

CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

Научно - практический рецензируемый журнал РосОКР

КАРДИОСОМАТИКА

Новый подход к лечению кардиальных нарушений у пациентов с вторичной легочной гипертензией

Почечная дисфункция в прогнозировании риска сердечно-сосудистой смерти и инфаркта миокарда у больных с острым коронарным синдромом без подъемов сегмента ST (по результатам годового наблюдения)

Некардиальные боли в грудной клетке: взгляд гастроэнтеролога и терапевта

Сравнительный анализ применения кораксана и верапамила у больных ХОБЛ

Атеросклероз и сахарный диабет типа 2: механизмы и управление

Хроническое легочное сердце: классификация, клиника, диагностика, лечение. Часть II

ТРАНСЛЮМИНАЛЬНАЯ АНГИОПЛАСТИКА

Реваскуляризация миокарда при стабильной коронарной болезни сердца: показания, реабилитация и лекарственная терапия согласно современным рекомендациям

Профилактика первичного инсульта: эффективность β -блокаторов

Уроки первичной профилактики на примере использования розувастатина

Проблемы вторичной профилактики ишемической болезни сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Возможности персонализации фармакотерапии у больных кардиологического профиля

Проблема терапии астенических расстройств при сердечно-сосудистой патологии (итоги применения Ладастена в программе ЭТАЛОН)

Левитра: многогранность действия, перспективы применения

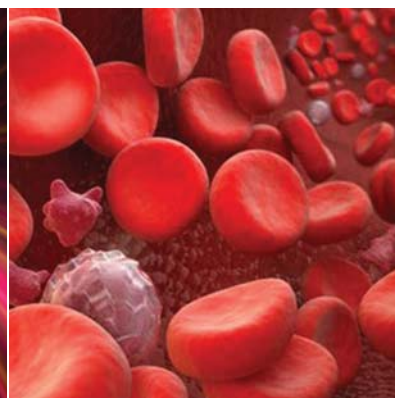
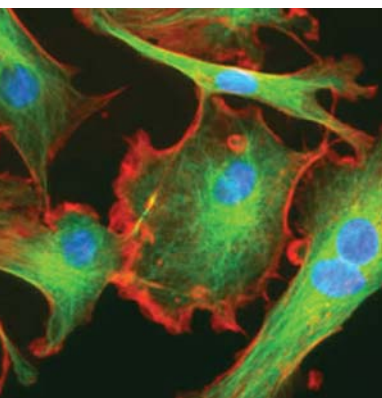
Применение Эслидина у больных сахарным диабетом типа 2

Питание, атерогенные гиперлипидемии и статины

Корректоры метаболизма – важное дополнение в профилактике послеоперационных нехирургических осложнений у больных отделений общей и сосудистой хирургии

Современные позиции β -адреноблокаторов в кардиологической практике с позиции медицины доказательств

Профилактический эффект нового антиоксиданта SkQ1 на аритмии при окислительном стрессе



БИОЛ®

бисопролол

Краски здорового сердца



- Обладает хорошей переносимостью и высокой кардиоселективностью^{1,2}
- Снижает частоту приступов стенокардии у 89-96% пациентов^{3,4}
- Принимается один раз в сутки⁵
- Эффективней атенолола и метопролола для лечения артериальной гипертонии^{6,7}



Рег. номер: ЛСР-001734/09

 **SANDOZ**

123317 Москва, Пресненская набережная
дом 8, строение 1, комплекс «Город столиц»
8-9 этаж, ЗАО «Сандоз»
тел.: (495) 660-75-09

Литература: 1. Hoffer D et al. Zur Monotherapie der Hypertonie mit einem lang wirksamen Betablocker. Therapiewoche 1988; 38: 391. 2. Smith C, Teitler M. Beta-blocker selectivity at cloned human beta1 and beta2 - adrenergic receptors. Cardiovasc Drugs Ther 1999; 13: 123. 3. Terol I et al. Bisoprolol in the treatment of chronic stable angina pectoris. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 16 (Suppl 3): 208. 4. Wagner G. Summary of short- and long-term studies with bisoprolol in coronary heart disease (CHD). J Cardiovasc Pharmacol 1986; 8 (Suppl.11): S160-S166. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Биол ЛСР-001734/09-100309. 6. Buhler FR, Berglund G, Anderson OK et al. Double-blind of the cardioselective b-blockers bisoprolol and atenolol in hypertension: the Bisoprolol International Multicenter Study (BIMS). J Cardiovasc Pharmacol 1986; 8 (suppl. 11): S122-30. 7. Haasis R, Bethge H. Exercise blood pressure and heart rate reduction 24 and 3 hours after drug intake in hypertensive patients following 4 weeks of treatment with bisoprolol and metoprolol: a randomized multicentre double-blind study (BISOMET). Eur Heart J 1987;8:103-113.

CardioСоматика
(КардиоСоматика)
№ 2, том 2, 2011

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете
Российской Федерации по печати.
Reg. номер: ПИ № ФС77-41500
от 4 августа 2010 г.

Авторы, присылающие статьи для публикаций,
должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов
и публичным авторским договором.
Информация на сайте www.hpmp.ru.

В статьях могут быть указаны коммерческие названия
лекарственных препаратов компаний-рекламодателей.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов,
которая может не совпадать с мнением редакции
журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов,
опубликованных в журнале, допускается только
с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2011 г.



Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83

E-mail: or@hpmp.ru

Медицинский директор:

Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научные редакторы:

А.В. Шухова (старший научный редактор),

М.Б. Капелович, Е.В. Наумова

Арт-директор:

Э.А. Шадзевский



Адрес: 115054, Москва,

Жуков проезд, стр. 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7(495) 926-2983

E-mail: media@con-med.ru

Электронная версия: www.con-med.ru

Директор:

Т.Л. Скоробогат

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

В.С. Егорова, Т.А. Романовская,

С.Ю. Шульгина

Работа с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-2983 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru

Общественная общероссийская организация

All-Russian Public Organization

«Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики»

«Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention»

CardioСоматика (КардиоСоматика)

Kardiosomatika (Cardiosomatics)

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Scientific-and-practical peer-reviewed medical journal

Главный редактор

Аронов Д.М. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Заместитель главного редактора

Бубнова М.Г. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Редакционная коллегия

Арутюнов Г.П. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Бузиашвили Ю.И. (Москва) – проф., д-р мед. наук,
акад. РАМН

Волкова Э.Г. (Челябинск) – д-р мед. наук, проф.

Дегтярева Е.А. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Довгалецкий П.Я. (Саратов) – д-р мед. наук, проф.

Иоселиани Д.Г. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Задниченко В.С. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Карпов Р.С. (Томск) – д-р мед. наук, проф.,

акад. РАМН

Лазебник Л.Б. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Мартынов А.И. (Москва) – д-р мед. наук, проф.,

акад. РАМН

Никитин Ю.П. (Новосибирск) – д-р мед. наук, проф.,

акад. РАМН

Руда М.Я. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Перепеч Н.Б. (Санкт-Петербург) – д-р мед. наук, проф.

Шальнова С.А. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Шестакова М.В. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Редакционный Совет

Болдуева С.А. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Бритов А.Н. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Волков В.С. (Тверь) – д-р мед. наук, проф.

Галевич А.С. (Казань) – д-р мед. наук, проф.

Гарганеева А.А. (Томск) – д-р мед. наук, проф.

Иванова Г.Е. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Закирова А.Н. (Уфа) – д-р мед. наук, проф.

Ефремушкин Г.Г. (Барнаул) – д-р мед. наук, проф.

Калинина А.М. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Кассирский Г.И. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Keenan J. (США) – проф.

Кухарчук В.В. (Москва) – д-р мед. наук, проф.,

член-корр. РАМН

Лямина Н.П. (Саратов) – д-р мед. наук, проф.

Маколкин В.И. (Москва) – д-р мед. наук, проф.,

чл.-кор. РАМН

Медведева И.В. (Тюмень) – д-р мед. наук, проф.,

член-корр. РАМН

Перова Н.В. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Репин А.Н. (Томск) – д-р мед. наук, проф.

Симонова Г.И. (Новосибирск) – д-р мед. наук, проф.

Соколов Е.И. (Москва) – д-р мед. наук,

проф., акад. РАМН

Сыркин А.Л. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Тепенбаум А. (Израиль) – проф.

Филиппенко Г.Н. (Курск) – д-р мед. наук, проф.

Чумакова Г.А. (Барнаул) – д-р мед. наук, проф.

Шлык С.В. (Ростов-на-Дону) – д-р мед. наук, проф.

Шульман В.А. (Красноярск) – д-р мед. наук, проф.

Editor-in-Chief

Prof. Aronov D.M., MD (Moscow)

Deputy Editor-in-Chief

Prof. Bubnova M.G., MD (Moscow)

Editorial Board

Prof. Arutyunov G.P., MD (Moscow)

Prof. Buziashvili Yu.I., MD, Academician
of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Prof. Volkova E.G., MD (Chelyabinsk)

Prof. Degtyareva E.A., MD (Moscow)

Prof. Dovgalevsky P.Ya., MD (Saratov)

Prof. Ioseliani D.G., MD (Moscow)

Prof. Zadionchenko V.S., MD (Moscow)

Prof. Karpov R.S., MD, Academician

of Russian Academy of Medical Sciences (Tomsk)

Prof. Lazebnik L.B., MD (Moscow)

Prof. Martynov A.I., MD, Academician

of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Prof. Nikitin Yu.P., MD, Academician

of Russian Academy of Medical Sciences (Novosibirsk)

Prof. Ruda M.Ya., MD (Moscow)

Prof. Perepech N.B., MD (Saint Petersburg)

Prof. Shalnova S.A., MD (Moscow)

Prof. Shestakova M.V., MD (Moscow)

Editorial Council

Prof. Bolduyeva S.A., MD (Moscow)

Prof. Britov A.N., MD (Moscow)

Prof. Volkov V.S., MD (Tver)

Prof. Galyavich A.S., MD (Kazan)

Prof. Garganeyeva A.A., MD (Tomsk)

Prof. Ivanova G.E., MD (Moscow)

Prof. Zakirova A.N., MD (Ufa)

Prof. Efremushkin G.G., MD (Barnaul)

Prof. Kalinina A.M., MD (Moscow)

Prof. Kassirsky G.I., MD (Moscow)

Prof. Keenan J. (USA)

Prof. Kukharchuk V.V., MD, Associate Member

of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Prof. Lyamina N.P., MD (Saratov)

Prof. Makolkin V.I., MD, Associate Member

of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Prof. Medvedeva I.V., MD, Associate Member

of Russian Academy of Medical Sciences (Tyumen)

Prof. Perova N.V., MD (Moscow)

Prof. Repin A.N., MD (Tomsk)

Prof. Simonova G.I., MD (Novosibirsk)

Prof. Sokolov E.I., MD, Academician

of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Prof. Syrkin A.L., MD (Moscow)

Prof. Tenenbaum A. (Israel)

Prof. Filippenko G.N., MD (Kursk)

Prof. Chumakova G.A., MD (Barnaul)

Prof. Shlyk S.V., MD (Rostov-on-Don)

Prof. Shulman V.A., MD (Krasnoyarsk)

Содержание

КАРДИОСОМАТИКА (CARDIOSOMATIKA)

Новый подход к лечению кардиальных нарушений у пациентов с вторичной легочной гипертензией А.А.Котляров, С.А.Суроткина, Н.М.Селезнева, Е.Н.Ефремова A new approach to treatment of cardiac disorders in patients with secondary pulmonary hypertension A.A.Kotlyarov, S.A.Surotkina, N.M.Selezneva, E.V.Efremova	5
Почечная дисфункция в прогнозировании риска сердечно-сосудистой смерти и инфаркта миокарда у больных с острым коронарным синдромом без подъемов сегмента ST (по результатам годового наблюдения) Ю.А.Вялкина, С.В.Шалаев Renal dysfunction in predicting the risk of cardiovascular death and myocardial infarction in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation (based on annual observation) Y.A.Vyalkina, S.V.Shalaev	11
Некардиальные боли в грудной клетке: взгляд гастроэнтеролога и терапевта И.В.Маев, Г.Л.Юренив Non-cardiac chest pain: a view of gastroenterologist and therapists I.V.Maev, G.L.Yurenev	14
Сравнительный анализ применения кораксана и верапамила у больных ХОБЛ Т.Ш.Бетанели, С.П.Кривова Analysis of the use of coraxan versus verapamil in patients with chronic obstructive pulmonary disease T.S.Betaneli, S.P.Krivova	19
Атеросклероз и сахарный диабет типа 2: механизмы и управление Т.Ю.Демидова Atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus: mechanisms and control T.Yu.Demidova	22
Хроническое легочное сердце: классификация, клиника, диагностика, лечение. Часть II О.В.Полякова, Г.Г.Арабидзе Chronic pulmonary heart: classification, clinic, diagnostics, treatment. Part 2 O.V.Polyakova, G.G.Arabidze	31
ТРАНСЛЮМИНАЛЬНАЯ АНГИОПЛАСТИКА (TRANSLUMINAL ANGIOPLASTY) Реваскуляризация миокарда при стабильной коронарной болезни сердца: показания, реабилитация и лекарственная терапия согласно современным рекомендациям М.Г.Бубнова, Д.М.Аронов Myocardial revascularization for stable coronary heart disease: indications, rehabilitation, and drug therapy according to the current recommendations M.G.Bubnova, D.M.Aronov	35
Профилактика первичного инсульта: эффективность β -блокаторов О.Д.Остроумова, М.Л.Максимов Primary stroke prevention: efficacy of β -blockers O.D.Ostroumova, M.L.Maksimov	43
Уроки первичной профилактики на примере использования розувастатина Д.М.Аронов Lessons of primary prevention using rosuvastatin as an example D.M.Aronov	48
Проблемы вторичной профилактики ишемической болезни сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда А.А.Гарганеева, С.А.Округин, Е.В.Ефимова Problems of secondary prevention of coronary heart disease in patients after myocardial infarction A.A.Garganeeva, S.A.Okrugin, E.V.Efimova	55
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ (DRUG THERAPY) Возможности персонализации фармакотерапии у больных кардиологического профиля Н.Г.Филиппенко, С.В.Поветкин, Г.С.Маль, А.А.Корнилов, Т.М.Григорьева Opportunities of pharmacotherapy optimization in patients with cardiovascular disorders N.G.Filippenko, S.V.Povetkin, G.S.Mal, A.A.Kornilov, T.M.Grigoryeva	58
Возможности терапии астенических состояний при сердечно-сосудистой патологии (результаты клинического исследования ЭТАЛОН) А.В.Андрющенко, А.Б.Смулевич, А.Л.Сыркин, Д.А.Бескова, Д.В.Романов, Ф.Ю.Копылов, М.А.Арипов Possibilities in therapy for asthenic states in cardiovascular disease (results of the ETALON clinical trial) A.V.Andryushchenko, A.B.Smulevich, A.L.Syrkin, D.A.Beskova, D.V.Romanov, F.Yu.Kopylov, M.A.Aripov	62
Левитра: многогранность действия, перспективы применения А.Л.Вёрткин, Л.Ю.Моргунов, Е.И.Звягинцева Levitra: many-sidedness of action, prospects for use A.L.Vertkin, L.Yu.Morgunov, E.I. Zvyagintseva	70
Применение Эслидина у больных сахарным диабетом типа 2 М.В.Журавлева Use of Escludin in patients with type 2 diabetes mellitus M.V.Zhuravleva	75
Питание, атерогенные гиперлипидемии и статины М.Г.Бубнова Diet, atherogenic hyperlipidemia and statins M.G.Bubnova	81
Корректоры метаболизма – важное дополнение в профилактике послеоперационных нехирургических осложнений у больных отделений общей и сосудистой хирургии А.Л.Вёрткин, Н.О.Ховасова, Т.Г.Литвин Metabolic modifiers are an important adjunct to the prevention of postoperative nonsurgical complications in general and vascular surgery unit patients A.L.Vertkin, N.O.Khvasova, T.G.Litvin	90
Современные позиции β -адреноблокаторов в кардиологической практике с позиции медицины доказательств М.Г.Бубнова, Е.А.Поддубская Current position of beta-blockers in cardiology practice from the standpoint of medical evidence M.G.Bubnova, E.A.Poddubskaya	99
Профилактический эффект нового антиоксиданта SkQ1 на аритмии при окислительном стрессе В.Л.Лакомкин, В.И.Капелько Prophylactic effect of new antioxidant SkQ1 on arrhythmias at oxidative stress V.L.Lakomkin, V.I.Kapelko	105
ИНФОРМАЦИЯ (INFORMATION) Правила предоставления рукописей к публикации в журнале «Кардиосоматика» (Кардиосоматика) Rules for the granting of manuscripts for publication in the journal «Cardiosomatika»	110

Новый подход к лечению кардиальных нарушений у пациентов с вторичной легочной гипертензией

А.А.Котляров, С.А.Суроткина, Н.М.Селезнева, Е.Н.Ефремова

Кафедра госпитальной терапии медицинского института ГОУ ВПО МГУ им. Н.П.Огарева, Саранск

Резюме. Целью работы явилась оценка целесообразности терапии верапамилом и небивололом в комбинации с антиоксидантом этилметилгидроксипиридина сукцинатом при нарушениях функции сердца на фоне легочной гипертензии. В исследование были включены 50 пациентов в возрасте 40–84 лет с вторичной легочной гипертензией, развившейся на фоне хронической бронхолегочной патологии. Пациенты были разделены на 4 группы. Больные 1-й группы (n=15) наряду с базисной терапией бронхолегочной патологии получали верапамил 120–240 мг/сут в течение 10 дней, 2-й (n=15) – верапамил 120–240 мг/сут и мексикор внутривенно по 300 мг/сут в течение 10 дней, пациенты 3-й (n=10) наряду с базисной терапией – небиволол в дозе 2,5–5 мг/сут в течение 10 дней, 4-й (n=10) – небиволол в дозе 2,5–5 мг/сут и мексикор внутривенно по 300 мг/сут в течение 10 дней. Всем пациентам проводилось ежедневное измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений; в день поступления и на 10-й день лечения проведение теста с 6-минутной ходьбой, спирографии, холтеровского мониторирования электрокардиограммы, эхокардиографии, электрокардиографии. При анализе полученных результатов установлено, что включение мексикора в схему лечения больных с хроническим легочным сердцем улучшает терапевтический эффект верапамила и небиволола в отношении показателей, характеризующих функцию сердечно-сосудистой системы, кроме того, на фоне терапии небивололом и в комбинации с мексикором происходит уменьшение степени бронхиальной обструкции.

