков.

Кумулятивный процент оценивших переносимость терапии комбинацией амлодипин/валсартан как «отличную», «очень хорошую» и «хорошую» составил 99,9% среди врачей и 99,8% среди пациентов, что свидетельствует о высокой субъективной оценке переносимости данной комбинацией. Кумулятивный процент оценивших приверженность терапии как «отличную», «очень хорошую» и «хорошую» составил 99,9% среди врачей и 99,8% среди пациентов. Несмотря на то что данная оценка является нестандартизованной и субъективной, тем не менее, эти данные подтверждают отличную эффективность, переносимость и приверженность лечению, которых можно добиться в условиях реальной клинической практики в России. При этом по результатам опроса по оконча-

нии исследования 98,1% пациентов предполагали продолжить прием комбинации амлодипин/валсартан, из которых 53% в виде среднечастотного и полнечастотного режима (5/160 и 10/160 мг соответственно).

Обсуждение

Результаты нашего исследования показали, что комбинация амлодипин/валсартан достоверно снижает уровень АД у пациентов с АГ. Гипотензивный эффект был дозозависимым и соответствовал исходному уровню повышения АД. Данные результаты были получены в течение 12 нед лечения, и было выявлено очень небольшое количество НЯ в большой группе 956 российских пациентов. Другой интересной находкой в данном исследовании является некоторое снижение ЧСС, что подтверждает отсутствие негативного влияния амлодипина в комбинации с валсартаном на сердечный ритм, несмотря на то что этого можно было ожидать. Анализ частоты и выраженности периферических отеков убедительно продемонстрировал способность валсартана уменьшать риск отеков, вызванных амлодипином, и данные результаты были подтверждены при анализе всех режимов дозирования препаратов в комбинации.

Полученные нами результаты антигипертензивной эффективности комбинации амлодипин/валсартан соответствуют данным, полученным ранее в клинических исследованиях. Так, дозозависимый эффект был продемонстрирован в исследовании T.Philipp и соавт. [8] и дальнейший анализ этого исследования, проведенный T.Smith и соавт. [9], подтвердил, что степень снижения АД соответствует исходной степени АГ. Исследование D.Poldermans и соавт. показало, что у пациентов с АД >180/110 мм рт. ст. комбинация амлодипин/валсартан приводила к снижению САД на 43,0 мм рт. ст. [10]. Это было больше снижения, достигнутого при применении комбинации лизиноприла и гидрохлоротиазида в этой подгруппе пациентов (-31,2 мм рт. ст.) [10]. Очевидно, что большинству пациентов комбинированная терапия назначается при неэффективности монотерапии, и в исследовании EX-FAST было проведено изучение такой клинической ситуации [11]. Было

показано, что комбинация амлодипин/валсартан обеспечивала достоверное дополнительное дозозависимое снижение АД у пациентов, которых переклЮчили с монотерапии любым из основных классов антигипертензивных препаратов (диуретики, БАБ, ИАПФ, АК и БРА).

Дополнительные доказательства мощного гипотензивного эффекта и лучшего контроля АД у пациентов, не ответивших на комбинированную терапию, получены в исследовании P.Trenkwalder и соавт. [12]. В данном исследовании пациентов с умеренной гипертензией (САД ≥ 160 и < 180 мм рт. ст.), которые не достигли контроля САД < 140 мм рт. ст. через 5 нед лечения комбинацией ИАПФ и АК (рампиприл/фелодипин 5/5 мг), переводили на полную дозовую комбинацию амлодипин/валсартан (10/160 мг). Только у 12,8% пациентов удалось добиться контроля САД при применении комбинации ИАПФ и АК, притом что после перевода пациентов на амлодипин/валсартан 69,5% из них добились контроля АД через 5 нед терапии. Другое исследование у пациентов, не ответивших на терапию, было проведено N.Braun и соавт. [13] у пациентов с АГ II степени (ДАД 100–109 мм рт. ст.), которые не достигли контроля ДАД (< 90 мм рт. ст.) при применении другой комбинации АК и БРА (амлодипин/олмесартан 10/20 мг). В данном исследовании только 30,4% пациентов нормализовали уровень ДАД через 4 нед лечения комбинацией амлодипин/олмесартан. Применение у этих пациентов фиксированной комбинации амлодипин/валсартан привело к достоверному дополнительному снижению АД на 7,9/9,1 мм рт. ст. и достижению контроля ДАД у 72,6% пациентов от числа тех, кто не нормализовал АД при применении предшествующей комбинации. В данном исследовании ЧСС также практически не изменилась, что подтверждает результаты нашего исследования.

Отдельно следует отметить результаты первого Российского исследования фиксированной комбинации амлодипин/валсартан (препарат Эксфорж, «Новартис Фарма»), проведенного С.В.Недогодой и соавт. [14]. В данном прямом сравнительном исследовании комбинаций амлодипин/валсартан (5/80 мг) и лозартан/гидрохлоротиазид (50/12,5 мг, препарат Гизаар, «Мерк») у 40 пациентов с уровнем САД 140–170 мм рт. ст. продемонстрировано достоверное превосходство Эксфоржа над Гизааром в течение 12 нед терапии по гипотензивному эффекту, уменьшению гипертрофии левого желудочка и скорости распространения пульсовой волны, а также метаболическим эффектам терапии. Все эти исследования, включая первые опубликованные российские данные, подтверждают значимый антигипертензивный потенциал комбинации амлодипин/валсартан у пациентов не только при неэффективности предшествующей монотерапии, но и если не достигнуты целевые уровни АД при применении других комбинированных схем лечения.