Ключевые слова: легочная гипертензия, хроническое легочное сердце, нарушения ритма сердца, функция внешнего дыхания, артериальное давление, мексикор, верапамил, небиволол.

A new approach to treatment of cardiac disorders in patients with secondary pulmonary hypertension

A.A.Kotlyarov, S.A.Surotkina, N.M.Selezneva, E.V.Efremova

Department of Hospital Therapy, Medical Institute, State Educational Institution of Higher Professional Educational Institution The Mordovia State University named after N.P.Ogarev, Saransk

Summary. The aim of this work was to estimate verapamil and nebivolol in combination with antioxidant ethylmethylhydroxypyridine succinate for therapy of cardiac function disorders against the background of pulmonary hypertension. The study included 50 patients aged 40–84 years with secondary pulmonary hypertension developed against the background of chronic bronchopulmonary diseases. Patients were divided into 4 groups. The Patients of group 1 (n=15) in addition to basic therapy of bronchopulmonary diseases received verapamil, 120–240 mg/day for 10 days; the patients of group 2 (n=15) received verapamil 120–240 mg/day and mexicor 300 mg/day for 10 days intravenously; the patients of group 3 (n=10) in addition to basic therapy received nebivolol 2,5–5 mg/day for 10 days; the patients group 4 (n=10) – nebivolol 2,5–5 mg/day and mexicor 300 mg/day for 10 days intravenously. All the patients underwent: daily measurement of arterial blood pressure and heart rate; 6-minute walk test on the day of admission and on day 10 of treatment, spirometry, Holter monitoring ECG, echocardiography, electrocardiography. Analysis of the results revealed that the inclusion mexicor in the scheme of treatment of patients with CPN improves the therapeutic effect of verapamil and nebivolol on the function of the cardiovascular system. In addition, the treatment with nebivolol and its combination with mexicor lead to the decrease in a degree of bronchial obstruction.

Key words: pulmonary hypertension, chronic pulmonary heart, cardiac arrhythmias, respiratory function, blood pressure, mexicor, verapamil, nebivolol.

Сведения об авторах

Котляров Андрей Александрович – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии медицинского института ГОУ ВПО МГУ им. Н.П.Огарева

Суроткина Светлана Анатольевна – аспирант каф. госпитальной терапии очной формы обучения. E-mail: svetasuretkina@yandex.ru

Селезнева Наталья Михайловна – канд. мед. наук доц. каф. госпитальной терапии медицинского института ГОУ ВПО МГУ им. Н.П.Огарева

Ефремова Елена Николаевна – аспирант каф. госпитальной терапии очной формы обучения

Легочная гипертензия (ЛГ) и вызванные ею нарушения функции правого сердца занимают первое место среди осложнений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). По данным

Всемирной организации здравоохранения, при этой патологии в 50–75% случаев развивается хроническое легочное сердце (ХЛС). До 40% всей летальности при хронической сердечной недостаточности и око-

Таблица 1. Краткая характеристика групп пациентов

Группа	Возраст, лет	Длительность ХЛС, лет	Проводимая терапия
1-я (n=15)	63±3,1	5±1,4	Базисная терапия бронхолегочной патологии + верапамил (120–240 мг/сут)
2-я (n=15)	66±2,9	5±1,8	Базисная терапия + верапамил (120–240 мг/сут) + мексикор внутривенно 300 мг/сут
3-я (n=10)	63±2,8	5±1,3	Базисная терапия + небиволол (2,5–5 мг/сут)
4-я (n=10)	62±1,3	5±1,2	Базисная терапия + небиволол 2,5–5 мг/сут + мексикор внутривенно 300 мг/сут

ло 50% летальности при ХОБЛ приходится на ХЛС. У лиц старше 50 лет ХЛС является наиболее частой патологией сердца (после ишемической болезни сердца – ИБС и артериальной гипертензией – АГ) и составляет 1/4 всех сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2]. Вторичная ЛГ при ХОБЛ прогрессирует годами, ее тяжесть коррелирует со степенью обструкции бронхов и нарушением легочного газообмена. К сожалению, на протяжении многих десятилетий в лечении больных ХЛС наблюдается крайне медленный прогресс и смертность больных остается высокой. При наличии развернутой клинической картины ХЛС двухлетняя выживаемость составляет 45% и продолжительность жизни больных в среднем колеблется от 1,3 до 3,8 года [3].

Антагонисты кальциевых каналов, в частности верапамил, являются традиционными в терапии больных с вторичной ЛГ. Показано, что антагонисты кальция способствуют не только снижению тонуса сосудов малого круга кровообращения, но и расслаблению гладкой мускулатуры бронхов, уменьшают агрегацию тромбоцитов и повышают устойчивость миокарда к гипоксии. Тем не менее в 30–40% случаев такое лечение оказывается неэффективным, что нередко указывает на наличие необратимых органических изменений сосудистого русла. В настоящее время у больных с ХОБЛ с признаками ХЛС широко стали использоваться лекарственные средства из группы высокоселективных β_1 -адреноблокаторов, в частности небиволол, который практически не оказывает влияния на тонус бронхов [4].

С целью улучшения эффективности лечения сердечно-сосудистой патологии в последние десятилетия разрабатываются фармакологические средства, блокирующие основные патогенетические звенья и обеспечивающие цитопротекторное действие за счет уменьшения нарушений энергообеспечения клеток, защиты мембраны и ферментов, увеличения толерантности к гипоксии и другим повреждающим факторам. Главным патогенетическим фактором развития ХЛС у больных с хронической бронхолегочной патологией является наличие гипоксии и гиперкапнии и как следствие – нарушение метаболизма кардиомиоцитов [5–7]. Поэтому представляется патогенетически обоснованным использование у таких больных средств, способных повышать эффективность утилизации миокардом кислорода, оптимизировать энергообменные процессы и восстанавливать функциональную активность клеток [8–10]. Особый интерес представляет новый отечественный кардиоцитопротектор 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат (мексикор).

Цель исследования: оценить целесообразность терапии верапамилем и небивололом в комбинации с антиоксидантом этилметилгидроксипиридина сукцинатом при нарушениях функции сердца на фоне ЛГ.

Задачи исследования

1. Оценить влияние верапамила и комбинации верапамила с мексикором на параметры гемодинамики, течение аритмий и функцию внешнего дыхания (ФВД).
2. Оценить влияние небиволола и комбинации небиволола с мексикором на параметры гемодинамики, течение аритмий и ФВД.

Методы исследования

В исследование были включены 50 больных с верифицированным ХЛС на стадиях компенсации и субкомпенсации, развившимся на фоне ЛГ при ХОБЛ. Возраст больных составил от 40 до 84 лет.

Для уменьшения выраженности ЛГ и сопутствующих кардиальных нарушений больным назначали верапамил либо небиволол. Методом случайной выборки пациенты были разделены на 4 группы. Больным 1-й группы (n=15) наряду с проводимой в стационаре базисной терапией бронхолегочной патологии, включавшей в себя ингаляционные бронхолитики, метилксантины, отхаркивающие средства, системные, пероральные и ингаляционные гормональные препараты, диуретики и антибактериальные средства, назначали верапамил в дозе 120–240 мг/сут в течение 10 дней. Пациентам 2-й группы (n=15) назначали верапамил в дозе 120–240 мг/сут и мексикор внутривенно капельно по 300 мг/сут в течение 10 дней дополнительно к базисной терапии. Пациенты 3-й группы (n=10) получали небиволол в дозе 2,5–5 мг/сут дополнительно к базисной терапии в течение 10 дней. Больным 4-й группы (n=10) назначали небиволол 2,5–5 мг/сут и мексикор внутривенно капельно 300 мг/сут в течение 10 дней (табл. 1).

Все больные с сопутствующими ИБС и АГ в стационаре получали нитраты (нитросорбид 30 мг, эринит 6 мг/сут), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) (эналаприл 5–20 мг, листрил 2,5–10 мг/сут), гипотиазид 12,5–25 мг/сут, кордин-ретард 40–80 мг/сут.

Сравнивались результаты лечения в 1 и 2, 3 и 4-й группах пациентов. Учитывали изменение абсолютных значений анализируемых показателей и, кроме того, динамику этих же параметров, выраженную в процентах от исходных значений. В ходе исследования ежедневно определяли артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) в покое. При поступлении в стационар и на 10-й день лечения проводили:

- 1) тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ);
- 2) спирографию [определяли жизненную емкость легких – ЖЕЛ, форсированную ЖЕЛ – ФЖЕЛ, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁, индекс Тиффно, максимальные объемные скорости – МОС потоков на трех фиксированных уровнях ФЖЕЛ – 25, 50 и 75% (МОС 25, 50, 75%)];

Таблица 2. Динамика САД, ДАД, ЧСС, на фоне терапии

Показатель	До лечения	Через 10 дней	До лечения	Через 10 дней
	1-я группа		2-я группа	
САД, мм рт. ст.	143,7±6,28	124,7±3,29*	144,5±5,14	119,7±2,28*
ДАД, мм рт. ст.	89,3±3,71	79,3±1,88*	89±3,2	74±2,03*
ЧСС, уд/мин	91,1±1,98	81,1±0,97*	89,3±2,5	73,2±2,46*

Примечание. *Здесь и далее в табл. 3–11: достоверность различий в сравнении с исходными при $p < 0,05$.

- 3) холтеровское мониторирование – электрокардиограммы – ЭКГ (ХМ ЭКГ);
- 4) эхокардиографию – ЭхоКГ (оценивали размеры правого желудочка – ПЖ, давление в легочной артерии – Рра, конечный диастолический – КДР и конечный систолический КСР размеры левого желудочка – ЛЖ, фракцию выброса – ФВ ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки – МЖП, задней стенки ЛЖ – ЗСЛЖ);
- 5) ЭКГ на месте [оценивалась длительность интервалов $Q-T$, $Q-T$, скорректированных по ЧСС ($Q-T_c$), дисперсия QT ($\Delta Q-T$), дисперсия $Q-T$, скорректированная по ЧСС ($\Delta Q-T_c$)].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием параметрического t -критерия Стьюдента при 5% уровне значимости.

На проведение исследования получено разрешение локального этического комитета и индивидуальное согласие каждого включенного в исследование пациента.

Результаты исследования

В 1-й группе 11 (73%) мужчин и 4 (27%) женщины, средний возраст пациентов $63 \pm 3,1$ года, давность бронхолегочной патологии в среднем составила 21 ± 4 года. Стаж курения больных – $41 \pm 6,2$ года. Во 2-й группе 11 (73%) мужчин и 4 (27%) женщины, средний возраст – $66 \pm 2,9$ года, давность заболеваний, приведших к формированию ХЛС, – $18 \pm 2,5$ года. Стаж курения больных – $46 \pm 3,9$ года. В 3-й группе 9 (90%) мужчин и 1 (10%) женщина, средний возраст – $63 \pm 2,8$ года, давность бронхолегочной патологии – $17 \pm 3,4$ года. Стаж курения – $27 \pm 9,3$ года. В 4-й группе 6 (60%) мужчин и 4 (40%) женщины, средний возраст – 62 ± 10 лет, давность заболеваний – 18 ± 10 лет. Стаж курения – $30 \pm 6,2$ года. Во всех группах давность развития ХЛС в среднем составила 5 лет.

В 1-й группе наряду с основным заболеванием у всех (100%) пациентов выявлена сопутствующая сердечно-сосудистая патология. У 12 (80%) пациентов – ИБС в форме стенокардии напряжения (СН) II–III функционального класса (ФК), постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) и атеросклеротического кардиосклероза; у 13 (86,7%) – АГ 2–3-й степени II–III стадии, риск II–IV, из них у 9 пациентов она сочеталась с ИБС.

Во 2-й группе у 10 (66,7%) пациентов диагностирована ИБС в виде СН II–III ФК, ишемической кардиомиопатии (ИКМП); у 11 (73,3%) – АГ 2–3-й степени I–III стадии риска III–IV, причем у 9 из них она сочеталась с ИБС.

У 10 (100%) пациентов 3-й группы имелась ИБС в виде СН II–III ФК, ИКМП и ПИКС; у 9 (90%) больных – АГ 3-й степени, риск IV, причем у всех в сочетании с ИБС.

В 4-й группе у 8 (80%) пациентов диагностирована ИБС в виде СН II–III ФК, ИКМП и ПИКС, у всех в сочетании с АГ 3-й степени, III стадии, риск III–IV.

У больных всех групп при поступлении в стационар в ходе 24-часового ЭКГ-мониторирования были зарегистрированы разнообразные по локализации и характеру нарушения (100%).

У пациентов 1-й группы при поступлении средний уровень систолического АД (САД) составил $143,7 \pm 6,28$ мм рт. ст., далее на фоне ежедневного приема верапамила достоверно снизился с 5-х суток пребывания в стационаре и составил к 10-му дню лечения $124,7 \pm 3,29$ мм рт. ст. Средний уровень диастолического АД (ДАД) при поступлении – $89,3 \pm 3,71$ мм рт. ст., с 5-х суток наблюдалось достоверное его снижение. ЧСС достоверно снижалась с 6-х суток лечения, к 10-му дню ЧСС снизилась на 11% по сравнению с исходным (табл. 2). При выполнении ТШХ пройденное расстояние увеличилось с $268 \pm 24,7$ до 284 ± 26 м.

Во 2-й группе пациентов на момент поступления средний уровень САД составил $144,5 \pm 5,14$ мм рт. ст., ДАД – $89 \pm 3,2$ мм рт. ст., на фоне дополнительного назначения мексикора в схему лечения наблюдалось достоверное снижение уровня САД и ДАД уже с 3-х суток пребывания в стационаре: САД снизилось до $119,7 \pm 2,28$ мм рт. ст., ДАД снизилось до $74 \pm 2,03$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). ЧСС снизилась с $89,3 \pm 2,5$ до $73,2 \pm 2,46$ уд/мин, при этом достоверное снижение показателя наблюдалось уже со 2-х суток лечения (см. табл. 2). По результатам ТШХ выявлено достоверное увеличение пройденного расстояния со $192 \pm 17,5$ до $242 \pm 18,3$ мм рт. ст.