В данном исследовании также можно найти этому подтверждение. Так, если посмотреть на исходные данные, 92,3% пациентов получали антигипертензивную терапию до назначения комбинации амлодипин/валсартан и включения в данное исследование (75,3% – ИАПФ, 60,7% – диуретики, 47,2% – БАБ, 24,0% – АК). При этом очевидно, что многие получали комбинацию разных препаратов. Таким образом, в условиях реальной клиниче-

ской практики получено подтверждение возможности достижения целевых цифр АД $< 140/90$ мм рт. ст. у большинства (76,5%) пациентов. Несмотря на то что мы не проводили анализ эффективности изучаемой схемы лечения в зависимости от исходных классов антигипертензивных препаратов или их комбинаций, тем не менее, продемонстрирован эффективный контроль уровня АД при применении комбинации амлодипин/валсартан. Мы также не проводили анализ исходного уровня АД и того, какие режимы дозирования были назначены врачами-участниками исследования, но мы можем предположить, что среднедозовый и полнедозовый режимы дозирования (5/160 и 10/160 мг соответственно) применялись у пациентов с АГ наиболее тяжелой степени повышения АД. Данный вывод поддержан тем, что сходное количество пациентов получали стабильные дозы 5/160 и 10/160 мг амлодипина и валсартана в течение исследования (297 пациентов, 43,3% от числа пациентов, получавших стабильные режимы дозирования) и суммарно это соответствовало доле пациентов с III степенью повышения САД (344 пациента, 36,1%). Тем не менее данная аналогия имеет очевидные ограничения и должна интерпретироваться с осторожностью.

Результаты нашего исследования доказали, что применение комбинации амлодипин/валсартан обеспечивает адекватное снижение АД в соответствии с потребностями пациента. При этом, чем выше исходный уровень АД, тем большее его снижение может быть достигнуто. При применении всех режимов дозирования был достигнут средний уровень АД менее 140/90 мм рт. ст. и большинство пациентов достигли контроля АД. Анализ пациентов с ИСАГ поддерживает вывод о том, что снижение АД адекватно его исходному повышению, так как при значимом снижении САД в данной подгруппе пациентов не отмечено существенного снижения ДАД.

Вазодилатационные отеки являются хорошо известным побочным эффектом АК [15]. Доказано, что добавление ИАПФ или БРА к АК существенно снижает риск периферических отеков за счет нормализации артериолярной и веноулярной микроциркуляции и внутрикапиллярного давления [15–18]. В исследовании R.Fogari и соавт. методом вытеснения жидкости показано, что добавление валсартана к амлодипину приводит к снижению выраженности периферических отеков на 70% по сравнению с монотерапией амлодипином [18]. Результаты нашего исследования показали, что частота исходно выявляемых отеков (18,7%) не только не увеличилась, как можно было бы ожидать, но существенно (на 47,9%) уменьшилась. Отмеченная высокая исходная частота отеков, выявленная при анализе подгрупп 5/160 и 10/160 мг амлодипина/валсартана (более 25%), может быть частично объяснена возможной попыткой врачей при помощи добавления валсартана решить не только проблему повышенного АД, но и проблему отеков при применении АК у пациентов, их уже получающих (24% пациентов исходно). Наибольшее снижение частоты отеков в данных подгруппах к концу исследования, а также отсутствие тяжелых отеков подтверждают данное предположение и эффективность такого подхода в условиях реальной клинической практики. Наибольшее достигнутое снижение частоты отеков в течение исследования

при использовании дозы 5/160 мг (-74,8%) позволяет рекомендовать именно данную дозировку для пациентов, имеющих отеки исходно. При этом если отеки беспокоят на максимальной дозе 10/160 мг и требуется вмешательство врача в связи с этой проблемой, возможно снижение дозы амлодипина в комбинации под контролем уровня АД. Отсутствие случаев выраженных отеков в конце исследования вместе с очень низкой частотой других выявленных НЯ еще раз подтверждает отличную переносимость комбинации амлодипина и валсартана в условиях рутинной практики в России.

Данное исследование было посвящено исключительно изучению антигипертензивной эффективности и, конечно, не может отражать влияние на долгосрочный прогноз данного режима терапии. Тем не менее первичная цель лечения артериальной гипертензии – максимальное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них. В связи с этим стоит также упомянуть два многолетних клинических исследования, которые продемонстрировали преимущества амлодипина и валсартана по снижению риска смерти и осложнений у пациентов с артериальной гипертензией. Так, в исследовании ACCOMPLISH было изучено влияние блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), ИАПФ бенazeприла в комбинации либо с амлодипином, либо с гидрохлоротиазидом на риск сердечно-сосудистой смертности и осложнений у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска [19]. Данное исследование продемонстрировало достоверное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности (первичная конечная точка) на 19,6% ($p < 0,001$) у пациентов, получавших комбинацию блокатора РААС с амлодипином по сравнению с его же комбинацией с тиазидным диуретиком. Результаты этого исследования необходимо рассматривать в сопоставлении с исходными характеристиками пациентов, среди которых оно было проведено. Так, у 60,4% включенных пациентов имелся СД, а у 46,0% – ИБС [20]. Все же в данном исследовании впервые были получены доказательства преимущества комбинации на основе амлодипина по улучшению прогноза жизни у пациентов с высоким риском. Другим важным аспектом этого исследования являются результаты контроля АД (<140/90 мм рт. ст.), достигнутые в конце исследования. Так, 75,4% пациентов в группе блокатор РААС/амлодипин достигли целевого уровня АД по сравнению с исходными 37,3% пациентов на момент включения в исследование. И это несмотря на то что исходно 74,7% пациентов были переведены с комбинаций с включением 2 и более антигипертензивных препаратов. В данном исследовании использовали именно фиксированные комбинации, и достигнутый прогресс в контроле АД, продемонстрированный в обеих группах сравнения, показывает важность применения именно комбинации препаратов в виде одной таблетки. Достигнутый в нашем исследовании в течение 12 нед лечения уровень контроля АД сопоставим с таковым в многолетнем исследовании ACCOMPLISH, что позволяет нам надеяться на возможность длительного сохранения антигипертензивного эффекта комбинации блокатора РААС и амлодипина.