По данным ЭхоКГ у пациентов 1-й группы на фоне терапии достоверных изменений анализируемых показателей не выявлено (табл. 3).

У пациентов 2-й группы наблюдалось уменьшение Рра с $33,4 \pm 1,29$ до $27,3 \pm 1,1$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Кроме того, выявлено увеличение ФВ ЛЖ с $60,5 \pm 2,57$ до $67,3 \pm 2,74\%$ (см. табл. 3).

По данным ХМ ЭКГ у пациентов 1-й группы при поступлении выявлены следующие нарушения ритма сердца: у 15 (100%) – нарушение ритма сердца по типу наджелудочковой (НЖЭС) и желудочковой экстрасистолии (ЖЭС); у 7 (46,7%) – эпизоды наджелудочковой тахикардии (НЖТ), у 1 – эпизоды желудочковой тахикардии (ЖТ). На фоне лечения наблюдалось недостоверное снижение минимальной ЧСС с $56,6 \pm 2,9$ до $54,1 \pm 2,7$ уд/мин, максимальной ЧСС со $122,6 \pm 6$ до $121,4 \pm 6,4$ уд/мин, средней ЧСС с $84,9 \pm 3,5$ до $84,1 \pm 3,3$ уд/мин. К 10-му дню лечения у больных данной группы количество анализируемых нарушений ритма достоверно не изменилось (табл. 4).

Во 2-й группе у всех пациентов при 1-м обследовании выявлены нарушения ритма сердца по типу НЖЭС и ЖЭС, у 8 (53,3%) – зафиксированы эпизоды НЖТ. На фоне терапии с использованием мексикора (300 мг/сут) выявлено снижение максимальной ЧСС со $134,9 \pm 7,2$ до $115,2 \pm 5,1$ уд/мин ($p < 0,05$), средней – с $93,5 \pm 5,1$ до 79 ± 3 уд/мин ($p < 0,05$), минимальная ЧСС

Таблица 3. Изменение показателей внутрисердечной гемодинамики на фоне лечения

Показатель	До лечения	Через 10 дней	До лечения	Через 10 дней
	1-я группа		2-я группа	
ПЖ, см	3,22±0,13	3,19±0,14	3,26±0,12	3,01±0,09
Рра, мм рт. ст.	35±3,19	33±3,24	33,4±1,29	27,3±1,1*
КДР ЛЖ, см	5,04±0,13	5,06±0,11	5,2±0,11	4,9±0,12
КСР ЛЖ, см	3,3±0,15	3,4±0,15	3,3±0,19	3,1±0,19
ФВ, %	61±2,07	62,8±2,15	60,5±2,57	67,3±2,74
МЖП, см	1,18±0,06	1,21±0,06	1,12±0,04	1,1±0,04
ЗСЛЖ, см	1,1±0,05	1,16±0,04	1,03±0,04	1,01±0,03

Таблица 4. Результаты 24-часового ХМ ЭКГ на фоне лечения

Показатель	До лечения	Через 10 дней	До лечения	Через 10 дней
	1-я группа		2-я группа	
ЧСС макс., уд/мин	122,6±6	121,4±6,4	134,9±7,2	115,2±5,1*
ЧСС мин., уд/мин	56,6±2,9	54,1±2,7	60,5±4,1	50,7±2,4*
ЧСС ср., уд/мин	84,9±3,5	84,1±3,3	93,5±5,1	79±3*
Количество НЖЭС	1984,2±1116,6	561,9±270,5	1368,4±553,9	661,7±523,4
Парные НЖЭС	19±12,5	16±9,3	52,4±28,4	4,1±1,9
Количество ЖЭС	161,1±48,3	121,8±41,1	696,4±577	179,5±140,4
Парные ЖЭС	4,25±2,2	2,5±0,6	2±0,47	0,25±0,29
Количество эпизодов НЖТ	33,3±14,8	15,7±10,3	69,3±47,4	13,3±11
Количество эпизодов ЖТ	6	2	0	0

Таблица 5. Динамика показателей ФВД на фоне терапии

Показатель	До лечения	Через 10 дней	До лечения	Через 10 дней
	1-я группа		2-я группа	
ЖЕЛ, л	51±3,8	57±4,5	60±5,2	71±6,45
ФЖЕЛ, л/с	35±5	37±5,7	42±5,8	47±6,7
ОФВ ₁	35±5,1	39±5,7	44±7,63	49±8,13
Индекс Тиффно, %	66±7,6	67±7,9	67±6,85	70±7,07
МОС 25%, л/с	43±7,6	58±7,6	45±6,66	53±9,29
МОС 50%, л/с	24±4,0	29±3,8	36±8,36	40±8,11
МОС 75%, л/с	21±3,4	25±3,7	30±4,23	36±5,17

снизились с 60,5±4,1 до 50,7±2,4 уд/мин ($p<0,05$). Количество наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма уменьшилось недостоверно (см. табл. 4).

По данным спирографии пациентов 1 и 2-й групп показатели ФВД изменились недостоверно (табл. 5).

У пациентов 1-й группы не выявлено достоверного изменения показателей, характеризующих продолжительность электрической систолы желудочков по результатам ЭКГ-обследования (табл. 6).

Во 2-й группе ($n=15$) на фоне дополнительного приема мексикора уменьшилась величина $\Delta Q-T_c$ с 0,104±0,016 до 0,074±0,008 с ($p<0,05$) (см. табл. 6).

В 3-й группе уровень САД при поступлении – 146±7,06 мм рт. ст., на фоне приема небиволола достоверное снижение выявлено с 5-х суток, к 10-му дню лечения среднее значение составило 119±3,22 мм рт. ст. Уровень ДАД при поступлении – 94,5±4,74 мм рт. ст., с 3-х суток наблюдалось его достоверное снижение. ЧСС снизилась с 90,1±6,6 до 69,8±3,20 в 1 мин ($p<0,05$), достоверное снижение наблюдалось с 7-х суток лечения (табл. 7). Расстояние, пройденное в ТШХ, увеличилось недостоверно, с 268±29,9 до 326±31,6 мм рт. ст.

У пациентов 4-й группы на фоне терапии небивололом и мексикором САД снизилось с 137,3±4,03 до 123±4,17 мм рт. ст. ($p<0,05$), при этом достоверное

снижение наблюдалось уже с 3-го дня исследования. ДАД снизилось с 94±3,91 до 76,4±3,5 мм рт. ст. ($p<0,05$), достоверное снижение выявлено со 2-го дня лечения. ЧСС уменьшилась с 83,6±3,68 до 65,9±2,19 в 1 мин, достоверное снижение зафиксировано с 4-го дня лечения (см. табл. 7). В ТШХ пациенты исходно проходили 219±15,2 мм рт. ст., к 10-му дню лечения выявлено достоверное увеличение пройденного расстояния до 274±20,5 мм рт. ст.

На фоне терапии небивололом давление в легочной артерии снизилось с 32,2±1,46 до 30±2,04 ($p>0,05$) (табл. 8).

При комбинированной терапии небивололом и мексикором размер ПЖ и давление в легочной артерии уменьшились недостоверно, КДР ЛЖ сократился с 5,2±0,12 до 4,9±0,11 см ($p<0,05$), ФВ ЛЖ увеличилась на 7% (см. табл. 8).

В 3-й группе у всех пациентов на момент поступления наблюдались нарушения ритма сердца по типу НЖЭС и ЖЭС, у 6 (60%) – эпизоды НЖТ, у 1 – эпизоды ПЖТ. На фоне лечения наблюдалось снижение минимальной ЧСС с 54,8±3,3 до 45,9±2,4 уд/мин ($p<0,05$), максимальной ЧСС со 141,6±13,3 до 106,9±8,3 уд/мин ($p<0,05$). На фоне лечения выявлено недостоверное снижение НЖЭС и ЖЭС, количества пароксизмов

Таблица 6. Динамика $Q-T$, $Q-T_c$, $\Delta Q-T$, $\Delta Q-T_c$ на фоне терапии

Показатель, с	До лечения	Через 10 дней	До лечения	Через 10 дней
	1-я группа		2-я группа	
QT	0,391±0,021	0,370±0,014	0,356±0,01	0,346±0,006
QT_c	0,449±0,023	0,424±0,011	0,417±0,011	0,412±0,006
ΔQT	0,091±0,036	0,058±0,013	0,085±0,014	0,06±0,007
ΔQT_c	0,105±0,041	0,066±0,014	0,104±0,016	0,074±0,008*

Таблица 7. Динамика САД и ДАД на фоне терапии

Показатель	До лечения	Через 10 дней	До лечения	Через 10 дней
	3-я группа		4-я группа	
САД мм рт. ст.	146±7,06	119±3,22*	137,3±4,03	123±4,17*
ДАД мм рт. ст.	94,5±4,74	77±1,61*	94±3,91	76±3,5*
ЧСС, уд/мин	90,1±6,6	69,8±3,2*	83,6±3,68	65,9±2,19*

Таблица 8. Изменение параметров ЭхоКГ на фоне лечения

Показатель	До лечения	Через 10 дней	До лечения	Через 10 дней
	3-я группа		4-я группа	
ПЖ, см	3,26±0,11	3,27±0,16	3,02±0,09	2,81±0,12
Рра, мм рт. ст.	32,2±1,46	30±2,04	34,9±2,41	30,3±2,88
КДР ЛЖ, см	6,03±0,34	6,01±0,31	5,2±0,12	4,9±0,11*
КСР ЛЖ, см	4,5±0,36	4,4±0,31	3,6±0,18	3,2±0,17
ФВ, %	45,5±3,44	48,9±3,54	55,6±3,85	62,5±3,32
МЖП, см	1,27±0,09	1,22±0,09	1,38±0,11	1,29±0,11
ЗСЛЖ, см	1,13±0,06	1,07±0,07	1,29±0,12	1,17±0,11

Таблица 9. Результаты 24-часового ХМ ЭКГ на фоне лечения

Показатель	До лечения	Через 10 дней	До лечения	Через 10 дней
	3-я группа		4-я группа	
ЧСС макс., уд/мин	141,6±13,3	106,9±8,3*	117,2±4,7	98,7±5,4*
ЧСС мин., уд/мин	45,9±2,4	54,8±3,3*	53,4±3,5	45,9±1,2*
ЧСС ср., уд/мин	78,9±3,8	71,5±4,8	76,7±3,8	63,2±3,6*
Количество НЖЭС	281,6±110,1	63,6±23,1	684,4±408,1	299,4±163,3
Парные НЖЭС	9,8±5,2	2,6±1,9	35±28,8	9,4±7,1
Количество ЖЭС	1815,7±1045	1804,8±1688,3	173,7±123,7	35,4±11,4
Парные ЖЭС	7,25±2,5	1,25±1,1	0,7±0,3	0,1±0,1
Количество эпизодов НЖТ	29,3±29,9	1,5±0,6	3,71±1,02	0,57±0,62
Количество эпизодов ЖТ	0,6±0,6	0,2±0,2	0	0

НЖТ. Парные ЖЭС исходно зафиксированы у 4 больных, на фоне лечения у 2 они полностью исчезли (табл. 9).

В 4-й группе у 10 (100%) пациентов наблюдались нарушения ритма сердца по типу НЖЭС и ЖЭС, у 1 (10%) – НЖЭС, у 7 (70%) – зарегистрированы эпизоды НЖТ. На фоне приема небиволола и мексикора выявлено достоверное снижение максимальной ЧСС со 117,2±4,7 до 98,7±5,4 уд/мин, минимальной ЧСС – с 53,4±3,5 до 45,9±1,2 уд/мин, средней – с 76,7±3,8 до 63,2±3,6 уд/мин. Не установлено достоверного снижения количества НЖЭС и ЖЭС. Наблюдалось исчезновение пароксизмов НЖТ у 6 пациентов из 7, у 1 – их количество сократилось на 50% (см. табл. 9).

У пациентов 3 и 4-й групп наряду с недостоверным улучшением большинства рассматриваемых показателей ФВД выявлено увеличение индекса Тиффно, свидетельствующее об уменьшении степени бронхиальной обструкции (табл. 10).

Значения показателей, отражающих продолжительность электрической систолы желудочков у па-

циентов 3 и 4-й групп на фоне лечения, изменялись недостоверно (табл. 11).

Обсуждение

Применение таких кардиотропных препаратов, как пульсурежающие антагонисты кальция и селективные β_1 -адреноблокаторы у больных с ХОБЛ необходимо для коррекции осложнений ХЛС. Вместе с тем активация перекисного окисления липидов является одним из ведущих патогенетических факторов прогрессирования бронхолегочной и сердечно-сосудистой патологии. Поэтому включение антиоксидантов в схему лечения больных с ХЛС считается обоснованным. Результаты проведенного исследования подтверждают необходимость такой терапии.

Согласно полученным результатам на фоне терапии верапамилом в дозе 120–240 мг/сут происходит снижение только САД, ДАД и ЧСС, другие анализируемые показатели изменялись недостоверно. При использовании верапамила в комбинации с мексикором отмечается более быстрое и эффективное сни-

Таблица 10. Динамика показателей ФВД на фоне терапии

Показатель	До лечения	Через 10 дней	До лечения	Через 10 дней
	3-я группа		4-я группа	
	ЖЕЛ, л	74±6,8	76±5,7	58±5,06
ФЖЕЛ, л/с	55±6	73±13,2	41±5,02	51±4,32
ОФВ ₁	62±7,9	82±11,6	48±5,79	52±5,28
Индекс Тиффно, %	84±5,8	104±10,4*	71±6,81	89±5,35*
МОС 25%, л/с	96±15,5	121±16,8	63±10,41	78±11,89
МОС 50%, л/с	62±10,7	76±8,3	32±3,48	42±5,86
МОС 75%, л/с	53±10,5	65±11,1	45±4,75	52±4,69

Таблица 11. Динамика Q-T, Q-T_c, ΔQ-T, ΔQ-T_c на фоне терапии

Показатель, с	До лечения	Через 10 дней	До лечения	Через 10 дней
	3-я группа		4-я группа	
	QT	0,403±0,01	0,401±0,02	0,418±0,013
QT _c	0,412±0,012	0,410±0,011	0,446±0,019	0,412±0,034
ΔQT	0,075±0,01	0,072±0,011	0,048±0,007	0,035±0,007
ΔQT _c	0,085±0,011	0,083±0,01	0,052±0,009	0,037±0,008

жение уровня САД, ДАД, ЧСС, кроме того, снижается давление в легочной артерии, улучшается переносимость физической нагрузки и уменьшается дисперсия ΔQT_c , что, возможно, отражает уменьшение электрической нестабильности миокарда желудочков.

Применение небиволола в дозе 2,5–5 мг/сут в комбинации с базисной терапией сопровождается снижением САД, ДАД, ЧСС, увеличением индекса Тиффно. На фоне комбинации небиволола в дозе 2,5–5 мг/сут и мексикора 300 мг/сут отмечается более выраженное снижение САД, ДАД, ЧСС, улучшение параметров ЛЖ в виде уменьшения КДР и недостоверного увеличения ФВ, улучшается переносимость физической нагрузки. Улучшение ФВД проявляется увеличением индекса Тиффно.

Выводы

1. Включение мексикора в схему лечения больных с ХЛС улучшает терапевтический эффект верапамила в отношении показателей, характеризующих функцию сердечно-сосудистой системы.
2. Комбинированная терапия мексикором и небивололом предпочтительнее терапии одним β-адреноблокатором, так как помимо нормализации АД и ЧСС уменьшается КДР ЛЖ. Крайне важно, что на фоне лечения небивололом происходит уменьшение степени бронхиальной обструкции.

Литература

1. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И. и др. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа.

2. Чучалин А.Г. Принципы ведения пациентов с хроническими обструктивными болезнями легких и сопутствующими кардиологическими заболеваниями. *Cons. Med. (Материалы симпозиума)*. 2007; 2–3.

3. Моисеев В.С. Хроническое легочное сердце. *Врач*. 2001; 11: 20–2.

4. Ефимов В.В., Блажко В.И. Особенности патогенеза и новые подходы к лечению больных хроническими обструктивными заболеваниями легких, осложнившимися недостаточностью кровообращения. *Институт терапии им. Л.Т.Малой АМН Украины. Харьков. Электронная версия*.

5. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения ИБС. *Международ. мед. журн.* 2001; 3: 202–8.

6. Задионченко В.С., Погонченкова И.В., Гринева З.О. и др. Хроническое легочное сердце. *Рос. кардиол. журн.* 2003; 4: компьютерная версия.

7. Шляхто Е.В. Метаболизм миокарда при хронической сердечной недостаточности и современные возможности метаболической терапии. *Сердечная недостаточность*. 2005; 4: 148–55.

8. Акимов А.Г., Полумисков В.Ю. Перспективы применения миокардиальных цитопротекторов в кардиологической практике. *Terapia medica nova*. 2005; 4 (40): 6–9.

9. Полумисков В.Ю., Голиков А.П., Бойцов С.А. и др. МексикорR – новый подход к терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *Агрокурорт (науч.-практ. журн.)* 2006; 2 (24): 20–32.

10. Савельева В.В., Михин В.П., Григорьева Т.В. Эффективность кардиопротектора мексикора в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности. *Мед. академ. журн. (Прил.)*. 2006; 7 (1): 95–7.

11. Амосова Е.Н., Коноплева Л.Ф. Хроническое легочное сердце: сущность понятия и гетерогенность патогенеза. Морфофункциональное состояние сердца и сосудов, клиническое течение различных форм. *Украинский пульмонал. журн.* 2002; 1: 29–33.

12. Михин В.П., Савельева В.В. Применение кардиоцитопротектора МексикораR у больных с хронической недостаточностью кровообращения. М., 2008.

———— * ————

Почечная дисфункция в прогнозировании риска сердечно-сосудистой смерти и инфаркта миокарда у больных с острым коронарным синдромом без подъемов сегмента *ST* (по результатам годового наблюдения)

Ю.А.Вялкина, С.В.Шалаев
ФПК и ППС ГОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ

Резюме. Дисфункция почек имеет большое значение в качестве предиктора долгосрочного прогноза у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) без стойких подъемов сегмента *ST*. Снижение клиренса креатинина <60 мл/мин свидетельствует о наличии дисфункции почек даже при нормальном содержании креатинина и ассоциируется с многократным увеличением риска неблагоприятных исходов как в течение полугода, так и 1 года наблюдения и требует более тщательного подхода к выбору стратегии лечения ОКС.

Ключевые слова: ОКС, креатинин, клиренс креатинина, долгосрочный прогноз.

Renal dysfunction in predicting the risk of cardiovascular death and myocardial infarction in patients with acute coronary syndrome without *ST*-segment elevation (based on annual observation)

Y.A.Vyalkina, S.V.Shalaev
State Educational Institution of Higher Professional Educational Institution «Tyumen State Medical Academy of the Federal Agency for Health Care and Social Development», Russia

Summary. Renal dysfunction is important as a predictor of long-term prognosis in patients with ACS without persistent *ST*-segment elevation. Decrease in creatinine clearance less than 60 ml/min indicates the presence of renal dysfunction even in normal creatinine and is associated with a multiple increase in risk of adverse outcomes in six months and a year of observation. The fact requires a more careful approach to choosing a treatment strategy of ACS.

Key words: ACS, creatinine, creatinine clearance, long-term prognosis.

Сведения об авторах

Вялкина Ю.А. – врач-кардиолог ГЛПУ ТОКБ, заочный аспирант каф. кардиологии ФПК и ППС ГОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ. E-mail: yulia31052008@yandex.ru

Шалаев С.В. – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии ФПК и ППС ГОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ, нач. областного кардиологического диспансера ГЛПУ ТОКБ

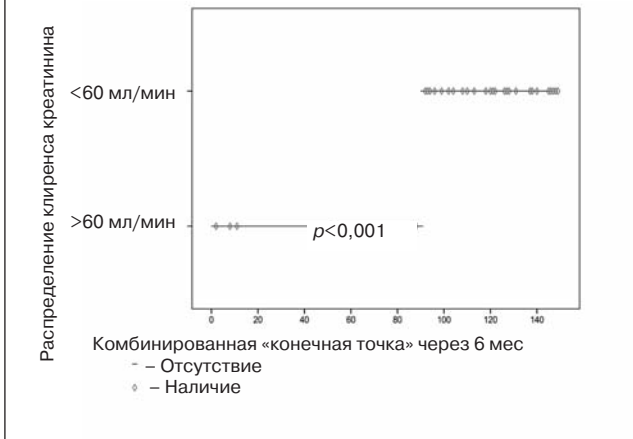
Актуальность

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в настоящее время является основной причиной смертности в развитых странах и, согласно прогнозу, к 2020 г. составит ведущую причину смертности населения в развивающихся странах. Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности, составляя 56% таковой в Российской Федерации [1]. ИБС может дебютировать остро – возникновением инфаркта миокарда (ИМ) или внезапной смертью. Период обострения ИБС обозначают как острый коронарный синдром (ОКС). Этим термином объединяют такие клинические состояния, как ИМ (включая ИМ без подъема сегмента *ST* и ИМ с подъемами сегмента *ST*) и нестабильная стенокардия.

В настоящее время разработаны рекомендации для оценки риска смертности как при краткосрочном наблюдении, так и для долгосрочного прогноза у больных с ОКС. В соответствии с данными многочисленных исследований наличие почечной дисфункции часто встречается в популяции и ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистой и общей смертности. F.A.Masoudi и соавт. показали, что нормальная функция почек определяется лишь в 16% случаев пациентов с ОКС, легкое (60–89 мл/мин/1,73 м²), умеренное (30–59 мл/мин/1,73 м²) и выраженное (<30 мл/мин/1,73 м²) снижение скорости клубочковой фильтрации отмечается в 43, 32 и 9% соответственно [2–4].

Почечная дисфункция часто встречается у больных с ОКС без подъема сегмента *ST* и ассоциируется

Рис. 1. Частота наступления комбинированной «конечной точки» в зависимости от наличия почечной дисфункции в течение 6 мес наблюдения.



с более неблагоприятным прогнозом, так как является независимым предиктором возникновения геморагических осложнений, а также осложняет ведение пациентов и требует снижения доз препаратов вплоть до их полной отмены, затрудняет проведение инвазивных диагностических и лечебных мероприятий [5].

Уровень долгосрочного прогноза летальности зависит от нарушения функции почек, увеличиваясь экспоненциально с уменьшением скорости клубочковой фильтрации/клиренса креатинина. В этой связи очень важно обратить внимание практического врача на текущее состояние проблемы ведения больных с ИБС на фоне хронической болезни почек (ХБП), прежде всего в контексте ОКС. Четкое понимание всех преимуществ и рисков современных диагностических, лечебных и профилактических методов ведения больного с патологией почек позволит выбрать грамотную стратегию – не только безопасную, но и эффективную.

Цель

В процессе годового проспективного наблюдения изучить прогностическое значение дисфункции почек для оценки риска развития сердечно-сосудистой смерти и нефатального инфаркта у больных ОКС без стойких подъемов сегмента *ST*.

Материалы и методы

При включении в исследование руководствовались следующими критериями: наличие ОКС без подъемов сегмента *ST* на электрокардиограмме (ЭКГ) и информированное согласие на включение в исследование. Критериями исключения являлись: возраст моложе 18 лет, наличие злокачественных новообразований и другие заболевания с неблагоприятным прогнозом в течение ближайшего времени, а также предполагаемые затруднения последующего проспективного наблюдения пациентов. Из 320 пациентов, подвергнутых скринингу, критерии включения присутствовали, а критерии исключения отсутствовали у 149 пациентов, которые и были включены в проводимое исследование. Всем пациентам исходно проведено общеклиническое обследование, включающее: сбор анамнеза, объективный осмотр, общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, динамическую

оценку маркеров некроза кардиомиоцитов, ЭКГ в 12 отведениях, эхокардиографию.

Для диагностики ОКС использовали критерии в соответствии с национальными рекомендациями ВНОК по диагностике и лечению ОКС без подъема *ST*. Для оценки функции почек применяли определенные креатинина сыворотки, клиренса креатинина по формуле Кокрофта–Гаулта. Через 6 мес проводили повторный осмотр с оценкой сердечно-сосудистых осложнений. В последующем осуществляли проспективное наблюдение пациентов в течение 12 мес с регистрацией «конечных точек»: случаев сердечной смерти и госпитализации в связи с острым ИМ.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием статистических пакетов программ SPSS Statistics 17.0 и STATISTICA (версия 6.0). Тестирование параметров распределения проводили с помощью критериев Колмогорова–Смирнова, асимметрии и эксцесса. Для определения статистической значимости различий непрерывных величин в зависимости от параметров распределения использовали непарный *t*-критерий Стьюдента или *U*-критерий Манна–Уитни. При сравнении дискретных переменных использовался критерий Пирсона с коррекцией на непрерывность по Йетсу, двусторонний точный критерий Фишера. Для оценки изменения дискретных переменных в динамике применялся критерий Макнемара. Для проведения анализа выживаемости использовали оценки Каплана–Мейера. Для выявления предикторов развития неблагоприятных исходов выбран прямой пошаговый алгоритм бинарной логистической регрессии с оценкой относительного риска и 95% доверительного интервала. Для всех проведенных анализов различия считали достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Были обследованы 149 пациентов с верифицированным диагнозом ОКС без подъемов сегмента *ST*, из них 103 (69%) мужчины и 46 (31%) женщины в возрасте от 33 до 85 лет (средний возраст $61 \pm 9,8$ года). Инфаркт миокарда без подъемов сегмента *ST* встречался в 20% случаев, а нестабильная стенокардия – в 80%.

В зависимости от исходных значений клиренса креатинина больные были разделены на 2 группы: >60 мл/мин и <60 мл/мин – для оценки возможного наличия ХБП. Среди пациентов с клиренсом креатинина >60 мл/мин среднее значение составляло $83,6 \pm 22,33$ мл/мин, а при <60 мл/мин – $47,2 \pm 9,35$ мл/мин. Пациенты с клиренсом креатинина <60 мл/мин были статистически значимо старше ($p = 0,001$).

Временного интервала наблюдения 6 мес достигли 139 (93,3%) пациентов из 149. В течение полугода с момента включения в наблюдение умерли 10 пациентов, из них у 8 смерть наступила в результате ИМ, а у 2 зарегистрирована внезапная смерть. У 31 пациента зафиксировано наступление комбинированной «конечной точки» в данном случае нефатального ИМ и сердечной смерти. При анализе показателей в данной группе выявлено, что средний возраст составлял $67 \pm 13,5$ года, таким образом, данные больные были статистически значимо старше ($p = 0,027$).

За период 6-месячного наблюдения замечено, что пациенты с зарегистрированной комбинированной

Рис. 2. График функции выживания (Каплана–Майера) в течение 6 мес наблюдения в зависимости от клиренса креатинина.

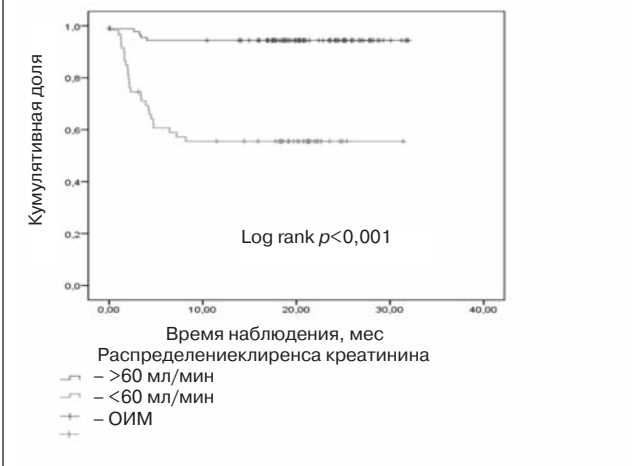
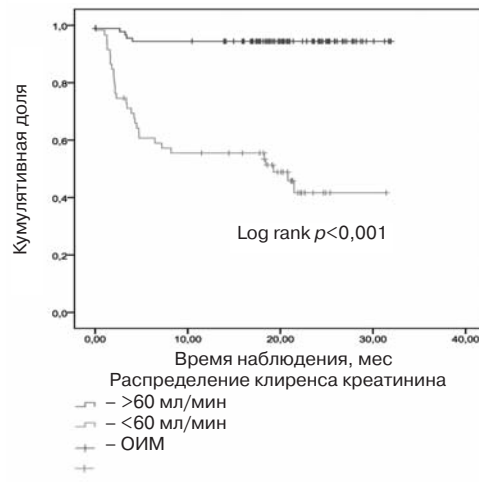


Рис. 3. График функции выживания (Каплана–Майера) через 1 год в зависимости от клиренса креатинина.



«конечной точкой» (нефатальный ИМ и сердечно-сосудистая смерть) были более старшей возрастной группы ($p < 0,001$) и большее количество из них страдали артериальной гипертензией ($p = 0,014$). Наличие же сахарного диабета ($p = 0,398$), постинфарктного кардиосклероза ($p = 0,495$), аортокоронарного шунтирования ($p = 0,265$) в анамнезе в данной группе больных не было статистически значимо для прогноза развития индукционного события, что, вероятно, объяснимо малой долей данных пациентов в популяции исследуемых больных.

При анализе зависимости биохимических показателей выявлено, что уровень креатинина в группе пациентов с зарегистрированной комбинированной «конечной точкой» в течение 6 мес наблюдения был выше ($p < 0,001$), а значения клиренса креатинина – значимо ниже ($p < 0,001$), что свидетельствует о прогностическом значении дисфункции почек как предиктора неблагоприятного прогноза у больных с ОКС.

При анализе взаимосвязи наличия или отсутствия почечной дисфункции и возникновения «конечных точек» выявлено, что при клиренсе креатинина < 60 мл/мин значительно возрастает частота наступления комбинированной «конечной точки» в течение первых 6 мес и 1 года наблюдения ($p < 0,001$), (рис. 1).

Графики функции выживания в зависимости от возможного наличия либо отсутствия дисфункции почек представлены на рис. 2, 3.

Выявлена положительная корреляция между уровнем клиренса креатинина и частотой развития комбинированной «конечной точки» как в течение 6 мес, так и 1 года наблюдения ($r = 0,464$, $p < 0,001$ и $r = 0,537$, $p < 0,001$ соответственно). Таким образом, выявлена прямая зависимость между снижением клиренса креатинина и частотой возникновения регистрируемых событий.

Проанализирован относительный риск наступления «конечной точки» (острый ИМ в течение 6 мес наблюдения) в зависимости от клиренса креатинина. При распределении пациентов в зависимости от наличия или отсутствия дисфункции почек (клиренс

креатинина < 60 и > 60 мл/мин соответственно) ее наличие увеличивает относительный риск наступления комбинированной «конечной точки» в 13 раз (относительный риск с отклонением в рамках 95% доверительного интервала 13,394; 4,743–37,822; $p < 0,001$).

Проанализировано влияние уровня клиренса креатинина на риск наступления комбинированной «конечной точки» в течение 1 года наблюдения. В зависимости от наличия или отсутствия дисфункции почек (клиренс креатинина < 60 и > 60 мл/мин соответственно) наличие ее увеличивает относительный риск наступления комбинированной «конечной точки» в 19 раз (18,821; 6,675–53,071; $p < 0,001$). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о высоком прогностическом значении дисфункции почек в качестве предиктора долгосрочного прогноза у больных с ОКС. В популяции «бессимптомная» ХБП достаточно широко распространена, то есть при сниженном расчетном уровне клиренса креатинина значения сывороточного креатинина часто бывают в пределах нормативных значений. Снижение уровня клиренса креатинина < 60 мл/мин требует более тщательного подхода к назначению медикаментозной терапии и выбору инвазивной стратегии лечения ИБС, чтобы избежать «терапевтического нигилизма» – неадекватного акцентирования внимания практических врачей на вопросах безопасности терапии в ущерб ее эффективности.

Литература

1. Bassand JP et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. 2007.
2. Косарев В.В., Бабанов С.А. Антиагреганты: клинико-фармакологические подходы к применению при ишемической болезни сердца. РМЖ. 2009; 17 (18): 1172–6.
3. Masouli FA, Plomondon ME, Magid DJ et al. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. Am Heart J 2004; 147: 623–9.
4. Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Российские рекомендации. М: Медицина. 2007.
5. Замятин М.Н., Линчак Р.М., Карташева Е.Д. Антикоагулянтная терапия при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST на ЭКГ. Трудный пациент. 2009; 3.