Второе исследование, которое стоит упомянуть, – это исследование KYOTO Heart Study, завершившееся в 2009 г. в Японии [21]. Данное исследование было проведено у пациентов с неконтролируемой гипертензией (АД >140/90 мм рт. ст.) и также высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. В исследование были включены пациенты, получавшие любую предшествующую антигипертензивную терапию, кроме БРА; их рандомизировали в группу добавления валсартана или усиления текущей терапии, но без БРА. Данное исследование (как и исследование ACCOMPLISH) было прервано досрочно через 3,27 года наблюдения в связи с существенными преимуществами в пользу валсартана. Снижение риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений в группе добавления валсартана составило 45% ($p < 0,00001$). Особенно повлияло на данный результат снижение риска инсульта (45%, $p = 0,0149$) и госпитализаций в связи со стенокардией (49%, $p = 0,0106$). Несмотря на то что дизайн исследования предполагал сравнение валсартана со всеми разными классами антигипертензивных препаратов, кроме БРА, исходная терапия не отменялась, а к ней либо добавлялся валсартан, либо увеличивались дозы исходных препаратов и добавлялись другие (кроме ИАПФ и БРА) для достижения одинакового контроля АД в двух группах. Интересно, что 54% пациентов в группе валсартана и 55% – в группе терапии без БРА получали исходно АК. Следовательно, половина пациентов в группе валсартана получали комбинацию АК/валсартан. Также ИАПФ не могли добавляться ни к валсартану, ни к другой группе, но не отменялись, если были исходно (у 19% пациентов в группе валсартана и 20% – в группе без БРА). Следовательно, также была возможна комбинация валсартана с ИАПФ у практически каждого пятого пациента в этой группе, хотя такая комбинация не является рациональной с точки зрения современных рекомендаций. Достоверное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений в группе добавления валсартана демонстрирует дополнительные преимущества БРА по улучшению прогноза жизни у пациентов с АГ, особенно высокого сердечно-сосудистого риска. Но наиболее важным является дизайн исследования – именно добавление валсартана к неэффективной исходной терапии сыграло ключевую роль по сравнению с усилением ее с помощью увеличения дозы и добавления препаратов, не влияющих на РААС.

Комбинированная терапия сегодня – это наиболее рациональный путь лечения АГ, и многие клинические исследования последних лет с использованием как свободных, так и фиксированных комбинаций предоставили уверенные доказательства для такого заключения. Проведенное нами исследование показывает высокую антигипертензивную эффективность и отличную переносимость изученной комбинации препаратов, которая обладает потенциалом длительного сохранения приверженности пациентов лечению. Все это должно привести к улучшению прогноза и качества жизни пациентов с АГ, которым назначается комбинация амлодипина и валсартана в условиях реальной клинической практики. Также имеющиеся результаты исследований ACCOMPLISH, KYOTO Heart и более раннего ASCOT-BPLA [22], свидетельствующие о преимуществах назначения именно комби-

нации блокатора РААС и АК, уверенно свидетельствуют о лучшем прогнозе пациентов с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском, получающих такую комбинированную терапию. Одной из наиболее изученных комбинаций такого типа, в том числе в популяции российских пациентов, является комбинация валсартана и амлодипина.

Заключение

Комбинация АК амлодипина и БРА валсартана обеспечила эффективное дозозависимое снижение АД, которое соответствовало исходному уровню его повышению. Частота и тяжесть периферических отеков существенно снизились в течение исследования, и профиль переносимости данной комбинации можно охарактеризовать как отличный. Комбинация валсартана и амлодипина может быть рекомендована к широкому применению. У различных категорий пациентов с любой степенью АГ ее применение может обеспечить отличную переносимость лечения с длительной приверженностью и потенциалом значимого улучшения сердечно-сосудистого прогноза. Применение эффективных и хорошо переносимых комбинаций антигипертензивных препаратов в условиях необходимости пожизненного лечения АГ позволит удовлетворить потребности большинства пациентов. Это позволит создать основу для положительных изменений с точки зрения снижения риска смерти и сердечно-сосудистых осложнений как в мире, так и в такой стране как Россия, в которой уровень контроля АД в популяции далек от идеального и требует существенного улучшения.

Ограничения

У нашего исследования имеются очевидные ограничения, связанные с его наблюдательным, нерандомизированным, несравнительным, неинтервенционным характером, что может ограничить интерпретацию полученных результатов. При этом проведение исследования в условиях реальной клинической практики не позволяет сделать заключение о сравнительной эффективности изученного режима терапии. Тем не менее наблюдательный характер исследования дает возможность получить большой объем данных в широкой популяции российских пациентов с АГ, что делает результаты данного исследования особенно ценными для практикующих врачей нашей страны.

Литература

1. Mancia G et al. 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). *J Hypertens* 2007; 25 (6): 1105–87.
2. Wolf-Maier K et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; 289: 2363–9.
3. Lawes C et al. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008; 371: 1513–8.
4. Lewington S et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–13.
5. Wolf-Maier K et al. Hypertension Treatment and Control in Five European Countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004; 43: 10–7.

6. Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Рос. кардиол. журн.* 2006; 4: 45–51.

7. Shalnova SA et al. Monitoring arterial hypertension in Russia. *Circulation* 2006; 113 (21): f83–4.
8. Philipp T et al. Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Ther* 2007; 29 (4): 563–80.
9. Smith TR et al. Amlodipine and valsartan combined and as monotherapy in stage 2, elderly, and black hypertensive patients: subgroup analyses of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9: 355–64.
10. Poldermans D et al. Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension. *Clin Ther* 2007; 29: 279–89.
11. Allemann Y et al. A randomized, double-blind, multicenter study to evaluate the efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in hypertensive patients uncontrolled on previous monotherapy: The EX-FAST Study. *J Clin Hypertens* 2008; 10 (3): 185–94.
12. Trenkwalder P et al. Combination of amlodipine 10 mg and valsartan 160 mg lowers blood pressure in patients with hypertension not controlled by an ACE inhibitor/CCB combination. *Blood Pressure*. 2008; 17 (Suppl. 2): 13–21.
13. Braum N et al. Efficacy and safety of the single pill combination of amlodipine 10mg plus valsartan 160 mg in hypertensive patients not controlled by amlodipine 10mg plus olmesartan 20 mg in free combination. *Current Medical Research and Opinion*, 2009; 25 (2): 421–30.
14. Недозода С.В. и др. Возможности препарата Эксфорж и его комбинации с флувастатином в улучшении сосудистой эластичности у пациентов с артериальной гипертензией и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. *Cons Med* 2009; 11 (5): 37–42.
15. Messerli FH. Vasodilatory edema: a common side effect of anti-hypertensive therapy. *Curr Cardiol Rep* 2002; 4 (6): 479–82.
16. Jamerson et al. Initial angiotensin-converting enzyme inhibitor/calcium channel blocker combination therapy achieves superior blood pressure control compared with calcium channel blocker monotherapy in patients with stage 2 hypertension. *Am J Hypertens* 2004; 17: 495–501.
17. Schrader J et al. The combination of amlodipine/valsartan 5/160 mg produces less peripheral oedema than amlodipine 10 mg in hypertensive patients not adequately controlled with amlodipine 5 mg. *Int J Clin Pract* 2009; 63 (2): 217–25.
18. Fogari R et al. Effect of valsartan addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 220–4.
19. Jamerson K et al. Benazepril plus Amlodipine or hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–28.
20. Weber MA et al. Baseline characteristics in the Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) trial: A hypertensive population at high cardiovascular risk. *Blood Pressure* 2007; 16: 13–9.
21. Sawada T et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study. *Eur Heart J* 2009; 30 (20): 2461–9.
22. Dablof B et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9489): 895–906.

С.А.Бойцов¹, П.Я.Довгалецкий², В.И.Гриднев²,
Е.В.Ощепкова¹, В.А.Дмитриев¹

Сравнительный анализ данных российского и зарубежных регистров острого коронарного синдрома

¹Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва

²НИИ кардиологии, Саратов

S.A. Boitsov¹, P.Ya. Dovgalevsky², V.I. Gridnev², E.V. Oshchepkova¹, V.A. Dmitriyev¹

Comparative analysis of the data of Russian and foreign acute coronary syndrome registries

¹Russian Cardiology Research-and-Production Complex, Moscow

²Research Institute of Cardiology, Saratov

В 2008 г в Российской Федерации в рамках приоритетного Национального проекта «Здоровье» началась реализация мероприятий по снижению смертности от острых сосудистых заболеваний – инсультов и острого коронарного синдрома (ОКС). Данный комплекс мероприятий получил неофициальное название «сосудистой программы». В 2008 г. в нее включились первые 12 регионов страны: республики Башкортостан, Карелия и Чувашия; Алтайский, Красноярский и Ставропольский края, а также Белгородская, Воронежская, Ивановская, Иркутская, Сахалинская и Свердловская области. В 2009 г. реализация мероприятий по снижению смертности от острых сосудистых заболеваний началась еще в 12 регионах – в республиках Коми, Мордовия, в Удмуртской республике, а также в Архангельской, Курской, Орловской, Ростовской, Рязанской, Самарской, Смоленской, Ульяновской и Ярославской областях. Наконец, в 2010 г. в «сосудистую программу» входят еще 14 регионов страны – республики Саха (Якутия) и Татарстан, Карачаево-Черкесская Республика, Краснодарский край, Амурская, Владимирская, Калужская, Кемеровская, Магаданская, Нижегородская, Пензенская, Тамбовская, Тверская области и Санкт-Петербург.

Непосредственное оказание помощи больным инсультом и с ОКС в рамках «сосудистой программы» осуществляется в региональных сосудистых центрах и первичных сосудистых отде-

лениях. Кардиологические подразделения региональных сосудистых центров, создаваемых, как правило, на базе республиканских, краевых или областных больниц, помимо рентгеноэндоваскулярной лаборатории, которая обслуживает одновременно и неврологические подразделения центра, включают в себя кардиологическое отделение с блоком/палатой интенсивной терапии и/или отделение неотложной кардиологии. Основная задача региональных сосудистых центров в плане оказания помощи больным с ОКС заключается в широком внедрении рентгеноэндоваскулярных методов в практику лечения данной патологии. В первичных сосудистых центрах, которые создаются, как правило, в больницах муниципальных образований (районных городов) или в городских больницах, в части, касающейся кардиологической составляющей данной программы, предполагается реализация преимущественно организационных мероприятий и создание (или воссоздание) кардиологических отделений с блоками интенсивной терапии, оснащенных современным оборудованием. Суть этих организационных мероприятий, направленных на повышение эффективности имеющейся системы лечения больных с ОКС, заключается в существенном расширении практики тромболитической терапии (ТЛТ) и создании механизма своевременного направления таких больных на лечение в региональные сосудистые центры.

Таблица 1. Сравнительная характеристика российского регистра ОКС и зарубежных регистров ОКС

Показатель	Регистр ОКС	Португальский регистр ОКС	Испанский регистр ОКС	Регистр GRACE	Австралийский регистр ОКС	Польский регистр ОКС	Мексиканский регистр ОКС	EHS ACS I	EHS ACS II
Число больных с ОКС	12400	7348	1877	40444	3042	100193	8098	10484	6385
Количество центров	81 (47 обеспечили 96,1% набора)	44	52	80	39	417	66	103	190
Средний возраст больных с:									
ОКС, лет	64,0 [55,0; 73,0]	66	69	65–68	65,5	64–68	62	65,8±12,0	66,1±12,1
ОКСnST, %	39,6	45,4	59	34	22	26,6	56	42,3	47
ОКСбпST, %	52,8	54,6	41	66	78	73,4	44	51,2	48
Доля мужчин среди больных с ОКСnST/ОКСбпST или общая доля, %	64/58	69	66	71/66	74/64	66/58	77/66	72/64	74/67

Таблица 2. Сравнительная характеристика применения лекарственных средств у больных с ОКС по данным регистра ОКС и зарубежных регистров ОКС