Некардиальные боли в грудной клетке: взгляд гастроэнтеролога и терапевта

И.В.Маев, Г.Л.Юренев

ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет
Минздравсоцразвития РФ

Резюме. В статье представлен критический обзор по патогенетическим механизмам возникновения некардиальных болей в грудной клетке (НКБГ), рассматривается роль кислотозависимых и моторно-тонических поражений пищевода, висцеральной гиперчувствительности, психических нарушений и других коморбидных состояний. Предлагаются алгоритм диагностики и лечения НКБГ, связанных с патологией пищевода, и схема дифференциальной диагностики ИБС и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни по клиническим признакам. Представлены результаты собственного исследования, посвященного изучению роли препаратов из группы ингибиторов протонной помпы при ведении больных с НКБГ.

Ключевые слова: некардиальные боли в грудной клетке, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, нарушения моторики пищевода, ахалазия пищевода, пищевод щелкунчика, диффузный эзофагоспазм, неспецифическое расстройство моторики пищевода, висцеральная гиперчувствительность, алгоритм диагностики и лечения некардиальных болей в грудной клетке, тест с ингибиторами протонной помпы.

Non-cardiac chest pain: a view of gastroenterologist and therapists

I.V.Maev, G.L.Yurenev

State Educational Institution of Higher Professional Educational Institution «Moscow State Medical and Dental University»

Summary. The article presents a critical review of the non-cardiac chest pain (NCCP) mechanisms and examines the role of acid-dependent and motortonic damage of the esophagus, visceral hypersensitivity, mental disorders, and other comorbid conditions. The authors offer the algorithm for diagnostic and treatment of NCCP associated with the pathology of the esophagus and the scheme for differential diagnosis of coronary artery disease and gastroesophageal reflux disease, which based on clinical signs. The results of the own study on the role of proton pump inhibitors in the management of patients with NCCP are presented as well.

Key words: non-cardiac chest pain, gastroesophageal reflux disease, esophageal dysmotility, achalasia of the esophagus, nutcracker esophagus, diffuse esophagism, non-specific esophageal motility disorder, visceral hypersensitivity, algorithm for diagnostic and treatment of non-cardiac chest pain, test with proton pump inhibitors.

Сведения об авторах

Маев Игорь Вениаминович – д-р мед. наук, проф., первый проректор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета ГОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития РФ

Юренев Георгий Леонидович – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета ГОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития РФ

Боли в грудной клетке, не связанные с ишемической болезнью сердца (ИБС), могут иметь как стенокардитический, так и иной характер. Такого рода боли представляют собой гетерогенное расстройство [1]. По данным эпидемиологических исследований средняя распространенность некардиальных болей в грудной клетке (НКБГ) в популяции достигает 24% [2]. Несмотря на то что к настоящему времени изучены многие патогенетические механизмы НКБГ, по-прежнему нельзя считать, что их патофизиология раскрыта во всех деталях. Исследования в этом направлении продолжают во многих странах мира, поскольку вопросы диагностики и лечения НКБГ весьма важны для практической медицины, учитывая, что среди больных, обратившихся за медицинской помощью в связи с болью в грудной клетке, в конечном итоге ИБС диагностируют только у 15–34% [3].

Патогенетические механизмы НКБГ

Наиболее частой причиной НКБГ становятся заболевания пищевода. В том числе доказанными этиологическими факторами НКБГ являются:

- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ);
- висцеральная гиперчувствительность;
- ахалазия пищевода (кардиоспазм);
- пищевод Баррета;
- рак пищевода.

Другие нарушения моторики пищевода (помимо ахалазии) также четко ассоциируются с НКБГ, однако их значение пока еще не в полной мере подтверждено клиническими исследованиями с высокой степенью доказательности. Среди нарушений моторно-тонической функции пищевода наибольшего внимания заслуживают пищевод «щелкунчика», диффузный эзофагоспазм, длительные сокращения продольных мышц и неспецифическое расстройство моторики пищевода.

В числе других заболеваний органов пищеварения, способных, пусть и намного реже, вызывать НКБГ, следует упомянуть язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, а также холецистит, холангит и дискинезию желчевыводящих путей.

К прочим патогенетическим механизмам НКБГ, не связанным с патологией органов пищеварительной системы, относятся:

Дифференциальный диагноз болевого синдрома при ИБС и ГЭРБ		
Признаки	ИБС, стенокардия	ГЭРБ
Локализация	За грудиной или в области сердца, иррадирует в шею, челюсть, спину, левую руку	Чаще за грудиной, иррадирует редко
Характер болей	Волнообразные. Сжимающие, давящие жгучие, ощущение тяжести за грудиной	Постоянные. Сжимающие, давящие или в виде ощущения тяжести в грудной клетке. Иногда жгучие, раздражающие
Длительность болей	От 1–3 до 20 мин	Различная, может длиться часами. Возникает несколько раз в неделю
Причина возникновения или усиления болей	Физическая нагрузка, эмоциональное напряжение, холод	Переедание, кислая и острая пища, кофе, алкоголь, газированные напитки. Работа в положении тела с наклоном вперед, положение лежа. Одежда с тугим поясом. Часто боли для пациента необъяснимы
Факторы, облегчающие или купирующие боли	Покой, нитраты	Изменение положения тела, антисекреторные препараты, антациды, прокинетики
Сопутствующие симптомы	Страх, тревога, одышка, тошнота	Изжога и кислая отрыжка (у 70% больных [6]), режé дисфагия
Информативные обследования	Нагрузочные тесты – велоэргометрия или тредмил (особенно в сочетании с радиоизотопным сканированием с таллием) и коронарография	Суточная рН-метрия пищевода и ЭГДС (выявляют нарушения у 25–60% пациентов с НКБГ [1]), тест с ингибиторами протонной помпы

- костно-мышечная патология, в том числе воспаленные реберных хрящей, фибромиалгия, грудная спондилодиния;
- психические нарушения: тревога, депрессия, панические атаки;
- дисфункция вегетативной нервной системы (избыточное парасимпатическое влияние на сердце);
- поражения легких и плевры.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭРБ) называется заброс в пищевод желудочного содержимого, включающего соляную кислоту. В свою очередь ГЭРБ – это патологическое состояние, являющееся результатом ГЭР, при котором возникают характерные клинические симптомы (изжога, отрыжка кислотом и др.) и/или патологические изменения слизистой оболочки пищевода по данным эндоскопии – рефлюкс-эзофагит.

Считается, что ГЭРБ в 60% случаев становится частой причиной НКБГ [4]. Существенным подспорьем для клинициста может оказаться знание особенностей проявления болевого синдрома, характерного для ГЭРБ и ИБС (см. таблицу). Однако следует учитывать, что в 25% случаев инструментально подтвержденной ИБС болевые ощущения в грудной клетке клинически определяются как атипичные. Кроме того, некоторые пациенты с подтвержденной ИБС могут дополнительно испытывать еще и НКБГ [1]. С другой стороны, среди больных, направленных на коронарографию в связи с подозрением на ИБС, у 30% из них была обнаружена нормальная коронарная ангиограмма [5].

В случаях когда при проведении 24-часовой рН-метрии выявляют патологические ГЭР, равно как и обнаружение эрозивного эзофагита по данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), то это само по себе еще не доказывает этиологической роли ГЭРБ в развитии НКБГ, но лишь говорит об ассоциации данных клинических проявлений. Однако результаты многочисленных исследований среди больных с НКБГ свидетельствуют, что до 80% пациентов с упомянутыми патологическими изменениями пищевода отвечают на мощную антирефлюксную терапию купированием болевого синдрома в грудной клетке [4], и именно этот факт может служить указанием на па-

тогенетическую роль ГЭРБ в возникновении НКБГ у таких больных.

Детальный механизм ГЭРБ-обусловленных НКБГ неизвестен. В частности, непонятно, почему воздействие кислоты на слизистую оболочку пищевода ощущается одними пациентами как изжога, а другими – как боль в грудной клетке [4, 7], тем более что часть больных предъявляют жалобы на изжогу и ретростеральные боли. Можно только предположить, что ряд пациентов отвечают на раздражение слизистой оболочки пищевода рефлекторным спазмом его гладкой мускулатуры. Однако убедительных доказательств, подтверждающих данную гипотезу в отношении НКБГ, в современной литературе пока не представлено.

Пищевод Баррета – одно из наиболее серьезных осложнений ГЭРБ и характеризуется кишечной метаплазией клеток слизистой оболочки пищевода, которая способна трансформироваться в дисплазию и затем превращаться в аденокарциному. Таким образом, пищевод Баррета является предраковым состоянием.

У некоторых пациентов, страдающих ГЭРБ, выявляется **синдром X** – рефлекторный спазм коронарных артерий в ответ на какое-либо стрессовое раздражение. Данный спазм возникает несмотря на хорошую проходимость сосудов по данным ангиографии и приводит к снижению коронарного кровотока с развитием типичного болевого синдрома в грудной клетке и появлением электрокардиографических изменений, характерных для ишемии миокарда. При ГЭРБ описано возникновение рефлекторного спазма коронарных артерий в ответ на орошение дистальных отделов пищевода соляной кислотой [8] либо при воздействии на них горячей или холодной жидкостью. [1]. Строго говоря, в этом случае было бы неправильно говорить о некардиальном характере болевых ощущений, поскольку патогенетически их возникновение обусловлено спазмом именно венечных артерий, однако следует упомянуть об этом механизме, говоря о ГЭРБ-индуцированном болевом синдроме в грудной клетке. Точный путь реализации данного рефлекса также неизвестен. Установлено только, что он не опосредуется блуждающим нервом, как при рефлекторных нарушениях ритма сердца [1].

Нарушения моторики пищевода

Если диагноз ГЭРБ у больных с НКБГ не подтверждается, то в качестве вероятного патогенетического механизма часто предполагают нарушение моторики пищевода. Считается, что патологические сокращения стенки пищевода способны раздражать специфические механорецепторы, вызывая боль. Однако роль двигательной дисфункции пищевода в возникновении НКБГ нуждается в уточнении. Так, по данным ряда зарубежных исследований [9, 10], более чем у 70% больных НКБГ, не связанной с ГЭРБ, была отмечена нормальная моторика пищевода. Если дискинетические нарушения регистрировали с помощью манометрии, они редко были непосредственно ассоциированы с ощущением боли в грудной клетке [11]. И, кроме того, повторные исследования продемонстрировали, что купирование болевого ощущения происходит без каких-либо изменений состояния двигательной функции пищевода вне зависимости от того, выявлялись ли исходно какие-либо ее нарушения или нет [1].

Единственным видом нарушения моторно-тонической функции пищевода, роль которого четко доказана в возникновении НКБГ, является ахалазия пищевода (син. ахалазия кардии, кардиоспазм) – достаточно редкое заболевание. Под ахалазией пищевода понимают (от греч. а – отрицательная частица, *chalis* – расслабленность) стойкое нарушение рефлекса раскрытия нижнего пищеводного сфинктера (НПС) в процессе акта глотания и дискинезию (в виде исчезновения пропульсивной перистальтики) грудного отдела пищевода. Основные симптомы – дисфагия, срыгивание, боли за грудиной. Для подтверждения диагноза выполняют рентгеноконтрастное исследование с барием, при котором обнаруживаются расширение и удлинение пищевода, нарушение перистальтики, отсутствие газового пузыря в желудке (патогномичный признак) и пищеводная манометрия, подтверждающая отсутствие снижения давления в кардии во время глотка.

Обратная ситуация, связанная со снижением тонуса НПС, напротив, является наиболее распространенной формой моторной дисфункции пищевода. Она нередко развивается на фоне грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и ассоциируется с ГЭРБ, поскольку создает условия для заброса кислого желудочного содержимого в вышележащие отделы пищеварительного тракта [9].

Если же рассматривать НКБГ на фоне нарушений моторики пищевода, не связанных с ГЭРБ, то чаще выявляется пищевод «щелкунчика» (48%), за которым следуют неспецифическое расстройство моторики пищевода (36%), диффузный эзофагоспазм (10%), повышенный тонус НПС (4%) и ахалазия пищевода (2%) [10].

Пищевод «щелкунчика» (в англоязычной литературе – *nutcracker esophagus*, что дословно переводится как «пищевод в виде щипцов для орехов») – это состояние, для которого характерны высокоамплитудные сокращения дистальных отделов пищевода при нормальной функции НПС. Диагноз ставят манометрически (среднее давление в течение 10 актов глотания жидкости превышает 180 мм рт. ст.). Характерны жалобы на загрудинную боль, иногда при каждом акте глотания.

В одной из работ было показано, что большинство обследованных пациентов с НКБГ, ассоциированной с пищеводом «щелкунчика», испытали облегчение симптомов при назначении им антирефлюксной терапии [12], но при этом нормализация моторики пищевода была зарегистрирована только у небольшого числа пациентов. Это заставляет предположить, что по крайней мере у части больных с подобным характером нарушений причиной болевого синдрома в грудной клетке также является ГЭРБ, а не характерные высокоамплитудные сокращения в дистальных отделах пищевода.

Так называемое **неспецифическое расстройство моторики пищевода** проявляется слабыми перистальтическими волнами, малоэффективными для проталкивания пищевого комка в желудок.

Диффузный эзофагоспазм – одна из форм дискинезии пищевода, когда вместо нормальной пропульсивной перистальтики возникает одновременное сокращение многих мышечных волокон, а также имеют место спонтанные спастические сокращения стенки пищевода. Клинически характерны дисфагия (иногда парадоксальная – только при приеме жидкости) и загрудинная боль, связанная с актом глотания, но в ряде случаев напоминающая стенокардию. Диагноз подтверждается рентгеноконтрастным исследованием и эзофагоманометрией.

Еще одной из причин болевых ощущений в грудной клетке называют **длительные сокращения продольных мышц пищевода** [13], однако и здесь до настоящего времени неясно, являются ли эти сокращения пусковым механизмом или сопутствующим симптомом при НКБГ.

На основании слабой корреляции между манометрически подтвержденными дискинетическими нарушениями пищевода и болью в грудной клетке ряд авторов делают вывод, что расстройства моторики пищевода служат скорее маркером плохо понимаемых в настоящее время пищеводных нарушений, чем имеют самостоятельное значение в патогенезе НКБГ. Таким образом, моторная дисфункция пищевода, за исключением случаев ахалазии, не связана напрямую с возникновением болевого синдрома и поэтому не должна быть первоочередным объектом диагностики или лечения [11].

Висцеральная гиперчувствительность

В медицинской литературе имеются данные, что повышенная чувствительность периферических сенсорных окончаний афферентных нервных волокон может быть причиной гиперреактивности слизистой оболочки пищевода в ответ на различные физиологические или патологические стимулы [14]. Кроме того, могут иметь место нарушения центрального генеза в процессе обработки сенсорной информации, поступающей в мозг из пищевода, с локализацией усиленного восприятия афферентных стимулов на уровне головного или задних рогов спинного мозга [15]. Существуют предположения, что причиной центральной и/или периферической гиперчувствительности пищевода может быть повреждение его тканей воспалением, спазмом или повторяющимися механическими воздействиями [14]. Причем эзофагеальная гиперсенситивность, по-видимому, персистирует намного дольше, чем осуществляется воздействие вызвавших ее причинных факторов. Од-

нако сами эти факторы пока еще точно не известны. Вместе с тем было показано, что у лиц с НКБГ одновременно отмечается также повышенная чувствительность и к другим висцеральным и соматическим болевым раздражителям, что позволило ряду авторов предположить ведущую роль именно центральных механизмов в патогенезе НКБГ [1].

Прогноз у больных, страдающих эзофагогенными НКБГ, в целом благоприятный. Тем не менее без должного лечения у пациентов сохраняется персистенция симптоматики, нарушающая их привычный суточный распорядок, они многократно обращаются за медицинской помощью и госпитализируются, им часто назначают кардиотропные лекарственные препараты, несмотря на отсутствие доказательств кардиального происхождения жалоб, и выполняют повторные коронарографии. Указанные обстоятельства приводят к снижению качества жизни пациентов [1].