Показатель	Регистр ОКС		Португальский регистр ОКС		Регистр GRACE		Польский регистр ОКС		EHS ACS I		EHS ACS II		Австралийский регистр ОКС		Мексиканский регистр ОКС		Испанский регистр ОКС	
	ОКСпST	ОКСбпST	ОКСпST	ОКСбпST	ОКСпST	ОКСбпST	ОКСпST	ОКСбпST	ОКСпST	ОКСбпST	ОКСпST	ОКСбпST	ОКСпST	ОКСбпST	ОКСпST	ОКСбпST	ОКСпST	ОКСбпST
ТЛТ, в том числе ТЛТ на догоспитальном этапе, %	21,4/25	-	75	99	35	94	7,8	0,6	35,1	41,2	-	17,4	-	37	4	-	0,9	-
Аспирин, в том числе аспирин на догоспитальном этапе, %	95/53	94/39	99	99	94	92	93	92	93	96,8	94,5	94	91	88	90	-	87,6	-
Клопидогрел/в том числе на догоспитальном этапе, %	55/21	32/22	-	-	-	-	62	38	23,3	69,8	67,4	82,7	64,2	38	50	-	37,3	-
Ингибиторы АПФ или БРА, %	79	85	69	66	69	56	68	77	62,1	75,4	69,5	82,4	72,6	64	54	-	46	-
β-блокаторы, в том числе 1-я доза внутривенно, %	87/54	88/31	68	67	83	81	72	78	77,8	83	82,8	81,9	74,3	51	50	-	62,7	-
Статины, %	65	67	74	79	63	59	74	77	49,2	80,7	73,7	92,9	87,9	14	11	-	52,3	-
Антиагреганты, %	93	89	99	99	62/59	64/43	70	76	86,8	77,2	72,9	24,9	41,3	44/54	45/50	-	81,3	-

В целях оперативной оценки процессов диагностики и лечения ОКС в лечебно-профилактических учреждениях субъектов Российской Федерации, участвующих в реализации «сосудистой программы», с 1 октября 2008 г. начал свою работу регистр ОКС, созданный при поддержке Минздравсоцразвития РФ силами сотрудников Российского кардиологического научно-производственного комплекса (РКНПК, Москва) и Саратовского НИИ кардиологии. Зарубежный, а также и отечественный опыт, накопленный в учреждениях здравоохранения бывшего СССР и Российской Федерации, показал, что регистр больных с ОКС может быть достаточно объективным инструментом оценки организации и качества медицинской помощи больным с инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией. В течение последнего десятилетия в мире функционировало или функционирует более 30 национальных (Испания, Португалия, Мексика, Австралия, Польша и др.) и международных (European Heart Survey ACS I и II, GRACE и др.) регистров больных с ОКС, работающих с использованием современных информационных технологий [1–12].

Специалистами РКНПК совместно с Саратовским НИИ кардиологии разработана инновационная интернет-технология системы оценки качества медицинской помощи больным с ОКС на догоспитальном и госпитальном этапах. В основу Регистра ОКС положена динамическая модель с получением доказательной информации, позволяющей оценить организацию процесса диагностики и лечения, а также качественные и количественные характеристики медикаментозной терапии, включая ТЛТ, а также частоту и организацию выполнения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), в том числе и транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики (ТБКА).

Регистр ОКС отличается от других отечественных регистров инфаркта миокарда возможностью получения практически в любой момент времени данных о диагностике и лечении больных с ОКС как администрацией конкретных стационаров (в этом случае информация касается только данного лечебного учреждения), так и руководителями органов управления здравоохранением субъектов РФ (в данном случае информация

может быть получена по любому лечебному учреждению региона, включенному в регистр ОКС, или по их совокупности).

Регистр ОКС начал функционировать с 1 октября 2008 г. Информация о больных с ОКС в режиме on-line поступает на сервер РКНПК. Данные о каждом больном заносятся в регистр ОКС после завершения истории болезни, т. е. после выписки больного или наступления летального исхода. За период с 01.01.2009 по 01.01.2010 г. в регистр ОКС введена информация по 14 378 больным (из них с ОКС 12400) из 81 медицинского учреждения 26 субъектов РФ. Однако подключение большого числа стационаров к регистру ОКС происходит в самое последнее время (в конце 2009 г), поэтому объем информации, предоставленной 47 стационарами (12 региональными и 35 первичными сосудистыми центрами) регионов, участвующих в реализации «сосудистой программы» мероприятий с 2008 г., на 30 декабря 2009 г. составил 96,1% от объема суммарной выборки.

Сравнительная характеристика российского регистра ОКС с наиболее крупными зарубежными регистрами ОКС представлена в табл. 1. Видно, что по количеству включенных больных российский регистр ОКС уступает только польскому регистру и регистру GRACE, а по числу центров, принимающих участие в его работе, этим же регистрам, а также регистрам European Heart Survey ACS I и II (EHS ACS I и II). Средний возраст больных во всех регистрах существенно не различался: наименьший средний возраст оказался в мексиканском регистре (62 года), наибольший – в испанском (69 лет), а в российском – 64 года. Соотношение больных с ОКС с подъемом сегмента ST/ОКС без подъема сегмента ST (ОКСпST/ОКСбпST) на момент поступления в стационар в российском регистре ОКС составило 39,6%/52,8% (7,6% – другие диагнозы) и было максимально близко по данному параметру к регистру EHS ACS I (42,3%/51,2%; 6,5% – другие диагнозы). Наименьшая доля больных с ОКСпST имела место в австралийском (22%) и польском (26%) регистрах ОКС. Доля мужчин в выборках больных с ОКСпST/ОКСбпST в российском регистре ОКС максимально близка по своим значениям (64%/58%) к данным польского регистра (66%/58%) и несколько меньше, чем в международных регистрах GRACE (71%/66%), EHS ACS I (72%/64%) и EHS ACS II (74%/67%).

Таблица 3. Временные характеристики оказания помощи больным с ОКСпST подвергнутым ТЛТ по данным российского регистра ОКС и регистров EHS ACS

Показатель	Регистр ОКС	EHS ACS I	EHS ACS II
Интервал боль-вызов СМП, мин	80,0 (38,0; 185,0) (n=908)	120,0 (50,0; 450,0)* (n=9798)	105,0 (40,0; 306,0)* (n=6067)
Интервал вызов-приезд СМП, мин	15,0 (10,0; 20,0) (n=790)		
Интервал приезд СМП-стационар, мин	52,0 (36,0; 84,0) (n=812)		
Интервал приезд СМП/поступление в стационар-регистрации первой ЭКГ, мин	20,0 (7,0; 818,0) (n=272)		
Интервал приезд СМП/поступление в стационар-ТЛТ, мин	30,0 (15,0; 65,0) (n=856)	40,0 (25,0; 70,0) (n=2792)	37,0 (20,0; 60,0) (n=1232)
Интервал боль-поступление в стационар	147,0**	176,0 (90,0; 465,0)	145,0 (80,0; 330,0)
Интервал боль-ТЛТ	198,5 (130,0; 310,0) (n=1175)	216,0**	182,0**