Диагностика и лечение НКБГ

У пациентов с болевым синдромом в грудной клетке при первичном обращении сначала должно быть проведено тщательное кардиологическое обследование, поскольку заболеваемость, инвалидизация и смертность среди больных ИБС намного превышают соответствующие показатели у пациентов с НКБГ. Только после тщательного исключения сердечно-сосудистой патологии с обязательным участием врача-кардиолога следует подумать о возможной патологии пищевода (включая ГЭРБ, моторную дисфункцию и висцеральную гиперчувствительность). За последние несколько лет подходы к диагностике эзофагеальных нарушений претерпели определенные изменения. Это связано с началом широкого использования диагностических тестов с ингибиторами протонной помпы (ИПП) и с выявлением низкой чувствительности ряда ранее достаточно популярных исследований.

Эзофагогастродуоденоскопия является «золотым стандартом» для выявления эрозивного эзофагита и таких осложнений ГЭРБ, как стриктура, изъязвление или пищевод Баррета. При выявлении «симптомов тревоги» (потеря веса, дисфагия, одинофагия, анорексия, кровотечение из верхних отделов пищеварительного тракта, анемия) именно с эндоскопического исследования следует начинать обследование пациента, страдающего НКБГ. По мнению ряда авторов, у больных без упомянутых выше «симптомов тревоги» проведение ЭГДС недостаточно информативно [16], однако в других исследованиях было показано, что у части пациентов боль в грудной клетке может возникать и при малосимптомном течении пищевода Баррета [1], поэтому, на наш взгляд, всем больным с НКБГ следует проводить скрининговую ЭГДС.

pH-метрия

В течение последнего десятилетия, с началом широкого внедрения в медицинскую практику диагностических тестов с ИПП, клиническое значение 24-часового исследования pH пищевода стало постепенно уменьшаться. В настоящее время это исследование используют в основном в случае, когда не было получено убедительного эффекта при проведении пробного лечения ИПП [7]. Дополнительная регистрация симптомов в процессе записи суточной pH-метрии не повышает чувствительность этого теста,

поскольку на практике возникновение боли в грудной клетке относительно редко встречается при его выполнении [17]. Однако с недавним появлением беспроводных систем для измерения pH, использование которых позволяет проводить исследование уже в течение 48–72 ч, стало увеличиваться число больных с НКБГ, которые смогли зарегистрировать свои симптомы в процессе записи значений pH пищевода. Таким образом, возросло количество клинических проявлений, которые удается выявить в непосредственной ассоциации с фактом гастроэзофагеального рефлюкса [18].

Диагностический тест с ингибиторами протонной помпы

Использование коротких курсов ИПП для диагностики *ex juvantibus* НКБГ, связанных с ГЭРБ, завоевывает все большую популярность, поскольку этот метод прост, доступен и относительно недорог. Чувствительность тестов с ИПП для диагностики ГЭРБ-ассоциированных НКБГ колеблется, по данным разных авторов, в пределах 69–95%, а их специфичность составляет 67–86% [8]. При этом в соответствии с последними международными рекомендациями применяются так называемые двойные дозировки препаратов: омепразол в суточной дозировке 60–80 мг или рабепразол – по 40 мг/сут, или лансопразол по 60–90 мг/сут. Эзомепразол с диагностическими целями, как правило, не назначают. Длительность пробного лечебного курса зависит от частоты возникновения боли в грудной клетке у пациента и может составлять от 1 до 28 дней. В частности, при регистрации эпизодов НКБГ 1–2 раза в неделю длительность диагностического теста с ИПП должна составлять не менее 2 нед [1].

Пищеводная манометрия

В настоящее время пациентов, у которых антирефлюксная терапия не дала эффекта, и тем самым не была подтверждена связь НКБГ с ГЭРБ, направляют для проведения манометрии пищевода для выявления возможных нарушений его моторики [19]. При выявлении ахалазии пищевода консервативное лечение обычно малоэффективно, поэтому проводят эндоскопическую дилатацию кардии, а при ее недостаточной эффективности – хирургическое лечение (кардиотомию). При обнаружении других видов моторной дисфункции (в первую очередь спастического характера) проводят консервативную терапию. При этом использование антидепрессантов (как трициклических, так и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и др.) в качестве модуляторов болевых ощущений более эффективно, чем прежде рекомендованное лечение спазмолитическими препаратами [1] (но-шпа, папаверин), холинолитическими средствами (бускопан, метацин), а также нитратами (изосорбида мононитрат и динитрат) и блокаторами кальциевых каналов (верапамил, нифедипин). Если эзофагоспазм обусловлен или поддерживается ГЭР, то эти препараты противопоказаны, поскольку снижают тонус НПС. Поэтому польза от проведения пищеводной манометрии у пациентов, страдающих НКБГ, состоит в основном в исключении ахалазии пищевода из числа возможных патогенетических механизмов развития болевых ощущений в грудной клетке.

Другие обследования

Применяемые ранее различные провокационные тесты [орошение пищевода соляной кислотой (тест Бернштейна), баллонное расширение пищевода и др.] в настоящее время используются все реже, главным образом из-за их низкой чувствительности и отчасти из-за потенциальной возможности развития побочных эффектов [1].

Пациенты, страдающие НКБГ и связанных с патологией пищевода, нуждаются в консультации психолога или психиатра. По данным эпидемиологических исследований от 17 до 43% больных с НКБГ страдают также от одного или нескольких вышеупомянутых психических расстройств (тревога, депрессия, панические атаки). Наиболее вероятными кандидатами для таких консультаций являются больные, рефрактерные к лечебным воздействиям, и лица с явно выраженными признаками психических нарушений [20].

Таким образом, алгоритм диагностики и лечения НКБГ, связанных с патологией пищевода, имеет трехступенчатую структуру и выглядит следующим образом.

1-я ступень

- При наличии «симптомов тревоги» (дисфагия, одинофагия, анорексия, потеря веса, кровотечения из верхних отделов пищеварительного тракта, анемия) необходимо *выполнить ЭГДС*. При отсутствии упомянутых симптомов можно перейти на 2-ю ступень.
- Если при выполнении ЭГДС обнаружены *признаки поражения слизистой оболочки пищевода* (эрозивный эзофагит, стриктура, дивертикулит, пищевод Баррета, рак), то показано *лечение в соответствии с клиническими рекомендациями*. При отсутствии изменений слизистой оболочки следует перейти на 2-ю ступень.

2-я ступень

- Необходимо *выполнить диагностический тест с ИПП* (см. выше: двойная дозировка препарата от 1 до 28 дней в зависимости от времени наступления эффекта).
- Если эффект получен, проводят *постепенное понижение дозировки ИПП* до минимальной, контролирующей симптомы пациента. При отсутствии эффекта переходят на III ступень.

3-я ступень

- *Выполнить манометрию пищевода*.
- Если выявлена его *гипотония* (неспецифическое расстройство моторики пищевода), то показано *назначение прокинетики* (домперидон, цизаприд).
- Если обнаружена *ахалазия пищевода*, то проводят лечение в соответствии с клиническими рекомендациями (*эндоскопическая дилатация кардии, хирургическое лечение – кардиотомия*).
- Если установлена моторная дисфункция спастического типа (пищевод «щелкунчика», диффузный эзофагоспазм), то назначают *модуляторы болевых ощущений* (трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина).
- Если *изменения выявить не удается*, то назначают упомянутые выше *модуляторы болевых ощущений*.

В нашем собственном исследовании, посвященном сравнительной оценке эффективности рабепразола и омепразола у больных с НКБГ, были обследованы 80 человек (58 мужчин и 22 женщины) в возрасте от 26 до 74 лет (в среднем $49,4 \pm 2,91$ лет). Пациентов не менее 3 раз в неделю беспокоили боли неясного генеза в грудной клетке, в том числе после всестороннего кардиологического обследования, включавшего велоэргометрию, коронарографию и сцинтиграфию миокарда с Технецием 99m тетрофосамином. Всем больным были выполнены ЭГДС и 24-часовая рН-метрия. В результате у 49 человек была выявлена ГЭРБ. В том числе у 19 (38,8%) была обнаружена ее эрозивная форма. На 1-м этапе было проведено двойное слепое перекрестное сравнительное исследование диагностической ценности тестов с рабепразолом и омепразолом у пациентов с ГЭРБ-обусловленными НКБГ. На 2-м этапе проводилось курсовое лечение теми же ИПП в течение 12 нед. В условиях диагностического теста на фоне приема рабепразола имело место более быстрое купирование симптомов с достижением эффекта к 3-му дню у 82% больных, в то время как у пациентов, получавших омепразол, даже к 6-му дню эффект был достигнут только у 67% больных. При этом со 2-го по 5-й день проведения теста различие между двумя группами было статистически значимо ($p < 0,05$), и лишь к 6-му дню исследования картина стала выравниваться. Кроме того, полное купирование болевого синдрома имело место почти в 1,5 раза чаще на фоне приема рабепразола, чем у больных, получавших омепразол, для которых более характерным было значительное, но все же неполное облегчение данного клинического проявления. И, наконец, чувствительность теста с рабепразолом составила 81,6%, а специфичность – 80,6%, тогда как для омепразола эти показатели оказались ниже, соответственно 73,5 и 77,4%. В условиях курсового лечения, также как и при проведении диагностического теста, рабепразол продемонстрировал свое преимущество над омепразолом в отношении количества пациентов с купированными болями в грудной клетке (соответственно 92 и 76,2% больных).

Таким образом, при проведении диагностического теста с ИПП рабепразол, действующий быстро и эффективно, имеет преимущество перед омепразолом, поскольку его использование сокращает время диагностического поиска и обеспечивает более высокую чувствительность всего исследования. Преимуществами омепразола являются экономическая доступность его генерических препаратов и связанная с этим более высокая комплаентность широкого круга пациентов при проведении курсового лечения.

Литература

1. Fass R, Eslick GD. Noncardiac chest pain: a growing medical problem. San Diego: Plural Publishing Inc., 2007; 188.
2. Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SL et al. Prevalence and clinical spectrum of gastro-oesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County. *Minnesota Gastroenterol* 1997; 112: 1448–56.
3. Eslick GD, Coulsbed DS, Talley NJ. Diagnosis and treatment of noncardiac chest pain. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2: 463–72.
4. Fass R, Fennerty MB, Ofman JJ et al. The clinical and economic value of a short course of omeprazole patients with non-cardiac chest pain. *Gastroenterol* 1998; 115 (1): 42–9.
5. Katz PO, Castell DO. Approach to the patient with unexplained chest pain. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (Suppl. 8): S4–8.
6. Eslick GD. Noncardiac chest pain: epidemiology, natural history, health care seeking, and quality of life. *Gastroenterol. Clin North Am* 2004; 33 (1): 1–23.

7. Hewson EG, Sinclair JW, Dalton CB, Richter JE. Twenty-four-hour esophageal pH monitoring: the most useful test for evaluating noncardiac chest pain. *Am J Med* 1991; 90 (5): 576–83.
8. Chabuan A, Petch MC, Schofield PM. Cardio-esophageal reflex in humans as a mechanism for «linked angina». *Eur Heart J* 1996; 17: 407–13.
9. Dekel R, Pearson T, Wendel C et al. Assessment of oesophageal motor function in patients with dysphagia or chest pain – the Clinical Outcomes Research Initiative experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18 (11–12): 1083–9.
10. Katz PO, Dalton CB, Richter JE et al. Esophageal testing of patients with noncardiac chest pain or dysphagia. Results of three years' experience in 1161 patients. *Ann Intern Med* 1987; 106 (4): 593–7.
11. DiMarino AJ Jr, Allen ML, Lynn RB, Zamani S. Clinical value of esophageal motility testing. *Dig Dis* 1998; 16 (4): 198–204.
12. Achem SR, Koltis BE, Wears R et al. Chest pain associated with nutcracker esophagus: a preliminary study of the role of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1993; 88 (2): 187–92.
13. Peblivanov N, Liu J, Mittal RK. Sustained esophageal contraction: a motor correlate of heart-burn symptoms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281 (3): G743–51.
14. Aziz Q. Acid sensors in the gut: a taste of things to come. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13 (8): 885–8.
15. Hollerbach S, Bulat R, May A et al. Abnormal cerebral processing of oesophageal stimuli in patients with noncardiac chest pain (NCCP). *Neurogastroenterol Motil* 2000; 12 (6): 555–65.
16. Fang J, Bjorkman D. A critical approach to noncardiac chest pain: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (4): 958–68.
17. Paterson WG. Canadian Association of Gastroenterology Practice Guidelines: management of noncardiac chest pain. *Can J Gastroenterol* 1998; 12 (6): 401–7.
18. Pandolfino JE, Richter JE, Ourts T et al. Ambulatory esophageal pH monitoring using a wireless system. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 (4): 740–9.
19. Swenson JM, Fischer DR, Miller SA et al. Are chest pain radiographs and electrocardiograms still valuable in evaluating new pediatric patients with heart murmurs or chest pain? *Pediatrics* 1997; 99: 1–3.
20. Song CW, Lee SJ, Jeem YT et al. Inconsistent association of esophageal symptoms, psychometric abnormalities and dysmotility. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (8): 2312–6.

Сравнительный анализ применения кораксана и верапамила у больных ХОБЛ

Т.Ш.Бетанели, С.П.Кривова

Самарский государственный медицинский университет;

Муниципальное медицинское учреждение городская больница № 4

Резюме. Сегодня ХОБЛ является одной из ведущих причин смерти в мире. В своей работе авторы попытались получить информацию о качестве жизни больных ХОБЛ и оценить эффективность применения у них в сравнительном аспекте ингибитора IF-каналов и блокатора Са-каналов на снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и частоту сердечно-сосудистых событий. В исследовании приняли участие 50 больных мужчин с доказанной тяжелой и крайне тяжелой степенью ХОБЛ. При оценке теста по Миннесотскому опроснику качества жизни 20% больных отметили, что ХОБЛ «сильно или очень сильно», а 64% – «мало или умеренно» изменило их качество жизни, по опроснику САТ – 52,5% пациентов имеют «сильное и чрезвычайно сильное» влияние заболевания на свою жизнь. Многие из них недооценивают свое физическое состояние и характеризуют его более легким, чем на самом деле.

При приеме ингибитора if-каналов и блокатора Са-каналов у всех пациентов на 5–7 сут достигнуто снижение ЧСС. В отличие от группы пациентов, получавших верапамил, в группе, где пациенты принимали кораксан, за время госпитализации не отмечено проявления сердечно-сосудистых событий. Кораксан (ивабрадин) – IF-ингибитор селективного и специфического действия. САТ – валидизированный короткий простой заполняемый пациентом опросник, разработанный для использования в повседневной клинической практике для оценки влияния ХОБЛ на состояние здоровья пациента.

Миннесотский опросник качества жизни включает 21 пункт ответа на вопрос: «Мешали ли Вам проявления сердечной недостаточности жить так, как хотелось бы в течение последнего месяца?».

Ключевые слова: ХОБЛ, кораксан, Миннесотский опросник, опросник САТ.

Analysis of the use of coraxan versus verapamil in patients with chronic obstructive pulmonary disease

T.S.Betaneli, S.P.Krivova

Samara Military Medical Institute, City Hospital №4

Summary. Now COPD is one of leading causes of death in the world. In the work we have tried to receive the modern information on quality of life of patients ХОБЛ and to estimate efficiency of application for them in comparative aspect of inhibitor IF of channels and a blocker of Sa-channels on decrease ЧСС and frequency of cardiovascular events. 50 sick men are included in research with proved heavy and heaviest degree COPD. At a test estimation on the Minnesota questionnaire of quality of life of 20% of patients notice that COPD is «strong or very strong», and 64% – «aren't enough or moderately» has changed their quality of life, under questionnaire CAT – 52,5% of patients have «strong and extremely strong» influence of disease on the life. Many of them underestimate the physical condition and characterizes its easier, rather than it is actually.

At reception of inhibitor IF of channels and a blocker of Sa-channels all patients for 5–7 days have decrease number of cardiac beat and during hospitalization occurrence of cardiovascular events isn'ted.

Koraxan (ivabradin) – IF an inhibitor of selective and specific action.

CAT is, the short, simple questionnaire filled with the patient developed for use in daily clinical practice and the employee for an estimation of influence COPD on a state of health of the patient.