* данные касаются больных с ОКС с подъемом и без подъема ST в целом;

** данные получены путем суммации, представленных в таблице значений.

Таблица 4. Сравнительная характеристика ЧКВ и ТБКА по данным российского регистра ОКС и зарубежных регистров ОКС

Регистр ОКС	Португальский регистр ОКС		Регистр GRACE		Польский регистр ОКС		EHS ACS I		EHS ACS II		Австралийский регистр ОКС		Мексиканский регистр ОКС		Испанский регистр ОКС			
	ОКС с подъемом ST	ОКС с подъемом ST	ОКС с подъемом ST	ОКС с подъемом ST	ОКС с подъемом ST	ОКС с подъемом ST	ОКС с подъемом ST	ОКС с подъемом ST	ОКС с подъемом ST	ОКС с подъемом ST	ОКС с подъемом ST	ОКС с подъемом ST	ОКС с подъемом ST	ОКС с подъемом ST	ОКС с подъемом ST	ОКС с подъемом ST		
ЧКВ	12,8	7,6%	36	24	62	57	59,2	37,1	56,3	52	70,2	60,9	88,8	53,2	27	30	-	-
ТБКА	22,3				45	31	55,5	23,1	40,4	25,4	57,8	37,1	68,3	22	25	31	-	19,9
КШ	0,8		-		4	7	0,6	0,9	3,4	5,4	2,9	7,4	6,1	6,8	4	8	-	4,2

Как отмечалось выше, одной из основных задач регистра ОКС является оценка качества диагностики и всех основных видов лечения этих больных на догоспитальном и госпитальном этапах, включая ТЛТ, ЧКВ, в том числе ТБКА. По данным российского регистра ОКС доля больных с ОКСпST, которым проводили ТЛТ, составила только 21,4%, при этом 25% из этих больных получали ТЛТ на догоспитальном этапе (табл. 2). При сопоставлении общей частоты проведения ТЛТ с аналогичным показателем регистров EHS ACS I (35,1%), EHS ACS II (41,2%), GRACE (35%), мексиканского (37%) и особенно португальского регистров (75%) очевидно, что ТЛТ больным с ОКСпST в регионах, участвующих в «сосудистой программе», пока выполняется недостаточно часто.

Анализ причин, по которым ТЛТ не была проведена у больных с ОКСпST в рамках регистра ОКС, показал, что основной причиной невыполнения данного вида реперфузионной терапии было попадание в расширенное терапевтическое окно (допустимый интервал времени от начала симптомов ОКС до возможного начала проведения ТЛТ равен 12 ч), что имело место в 45,4% случаев. Наличие противопоказаний к ТЛТ имелось у 7,3% больных с ОКСпST, у 28,9% больных с ОКСпST имелись прочие причины, документально зафиксированные в истории болезни, и у 18,4% причин не были указаны.

Одним из достоинств регистра ОКС является возможность детальной оценки временных характеристик реперфузионной, в том числе тромболитической, терапии. Это особенно важно потому, что около половины больных с ОКСпST погибают в первые 90 мин от начала заболевания. Интервал времени от начала болевого синдрома до вызова скорой медицинской помощи (СМП), как показано в табл. 3, по данным российского регистра ОКС, составил 80 мин и оказался даже значительно меньше, чем в регистре EHS ACS I (120 мин) и EHS ACS II (105 мин). Возможно, это обусловлено тем, что в европейских регистрах в этот интервал времени, по всей видимости, включена информация по больным с ОКСбпST.

Интервал боль-ТЛТ, по данным российского регистра ОКС (177 мин для стационара и 125 мин для СМП), в сравнении с результатами обоих европейских регистров оказался не только сопоставимым, но даже несколько лучшим (216 и 182 мин соответственно для Euro Heart Survey ACS I и II). При этом показатель боль-ТЛТ для регистра ОКС в данной публикации рассчитывался путем суммации интервалов боль-вызов СМП + вызов-приезд СМП + СМП-стационар + поступление в стационар-ТЛТ для тех случаев, когда ТЛТ проводилась в стационаре и путем суммации интервалов боль-вызов СМП + вызов-приезд СМП + приезд СМП-ТЛТ для тех случаев, когда ТЛТ проводилась силами СМП. Показатель боль-ТЛТ для обоих Euro Heart Survey ACS рассчитывался как сумма показателей боль-дверь и дверь-ТЛТ и составил 216 мин (176+40) для Euro Heart Survey ACS I и 182 мин (145+37) для Euro Heart Survey ACS II. В Регистре ОКС расчетное значение величины боль-дверь стационара составило 147 мин, а дверь стационар-ТЛТ – 30 мин.

Важнейшим критерием качества проведения лечебных мероприятий по восстановлению коронарного кровотока при ОКСпST является процент достижения реперфузии. По данным регистра ОКС, достижение реперфузии зафиксировано у 61,5% больных с ОКСпST после проведения догоспитального и у 70,2% больных после госпитального тромболитического. Разница в эффективности между этими двумя вариантами проведения ТЛТ составила 8,7% не в пользу догоспитального способа введения тромболитика. Однако, учитывая, что интервал боль-ТЛТ в случае реперфузии силами СМП оказался на 52 мин меньше (см. табл. 3), становится очевидной оправданность более широкого использования догоспитального тромболитика.

Из табл. 4 видно, что в зарубежных регистрах ОКС (GRACE, EHS ACS I и II, австралийском, польском) доля ЧКВ и ТБКА у больных с ОКСпST и особенно с ОКСбпST была существенно больше, чем в российском регистре ОКС. Данный факт свидетельствует о необходимости увеличения темпов более широкого внедрения интервенционных

Таблица 5. Временные характеристики оказания помощи больным с ОКСпST, подвергнутым ЧКВ и ТБКА по данным регистра ОКС и EHS ACS

Показатель	Регистр ОКС	EHS ACS I	EHS ACS II
Интервал боль–вызов СМП, мин	75,0 (30,0; 190,0) (n=922)	120,0 (50,0; 450,0)* (n=9798)	105,0 (40,0; 306,0)* (n=6067)
Интервал вызов–приезд СМП, мин.	15,0 (11,0; 22,0) (n=855)		
Интервал приезд СМП–стационар, мин	60,0 (40,0; 114,0) (n=955)		
Интервал вызов–стационар, мин	75,0**	50,0 (26,0; 91,0)* (n=9798)	42,0 (15,0; 80,0)* (n=6067)
Интервал боль–стационар	150,0**	176,0 (90,0; 465,0) (n=4431)	145,0 (80,0; 330,0) (n=3004)
Интервал приезд СМП/поступление в стационар–регистрации первой ЭКГ, мин	30,0 (10,0; 79,0) (n=275)		
Интервал дверь–баллон, мин.	124**	93,0 (60,0; 170,0) (n=1639)	70,0 (40,0; 125,0) (n=1772)
Интервал боль–ЧКВ, мин	300,0 (180,0; 750,0) (n=1262)		
Интервал боль–баллон, мин	274 (160,0; 350,0)*** (n=957)	269,0**	215,0**

*данные касаются больных с ОКС с подъемом и без подъема ST в целом;

**данные получены путем суммации или вычитания, представленных в таблице значений;

***данные получены на выборке пациентов, которым ТБКА проводилась в первые 12 ч от начала боли.

Таблица 6. Сравнительная характеристика показателей летальности у больных с ОКС по данным регистра ОКС и зарубежных регистров ОКС

Показатель	Регистр ОКС	Португальский регистр ОКС	Испанский регистр ОКС	Регистр GRACE	Австралийский регистр ОКС	Польский регистр ОКС	Мексиканский регистр ОКС	Испанский регистр ОКС	EHS ACS II
ОКС с подъемом ST, %	8,2	10,2	10	8	4	9,3	10	–	5,3
ОКС без подъема ST, %	2,4	5,6	4	4	1,8	6,6	4	2,7	2,5

способов реперфузии при ОКСпST, несмотря на то что в сравнении с 2008 г. число ЧКВ в регионах, участвующих в сосудистой программе, возросло на 66%. Доля больных с ОКС, подвергнутых ЧКВ, составила 12,8%, при этом доля больных с ОКСпST была равна 22,3%, а среди больных с ОКСбпST всего лишь 7,6%. Безусловно, особое внимание при проведении реперфузионной терапии интервенционным методом должно уделяться больным с ОКСпST. Однако больные с ОКСбпST также относятся к категории самого высокого сердечно-сосудистого риска и поэтому для них выполнение ТБКА является также приоритетным методом лечения, что подтверждается данными зарубежных регистров ОКС. Особенно это важно для больных, проживающих вне зоны реальной быстрой доступности до региональных сосудистых центров. Среди всех больных с ОКСпST первичная ТБКА была в 89% случаев, дополнительная ТБКА выполнена у 2% и спасительная ТБКА у 0,7% больных.

Показателем, характеризующим четкость организации лечебно-диагностического процесса у больных с ОКСпST и своевременность обращения пациентов за помощью, является интервал боль–ЧКВ и боль–баллон. Как показано в табл. 5, величина интервала боль–ЧКВ (ЧКВ – чрескожное вмешательство, предполагающее не только ТБКА, но и коронароангиографию без ангиопластики и стентирования), по данным российского регистра ОКС, составила 300 (180; 750) мин (n=1262). Согласно данным регистра ОКС средняя продолжительность интервала боль–баллон в регистре ОКС оказалась равной 274 (160; 350) мин, при этом данный интервал рассчитывался по выборке больных (n=957), которым ТБКА проводили в первые 12 ч от начала болевого синдрома. В регистре EHS ACS I показатель боль–баллон составил 269 мин, а в регистре EHS ACS II – 215 мин. Необходимо отметить, что если в регистре ОКС показатель боль–баллон был получен в результате его измерений, то для обоих регистров EHS ACS его рассчитывали как сумму показателей боль–стационар и дверь–баллон: 176+93 – для EHS ACS I и 145+70 – для EHS ACS II.

В свою очередь, если в регистрах EHS ACS I и II показатель дверь–баллон получен прямым путем

и составил соответственно 93 (60; 170) и 70 (40; 125) мин., то в регистре ОКС он получен расчетным путем и оказался равным 124 мин (расчет произведен по формуле: интервал боль–баллон минус интервал боль–стационар, или 274 мин – 150 мин = 140 мин), что в 2 раза больше, чем в EHS ACS II.

В регистре EHS ACS I показатель боль–баллон составил 269 мин, а в регистре EHS ACS II – 215 мин. Для обоих EHS ACS показатель боль–баллон рассчитывали как сумму показателей боль–стационар и дверь–баллон: 176+93 – для EHS ACS I и 145+70 – для EHS ACS II. В нашем регистре ОКС расчетное значение величины боль–стационар составило 150 мин, а дверь–баллон – 124 мин. Последний показатель может быть рассчитан по формуле: интервал боль–баллон минус интервал боль–стационар или 290 мин – 150 мин = 140 мин, что в 2 раза больше, чем в EHS ACS II.

Важнейшим критерием качества оказания помощи больным с ОКСпST является суммарный показатель общей доли реперфузионной терапии (ТЛТ+ТБКА). В регистре ОКС он оказался равным 40%, что примерно в 1,5 раза меньше аналогичного показателя как в регистре EHS ACS II – 64% (2004 г.), так и в регистре EHS ACS I – 56% (2000 г.). В то же время использование, согласно данным российского регистра ОКС и зарубежных регистров ОКС медикаментозных средств, рекомендуемых национальными и международными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению больных с ОКС, показало, что по ряду основных позиций (использование клопидогрела, ингибиторов АПФ/блокаторов рецепторов ангиотензина II, β-блокаторов, антикоагулянтов и статинов) качество лечения больных с ОКС не уступает, а в некоторых случаях даже превосходит (β-блокаторы, антикоагулянты) зарубежную практику (см. табл. 2).