The Minnesota questionnaire of quality of life includes 21 point of the answer to a question: whether «Prevented displays of warm insufficiency to live to you how it would be desirable within last month?».

Key words: COPD, koraxan, Minnesota questionnaire, CAT questionnaire.

Сведения об авторах

Бетанели Тенгиз Шотович – канд. мед. наук, гл. пульмонолог городского округа Самары, зав. отд-нием пульмонологии ММУ ГБ №4 Самары, асс. каф. госпитальной терапии Самарского государственного медицинского университета. E-mail: tengiz-betaneli@yandex.ru

Кривова Светлана Петровна – канд. мед. наук, асс. каф. госпитальной терапии Самарского государственного медицинского университета

В последние годы прошлого столетия и в начале XXI в. отмечен неуклонный рост заболеваемости населения болезнями органов дыхания. Возросло число больных внебольничной пневмонией, туберкулезом, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), бронхиальной астмой (БА), опухолями.

ХОБЛ – заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризуется существенными внелегочными проявлениями, способными дополнительно отягощать течение болезни у отдельных пациентов. Ее легочная составляющая характеризуется ограничением скорости воздушного потока, которое обратимо не полностью. Ограничение скорости воздушного потока обычно прогрессирует и связано с патологическим воспалительным ответом легких на действие ингалируемых патогенных частиц или газов. ХОБЛ находится на 6-м месте среди ведущих причин смерти в мире.

Среди внешних факторов, способствующих возникновению ХОБЛ, ведущими являются курение табака, химикаты, профессиональная пыль, поллютанты, инфекции. Заболевание развивается постепенно. В клинике преобладают одышка, кашель с мокротой, при прогрессировании болезни появляются признаки сердечной недостаточности. Все вышеуказанные симптомы ухудшают работоспособность, привычный уклад жизни пациента.

В своей работе мы исследовали влияние ХОБЛ на качество жизни больного человека.

В настоящее время увеличилась инвалидизация и смертность больных ХОБЛ. Зачастую причиной смерти становится не дыхательная недостаточность, а возникновение сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с повышенной частотой сердечных сокращений (ЧСС), а пациентам с ХОБЛ присуща тахикардия – закономерное патогенетическое следствие длительной гипоксии миокарда.

Это и послужило теоретическим обоснованием проведения сравнительного исследования по частоте сердечно-сосудистых исходов у пациентов с ХОБЛ в зависимости от различных по механизму действия лекарственных препаратов, влияющих на ЧСС.

Цель исследования заключалась в получении информации о качестве жизни больных ХОБЛ и оценке эффективности применения у них в сравнительном аспекте ингибитора IF-каналов и блокатора Са-каналов, влияющих на снижение ЧСС и частоту сердечно-сосудистых событий.

Материалы и методы

В исследование были включены 50 больных мужчин с доказанной тяжелой (ОФВ₁/ФЖЕЛ<70%, 30%<ОФВ₁<50% от должных величин) и крайне тяжелой степенью (ОФВ₁/ФЖЕЛ<70%, ОФВ₁<30% от должных величин или ОФВ₁<50% от должных величин при наличии дыхательной недостаточности) ХОБЛ. Последняя устанавливалась по стандартам GOLD (с использованием R-графии, ФБС, ФВД, ЭхоКГ, при необходимости КТ). Средний возраст пациентов составил 63,0±5,0 года, средний койко-день – 19±2.

Все пациенты находились на лечении в пульмонологическом стационаре по экстренным показаниям. Диагностировалось обострение 1–2-го типов. Преобладали жалобы на одышку в покое (ЧСС>24 уд/мин), также кашель и мокроту различного характера. При осмотре у всех больных ЧСС>90 уд/мин. У всех больных в анамнезе ХОБЛ была не менее 7 лет, а в последние 1–2 года наблюдалось усиление одышки, ухудшение общего самочувствия, неоднократная госпитализация за последний год. Курили 90% больных.

Среди сопутствующих заболеваний у 52% больных имелись ИБС, стабильная стенокардия напряжения I–II функционального класса (ФК), у 40% – ХЛС, субкомпенсированная стадия, НША, артериальная гипертензия не выше 2-й степени. В анамнезе отсутствовали указания на перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), нарушения ритма.

Всем больным назначали стандартную терапию, включавшую M-холиноблокаторы, β₂-адреностимуляторы, ингаляторные и системные глюкокортикоиды, антибиотики, муколитики, ФБС (от 1 до 5 раз). В отделении реанимации и интенсивной терапии проходили лечение 28% больных, где в том числе им проводили неинвазивную вентиляцию легких. Лечебные сопутствующей патологии с использованием β-блокаторов не проводилось.

Всем больным перед исследованием была проведена оценка качества жизни по Миннесотскому опроснику качества жизни и оценочному тесту по ХОБЛ (CAT).

После проведения опроса качества жизни пациенты были разделены на 2 группы. В каждой группе было одинаковое количество больных с сопутствующей патологией со стороны сердечно-сосудистой системы.

1-я группа – 25 больных (50%) получали IF-ингибитор селективного и специфического действия ивабрадин – кораксан по 7,5 мг 2 раза в день.

2-ю группу составили 25 больных (50%), принимавших блокатор Са-каналов верапамил по 80 мг 2 раза в день.

Период наблюдения соответствовал времени госпитализации.

Результаты полученных исследований

Для исследования качества жизни больных ХОБЛ мы использовали 2 опросника. Вопросы задавал и пояснял медицинский работник. Миннесотский опросник качества жизни включает вопрос: «Мешали ли Вам проявления сердечной недостаточности (больному объяснялись лечащим врачом признаки сердечной недостаточности) жить так, как хотелось бы в течение последнего месяца?» Пациенту предоставлялся 21 пункт ответа на этот вопрос, каждый из которых следовало оценить по шкале от 0 до 5 баллов. Баллы суммировались от 0 до 105. Пункты включали оценку утомляемости в течение дня, возникновения отеков, чувства нехватки воздуха, депрессии, трудностей, связанных с физической нагрузкой, общением с друзьями и родными.

Почти у всех пациентов большее количество баллов (3–5) было отдано ответам, связанным с физической нагрузкой (подъем по лестнице, работа по дому, быстрая утомляемость). Половиной опрошенных более 3 баллов отмечены пункты чувства обузы для родных, беспокойства, ухудшения внимания и памяти.

В результате опроса было выявлено, что 64% больных ХОБЛ оценивают свое качество жизни как «мало или умеренно» измененное, 16% пациентов отметили, что заболевание «не влияет или очень мало» влияет на качество жизни. И только 20% страдающих ХОБЛ, указали, что их качество жизни изменилось «сильно или очень сильно».

Во многих клинических исследованиях было показано, что связь между степенью тяжести ХОБЛ (определяют по показателю ОФВ₁) и баллам и по вопросам оценки состояния здоровья довольно низка. Это послужило одной из причин разработки САТ – валидизированного короткого простого заполняемого пациентом опросника для использования в повседневной клинической практике и оценки влияния ХОБЛ на состояние здоровья пациента.

Основные вопросы отражали оценку влияния ХОБЛ на самочувствие и повседневную жизнь пациента (наличие кашля, мокроты, чувство сдавливания в грудной клетке, появление одышки в зависимости от физической нагрузки, ограничение повседневной деятельности, неуверенности вне дома и другие).

Нами были интерпретированы результаты теста: 14,5% опрошенных испытывали «незначительное» влияние ХОБЛ, у 33% больных имелось «умеренное» влияние ХОБЛ на их жизнь. Лишь 38% пациентов отметили «сильное» и 14,5% – «чрезвычайно сильное» влияние заболевания на свою жизнь.

Несмотря на то что авторами теста САТ отмечена высокая корреляция между уровнем баллов САТ и степенью тяжести ХОБЛ, мы получили в нашем исследовании у 47,5% больных низкую и среднюю степени влияния ХОБЛ на жизнь пациента. Но необходимо еще раз отметить, что в опросе участвовали больные с тяжелой и крайне тяжелой степенью тяжести ХОБЛ.

Кораксан 7,5 мг

Ивабрадин



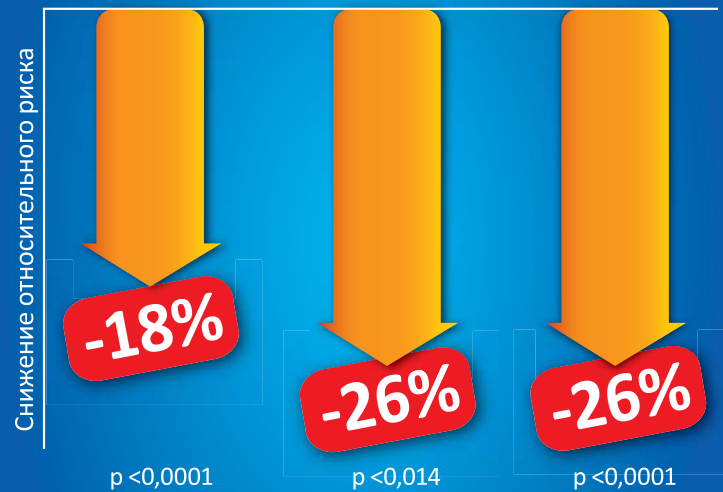
улучшает прогноз
пациентов с ХСН*



Комбинированная
первичная
конечная точка **

Смертность
от ХСН

Госпитализация
по поводу ХСН



** Сердечно-сосудистая смертность + госпитализация по поводу СН

6,5 тыс. пациентов

На фоне самой
современной терапии:
**9 из 10 пациентов
получали ББ и иАПФ**



* K.Swedberg, M.Komajda, M.Bohm, J.S.Borer, I.FordLancet, A.Dubost-Brama, G.Lerebours, L.Tavazzi, on behalf of the SHIFT investigators, Lancet, Published online August 29, 2010.

Мы считаем, что большинство больных недооценивают свое физическое состояние и характеризуют его более легким, чем на самом деле. Четкой связи между тяжелой и крайне тяжелой степенью тяжести ХОБЛ с «сильным и чрезвычайно сильным» влиянием ХОБЛ на жизнь пациента не получено. Необходимо чаще проводить с больным разъяснительные беседы по течению болезни и направлять их в школу больных ХОБЛ.

С целью оптимизации лечения, уменьшения частоты сердечно-сосудистых событий, тахикардии все опрошенные больные были разделены на 2 группы. При поступлении пациентам 1-й группы был назначен I^F-ингибитор селективного и специфического действия ивабрадин – кораксан по 7,5 мг 2 раза в день. К 3–4-му дню заметно снижалась ЧСС, в среднем на 6–7 уд/мин. На фоне пульсурежающей терапии у пациентов с ИБС не наблюдалось учащения приступов стенокардии.

Пациенты 2-й группы с целью снижения ЧСС получали стандартную терапию блокатором Са-каналов верапамилем по 80 мг 2 раза в день. При этом наблю-

далось снижение ЧСС в среднем на 5–7 уд/мин. У 4 больных данной группы при пребывании в стационаре отмечалось усиление, учащение болей за грудиной. У 3 пациентов возник ИМ без Q (ЭКГ в динамике, тропониновый тест), а у одного – прогрессирующая стенокардия в дальнейшем со стабилизацией во II ФК.

Итак, при проведении исследования по Миннесотскому опроснику качества жизни 20% больных отмечают, что ХОБЛ «сильно или очень сильно», а 64% – «мало или умеренно» изменила их качество жизни. При оценке теста по ХОБЛ (CAT) 52,5% пациентов имеют «сильное и чрезвычайно сильное» влияние заболевания на свою жизнь. Многие больные недооценивают свое физическое состояние и характеризуют его более легким, нежели оно есть на самом деле.

При приеме ингибитора I^F-каналов и блокатора Са-каналов у всех пациентов на 5–7-е сутки имеется снижение ЧСС.

В отличие от группы пациентов получавших верапамил, в группе пациентов принимавших кораксан (7,5 мг 2 раза в день) за время госпитализации не отмечено появления сердечно-сосудистых событий.

Атеросклероз и сахарный диабет типа 2: механизмы и управление

Т.Ю.Демидова

Российская медицинская академия последипломного образования Минздравсоцразвития РФ, Москва

Резюме. Сахарный диабет (СД) типа 2 – тяжелое хроническое заболевание, характеризующееся гипергликемией, которая приводит к повреждению, дисфункции и недостаточности различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов. СД типа 2 ассоциирован с более ранним развитием атеросклероза, в среднем на 20 лет, по сравнению с общей популяцией, ускоренной его прогрессией и повышением риска возникновения всех форм ишемической болезни сердца (ИБС) – стенокардии, безболевой ишемии миокарда, инфаркта миокарда, внезапной сердечной смерти. Согласно данным клинических исследований распространенность ИБС у больных СД типа 2 составляет от 33,3 до 87%, а постинфарктный кардиосклероз определяют у 8,3–48,4%. Важнейший фактор риска развития атеросклероза коронарных артерий – дислипидемии – выявляются у 69% больных СД типа 2. Диабетическая дислипидемия способствует развитию атеросклероза независимо от степени повышения уровней общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности, атерогенность которых усиливается при гипергликемии даже после ее коррекции. Гиполипидемическая терапия статинами показана больным СД типа 2 даже при отсутствии клинических признаков ИБС или высокого уровня холестерина. Эти препараты доказали значимую способность профилактировать сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) у пациентов с ИБС и без нее, снижать частоту развития серьезных клинических исходов ССЗ.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, дислипидемии, инфаркт миокарда, статины, гипергликемия, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс.

Atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus: mechanisms and control

T.Yu.Demidova

Department of Endocrinology and Diabetology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Russian Agency for Health Care

Summary. Type 2 diabetes mellitus (DM) is a severe, chronic disease characterized by hyperglycemia that leads to damage to, dysfunction, and failure of various organs, particularly the eyes, kidneys, nerves, heart, and blood vessels. Type 2 DM is associated with an average of 20 years earlier development of atherosclerosis than that in the general population, with its accelerated progression and an increased risk for all forms of coronary heart disease (CHD) – angina pectoris, silent myocardial ischemia, myocardial infarction, and sudden cardiac death. According to clinical findings, the prevalence of CHD among Type 2 DM patients is 33,3 to 87% and postinfarction cardiosclerosis is detectable in

8,3–48,4%. Dyslipidemia is the most important risk factor for coronary artery atherosclerosis and found in 69% of Type 2 DM patients. Diabetic dyslipidemia favors the development of atherosclerosis irrespective of the extent to which the levels of total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol are elevated, atherogenicity of which increases in hyperglycemia and even after its correction. Hypolipidemic therapy with statins is indicated for Type 2 DM patients even if the latter had no clinical signs of CHD or high cholesterol levels. Statins have proven their important ability to prevent cardiovascular disease (CVD) in patients with and without CHD and to reduce the rate of serious clinical CVD outcomes.

Key words: type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, atherosclerosis, coronary heart disease, dyslipidemia, myocardial infarction, statins, hyperglycemia, endothelial dysfunction, oxidative stress.

Сведения об авторе:

Демидова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. эндокринологии и диабетологии ГОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития РФ

За последние 20 лет количество людей, страдающих сахарным диабетом (СД) преимущественно типа 2, увеличилось в мире в 2 раза. По статистике 2007 г. их численность достигла 250 млн, а к 2025 г. составит 380 млн человек. Эта глобальная эпидемия с разрушительными гуманитарными, социальными и экономическими последствиями не только значительно увеличивает общую заболеваемость и инвалидизацию, но и находится в тесной связи с патогенетически ассоциированной сердечно-сосудистой смертностью.