Полученные данные могут отчасти объяснять тот факт, что показатели летальности в отечественном регистре ОКС существенно не отличаются от показателей летальности в международном регистре GRACE и даже несколько ниже, чем в некоторых других национальных регистрах ОКС (табл. 6). Однако обращает на себя внимание, что летальность при ОКСпST в регистре EHS ACS II

(2004 г.) в 1,5 раза ниже, чем в Регистре ОКС, что, по всей видимости, может быть объяснено в 1,5 раза более частым проведением реперфузионной терапии в европейском регистре.

Сопоставление данных регистра ОКС с данными международных и национальных регистров ОКС позволяет сделать заключение, что качество оказания помощи больным с ОКС в регионах, принимающих участие в реализации «сосудистой программы», в целом соответствует критериям современной международной практики за исключением недостаточной частоты проведения обоих видов реперфузионной терапии при ОКСпСТ.

Список литературы.

1. British heart foundation statistics database. www.heartstats.org.
2. Ferreira J, Monteiro P, Mimoso J. National registry acute coronary syndromes: results of the hospital phase 2002. *Rev Port Cardiol* 2004; 23 (10): 1251–72.
3. Garcia-Castillo A, Jerjes-Sanchez C, Marinez Bermudez P et al. Mexican registry of acute coronary syndromes. *Arch Cardiol Mex* 2005; 75 (Suppl. 1): s6–32.
4. Bueno H, Bardaji A, Fernandez-Ortiz A et al. Management of non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes in Spain. The DESCARTES (Descripci?n del Estado de los S?ndromes Coronarios Agudos en un Registro Temporal ESpa?ol) study. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58 (3): 244–52.
5. Chew DP, Amerena J, Coverdale S et al. Current management of acute coronary syndromes in Australia: observations from the acute coronary syndromes prospective audit. *Internal Medicine Journal* 2007; 37 (11): 741–8.
6. Polonski L, Gasior M, Gieriotka M et al. Polish registry of acute coronary syndromes (PL-ASC) characteristics, treatments, and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Poland. *Polish Heart Journal* 2007; 65: 861–72.
7. GRACE investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2001; 141: 190–9.
8. Fox KAA, Goodman SG, Klein W et al. Avezum for the GRACE Investigators. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome. Findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002; 23: 1177–89.
9. Eagle KA, Goodman SG, Budaj AAA et al. for the GRACE Investigators. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in the ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Lancet* 2002; 359: 373–7.
10. Granger CB. Strategies of Patient Care in Acute Coronary Syndromes: Rationale for the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Registry. *Am J Cardiol* 2000; 86 (Suppl.): 4M–9M.
11. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006; 27: 2285–93.
12. Hasdai D, Behar S, Wallentin L et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002; 23: 1190–201.

— * —

Календарь юбилейных дат истории кардиологии

Научно-медицинские открытия

- 125 лет – первый примитивный аппарат для искусственного кровообращения, включавший механические устройства для оксигенации и нагнетания крови (M.Frey, M.Gruher, 1885)
- 125 лет – описание клинической картины подострого эндокардита, в частности обнаружение появления признака микроэмболий в виде болезненных красных узелков на коже пальцев («симптом Ослера», W.Osler, 1885)
- 125 лет – описание ретроградной тромбоэмболии (F.Recklinghausen, 1885)
- 100 лет – оригинальный метод непосредственной перкуссии одним пальцем органов грудной и брюшной полости (В.П.Образцов, 1910)
- 100 лет – первое описание клинических форм инфаркта миокарда (В.П.Образцов, Н.Д.Стражеско, 1910)
- 75 лет – разработка классификации сердечно-сосудистых болезней (Г.Ф.Ланг, 1935)
- 50 лет – классификация атеросклероза (А.Л.Мясников, 1960)

Выход в свет трудов и журналов

- 200 лет – «Delle malattie de cuore» («Болезни сердца», A.Testa, 1810)

— * —

Календарь проведения научных мероприятий

Calendar of Scientific Events

Российские научные мероприятия 2010 г.

Июнь

2–3

Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Новые возможности в диагностике, лечении и снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний»
<http://www.gipertonik.ru>
Москва

24–25

Международная конференция «Современная кардиология: эра инноваций»
<http://www.cardio.tsu.ru/>
Томск

Октябрь

5–7

Российский национальный конгресс кардиологов с международным участием
www.scardio.ru
Москва

Ноябрь

23–24

Неотложная кардиология-2010
<http://cardioweb.ru>
Москва

26–27

III съезд кардиологов Приволжского федерального округа
Самара

Международные научные мероприятия 2010 г.

Июнь

2–5

Европейский форум-2010. Легочное кровообращение
<http://www.pc2010.eu/en/welcome>
Прага, Чехия

11–13

The West Coast Cardiovascular Forum: Current Insights and Future Directions
http://www.acc.org/education/programs/brochures/westcoastforum_2010.cfm
Сан-Франциско, США

16–19

17th World Congress in Cardiac Electrophysiology & Cardiac Techniques
Ницца, Франция

16–19

World Congress of Cardiology Scientific Sessions 2010
Пекин, Китай

18–21

The 20th European Meeting on Hypertension
Осло, Норвегия

20–23

78th EAS Congress
Гамбург, Германия

Июль

6–9

21st International Congress on Thrombosis 2010
Милан, Италия

24–27

15th World Congress of Heart Disease
Ванкувер, Канада

Август – Сентябрь

28–1

Европейский конгресс кардиологов
Стокгольм, Швеция

20–24

46-я Ежегодная конференция Европейской ассоциации изучения сахарного диабета
<http://www.easd.org/>
Стокгольм, Швеция

23–25

Annual, XIV International Congress of the Polish Cardiac Society
Познань, Польша

26–30

23-й Конгресс Международного общества по артериальной гипертензии
Ванкувер, Канада

Октябрь

13–16

7-й Всемирный конгресс по инсульту
<http://www2.kenes.com/Stroke/Pages/Home.aspx>
Сеул, Южная Корея

16–19

Acute Cardiac Care 2010
Копенгаген, Дания

21–23

1-й Международный форум по сахарному диабету и ожирению
Афины, Греция

22–24

Всемирный саммит по интервенционной кардиологии
Стамбул, Турция