Согласно общепринятому определению СД типа 2 представляет собой тяжелое хроническое постоянно прогрессирующее заболевание, в основном проявляющееся хронической гипергликемией, которая приводит к развитию микро- и макрососудистых осложнений, т.е. повреждению, дисфункции и недостаточности различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов. Рассматривая СД типа 2 прежде всего как нарушение углеводного метаболизма, следует помнить, что здесь имеют место и комплексные изменения жирового обмена, повреждение сосудистой стенки; заболевание сопровождается оксидативным стрессом, эндотелиальной дисфункцией, хроническим неспецифическим воспалением и крайне высокой предрасположенностью к развитию атеросклероза. СД типа 2 причислен Европейским и Американским обществами кардиологов к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) и расценивается как эквивалент ишемической болезни сердца (ИБС), поскольку риск ее развития увеличивается в 2–4 раза по сравнению с общей популяцией и мозгового инсульта у мужчин и с 5–7-кратным увеличением его у женщин. Распространенность ИБС у больных СД типа 2 по данным различных исследований составляет от 33,3 до 87%, а постинфарктный кардиосклероз определяется у 8,3–48,4%. Было показано, что риск развития инфаркта миокарда (ИМ) одинаков для пациентов с СД типа 2, не имеющих в анамнезе ИБС, и пациентов с ИБС, но без диабета. Среди женщин с СД типа 2 этот риск еще выше, а уровень смертности от ИБС в 5–8 раз превышает таковой у женщин без диабета. Более чем 3 из 4 пациентов СД типа 2 умирают от причин, связанных с атеросклерозом, в большинстве случаев из-за ИБС.

Инсульт является второй по частоте причиной смертности в нашей стране и наиболее частой причиной инвалидизации взрослого населения. Относительный риск развития инсульта выше у больных СД типа 2 в 1,8–6 раз по сравнению с лицами без него. В исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention

Trial) риск смерти от инсульта среди пациентов с СД был в 2,8 раза выше по сравнению с пациентами без СД, при этом риск смерти от ишемического инсульта был выше в 3,8 раза; от субарахноидального кровоизлияния – в 1,1 и от внутримозгового кровоизлияния – в 1,5 раза. По различным эпидемиологическим данным до 75% больных СД типа 2 погибают от сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в то время как в общей популяции такой риск составляет около 33%; после перенесенного ИМ до 50% пациентов с СД погибают в течение ближайших 5 лет. Ишемическая болезнь сердца и головного мозга у пациентов с СД встречается в 2 раза чаще, а заболевания периферических сосудов и их специфические последствия – в 4 раза, чем у лиц без диабета. Достаточно сказать, что первый ИМ уносит жизни почти в 2 раза большего количества диабетиков, чем лиц без него и уровень смертности составляет 45% для мужчин и 34% для женщин.

В 1998 г. S.Hafner и соавт. показали, что риск развития ИМ в течение ближайших 7 лет у больных СД, не страдавших поражением коронарных сосудов, достигает 20,2 и 45% у лиц с ИМ в анамнезе. Это не удивительно, ведь только на момент установления диагноза СД типа 2 более 50% пациентов уже имеют многочисленные сердечно-сосудистые нарушения, однако 70% из них не считают, что находятся в группе риска ССЗ. Наличие СД типа 2 сопряжено с возникновением всех форм ИБС – стенокардии, безболевой ишемии миокарда, ИМ, внезапной сердечной смерти. По данным Американской Диабетической Ассоциации (АДА), более чем у 60% больных СД типа 2 продолжительность жизни будет сокращена в связи с ранним развитием ИБС.

Следует подчеркнуть, что многочисленные клинические и эпидемиологические данные свидетельствуют о довольно значительном влиянии СД типа 2 на риск возникновения сердечно-сосудистых событий, а патогенез атеросклероза у этих больных носит многофакторный, полиэтиологичный характер. Классические генетические и приобретенные факторы риска СД [висцеральное ожирение, инсулинорезистентность (ИР), гиперинсулинемия (ГИ) и др.] предрасполагают и стимулируют развитие кардиоваскулярной патологии у таких пациентов и составляют основу гипотезы «единой природы» этих заболеваний, что отличает диабетиков от общей популяции. Необходимо отметить не только большую частоту встречаемости (в 1,4–4,1 раза чаще, чем в общей популяции), но и более мощное негативное влияние традиционных

Таблица 1. Характеристика дислипидемий у пациентов с СД типа 2

– Высокая распространенность
– Типичный для больных СД липидный спектр сыворотки крови: повышение мелких, плотных частиц ХС ЛПНП, ТГ, снижение ХС ЛПВП
– Дислипидемии в основном обусловлены ИР, ГИ, патологическим спектром липопротеидов, а также висцеральным ожирением
– Развитие дислипидемий коррелирует с декомпенсацией СД, при улучшении параметров суточной гликемии наблюдается улучшение липидного профиля
– При СД типа 2 ХС и ТГ представляются одинаково атерогенными
– Дефекты липопротеиновых и внутриклеточных липаз являются следствием ИР и вносят существенный вклад в формирование дислипидемий
– Окисление ЛПНП повышает риск развития атеросклероза

факторов риска ИБС у больных СД типа 2. Так, по данным исследования MRFIT абсолютный добавочный риск развития ИБС у больных СД составляет 25 на 10 тыс. человеко-лет, а наличие любого фактора риска ИБС у лиц с СД типа 2 приводит к 3-кратному увеличению сердечно-сосудистой смертности. Именно поэтому коррекция факторов риска развития ИБС при СД типа 2 представляется более эффективной мерой профилактики, чем непосредственно лечение пациентов с СД типа 2 и ИБС.

Итак, патогенетическая природа атеросклероза при СД типа 2 полиэтиологична и складывается не только из каскада последовательных нарушений, свойственных эссенциальному атерогенезу, но и присоединения специфических для диабета факторов. Соотношение этих звеньев атерогенеза при СД до конца не ясно, поскольку в большинстве случаев атеросклероз при диабете развивается на 20 лет раньше, чем в общей популяции, и значительно быстрее прогрессирует. СД типа 2, как правило, ассоциирован одновременно с несколькими факторами риска ИБС. Экспертами научных Кардиологических Ассоциаций выделены следующие факторы, повышающие риск развития ИБС:

- 1) стиль жизни (высококалорийное, обогащенное жиром питание, табакокурение, избыточное потребление алкоголя, гиподинамия);
- 2) модифицируемые физиологические факторы – повышенное АД, повышенный уровень в крови общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ);
- 3) СД типа 2, ожирение, тромбогенные факторы;
- 4) немодифицируемые личностные факторы (возраст, пол, наличие в семье ИБС или других атеросклеротических заболеваний в возрасте моложе 55 лет у мужчин и моложе 65 лет у женщин, наличие признаков ИБС или других атеросклеротических заболеваний).

Дислипидемии часто встречаются при СД типа 2 и являются важнейшим фактором риска развития атеросклероза коронарных артерий. По данным 3-го Национального исследования здоровья и питания в США у 69% больных СД выявляются характерные нарушения липидного обмена. Повышенный уровень ХС ЛПНП, особенно процентного содержания малых плотных частиц ЛПНП, ТГ и пониженный уровень ХС ЛПВП составляют такое понятие диабетической дислипидемии. Она способствует развитию атеросклероза независимо от повышения уровня общего ХС и общей фракции ХС ЛПНП, атерогенное действие которой усиливается при присоединении гипергликемии натощак и постпрандиально сохраняется после ее коррекции. Гипертриглицеридемия и увеличение фракции малых плотных частиц

ЛПНП способствуют увеличению содержания «пенистых» клеток в атероме. Такая структура ЛПНП ассоциируется с 3-кратным повышением риска ИМ. Особое внимание роли ТГ как фактора риска ИБС обусловлено взаимосвязью их постпрандиальных уровней с выраженностью атеросклеротического поражения сосудов, в первую очередь коронарных. Известно, что уровень триглицеридемии натощак обусловлен в основном концентрацией ЛПОНП, продуцируемых в печени, и продуктами их обмена – «осколочными частицами» (ремнантами) с высоким содержанием ТГ. Постпрандиальный уровень триглицеридемии связан с уровнем хиломикрон (ХМ) и их «осколков», также обогащенных ТГ. Основными факторами, ответственными за очистку плазмы от липопротеидов, обогащенных ТГ, являются липопротеинлипаза, аполипопротеин Е и «осколочные» рецепторы. ХМ и ЛПОНП гидролизуются липопротеинлипазой, связанной с эндотелием. Ремнанты липопротеидов, «осколки» ХМ и ЛПНП могут поступать в печень через так называемые рецепторы аполипопротеинов Е. Рецепторы ЛПНП и белок, связанный с рецептором ЛПНП, влияют на поглощение ремнантов печенью и другими тканями организма. Ремнанты могут входить в артериальную стенку, захватываться макрофагами с превращением в атерогенные пенистые клетки и составлять основной компонент жировых полос в ранней стадии атеросклероза. Таким образом, ремнанты, обогащенные ТГ, участвуют в формировании атером на ранних стадиях их развития и увеличивают содержание в них пенистых клеток. Выраженность диабетической дислипидемии, в первую очередь гипертриглицеридемии, у больных СД типа 2 достоверно связана с уровнем ГИ и ИР (табл. 1).

Однако наличие дислипидемии не в полной мере объясняет повышение риска развития ИБС при СД типа 2. При любом уровне липидов у пациентов с диабетом ИБС протекает тяжелее, чем у людей без него, возможно, из-за повышенного содержания ЛПНП. К тому же повышение окисления ЛПНП у пациентов с СД ассоциировано с повышенным риском развития ИБС, вероятно, в связи с усилением эндотелиальной дисфункции. Окисленные ЛПНП токсичны для клеток эндотелия, поскольку они препятствуют вазодилатации через инактивацию оксида азота и вызывают разрушение эндотелия.

У больных СД типа 2 не меньшее значение имеют такие специфические нарушения, как длительная ИР, ГИ, хроническая гипергликемия и вариабельность ее суточного профиля. Другими словами, при СД типа 2 имеет место взаимодополняющее действие указанных выше факторов, что приводит к ускорению и усилению процессов развития атеросклероза.

Токсическая роль хронической гипергликемии в формировании атеросклеротического процесса в сосудистой стенке частично реализуется посредством развития генерализованной дисфункции эндотелия сосудов, усиления окислительного стресса и диабетических липидных нарушений, а также в результате прямого воздействия на кардиомиоциты, сердечную проводимость и изменения в мелких сосудах сердца. Гипергликемия провоцирует возникновение первичных очагов атероматозного поражения сосудистой стенки и создает условия для формирования специфического клеточного компонента атером. В результате гипергликемия приводит к формированию таких атеросклеротических бляшек, клеточная и интерстициальная структура которых способствует появлению разрывов ее фиброзной капсулы. Это в свою очередь ведет к развитию ранних и тяжелых осложнений ИБС при отсутствии выраженных облитерирующих поражений коронарных сосудов уже на ранних этапах роста атеросклеротической бляшки. Именно разрыв и кровоизлияние в бляшку с образованием внутрикоронарного тромбоза провоцирует внезапную смерть или формирование клинической картины острого коронарного синдрома. Асимптоматический разрыв бляшек приводит к быстрому развитию недостаточности кровообращения из-за возникающей обтурации микроциркуляторного сосудистого русла ниже места разрыва. Подобные разрывы у больных СД типа 2 встречаются почти в 3 раза чаще, чем у лиц без него.

Влияние повышенных уровней глюкозы крови на риск развития ИБС обнаружено во многих исследованиях. Установлено, что у людей с высоким уровнем глюкозы в крови натощак и после нагрузки отмечается достоверно более высокая смертность от ССЗ. Бессимптомная гипергликемия, особенно у женщин, является существенным фактором риска развития ИБС. При увеличении уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) на 1% риск развития ССЗ возрастает на 10%. По данным исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) при СД типа 2 тщательный контроль за уровнем глюкозы в крови

статистически значимо снижает частоту развития микрососудистых осложнений. Влияние жесткого гликемического контроля на риск развития макрососудистых осложнений было менее существенным – выявлялась лишь тенденция к снижению комбинированного показателя частоты развития смертельного ИМ, не смертельного ИМ и внезапной смерти ($COR=16\%$, $p=0,052$).

В более поздних исследованиях была выявлена связь между степенью коррекции уровня глюкозы в крови и частотой развития макрососудистых осложнений. Результаты крупного проспективного обсервационного исследования EPIC-Norfolk (European Prospective Investigation of Cancer and nutrition), включавшего 25 623 мужчин

и женщин в возрасте 45–79 лет, свидетельствуют о том, что при СД у мужчин риск смерти также в значительной степени зависит от уровня HbA_{1c} . Уже начиная с уровня HbA_{1c} выше 5,5% риск ССЗ возрастал в 1,56 раза, а при значении данного показателя выше 7% – в 5,01 раза. В среднем повышение уровня HbA_{1c} на 1% сопровождалось увеличением смертности от ССЗ на 38%, а смертности от ИБС – на 44%. О важной роли нарушений углеводного обмена в развитии ИБС также говорят результаты недавно завершеного обсервационного исследования Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart, включавшего 4961 больного из 25 стран Европы. Данные этого исследования показали, что в момент обращения за медицинской помощью



КРЕСТОР®
розувастатин
Мелодия чистых сосудов!

Дислипидемия
Ишемическая болезнь сердца

- КРЕСТОР замедляет прогрессирование атеросклероза¹
- КРЕСТОР уже в стартовой дозе 10 мг снижает ХС ЛПНП в два раза, в отличие от аторвастатина и симвастатина²
- КРЕСТОР сбалансированно влияет на все параметры липидного спектра³
- КРЕСТОР изучается в международной программе клинических исследований GALAXY, включающей более 60 000 пациентов⁴
- КРЕСТОР хорошо переносится и сочетается с большинством препаратов⁵

КРЕСТОР – товарная марка AstraZeneca group. Лицензировано Shionogi & Co Ltd, Osaka, Japan.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Крестор. 2. Jones P et al. Am J Cardiol 2003; 92:152-160. 3. Schuster H et al. Am Heart J 2004; 147: 705-12. 4. Schuster H, Jonathan C Fox, Expert Opin. Pharmacother. 2004; 5(5):1187-1200. 5. Shepherd J. Cardiology 2007;107:433-443.

Регистрационное удостоверение: П/Н005541/01 от 23.04.09, СЕБ В/04-10. На правах рекламы

по поводу острых и хронических форм ИБС частота выявления нормального уровня глюкозы в крови составляла только 29 и 34% соответственно. В исследовании DECODE (The Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) оценивали риск смерти в зависимости от уровня гликемии натощак и через 2 ч после пероральной нагрузки глюкозой более чем у 25 тыс. пациентов. Было установлено, что постпрандиальная гипергликемия (ППГ) сопровождается достоверным увеличением риска смерти от любой причины, в том числе и от ССО. При этом гипергликемия натощак имела меньшее прогностическое значение. Независимо от уровней гликемии натощак при высокой ППГ риск смертности был в 1,7–2,25 раза выше. Эти данные свидетельствуют о том, что при оценке риска ССО при СД типа 2 необходимо учитывать не только уровни гликемии натощак и HbA1c, но и величину ППГ.

Эндотелиальные клетки первыми подвергаются воздействию гипергликемии, циркулирующих конечных продуктов гликозилирования, окисленных липопротеидов плазмы, высокого гидростатического давления внутри выстилаемых ими сосудов и других повреждающих факторов. Эндотелиоциты реагируют на изменения в физическом, химическом и гуморальном окружении продукцией биологически активных веществ, тем самым определяя тонус ниже лежащих гладкомышечных клеток сосудов, поддерживают неадгезивность интимы, влияют на клеточную пролиферацию, воспалительные и иммунные механизмы в сосудистой стенке. Секреторная функция эндотелия стимулируется механическими и гормональными стимулами по системе обратной связи. Регуляция сосудистого тонуса в значительной мере определяется балансом вырабатываемых эндотелием сосудорасширяющих и сосудосуживающих факторов. Эндотелий сосудов – это мультифункциональная система, которая препятствует возникновению тромбоза и атерогенеза и регулирует кровоток, продуцируя оксид азота – главный медиатор реактивности сосудов. В норме оксид азота ингибирует адгезию и агрегацию тромбоцитов, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, играет ключевую роль во взаимодействии клеток эндотелия и циркулирующих в крови лейкоцитов, а также влияет на проницаемость эндотелиальных клеток для липопротеинов и других атерогенных макромолекул. Оксид азота является также основным фактором, определяющим сосудистый тонус, и может регулировать и распределять кровоток в различных сосудистых бассейнах, изменяя диаметр крупных и мелких артерий и артериол. При СД нарушается функция эндотелия посредством ряда доказанных механизмов: окислительные ЛПНП, гипергликемия, ГИ, оксидативный стресс, повышенный уровень свободных жирных кислот (СЖК).

Клинические последствия эндотелиальной дисфункции не ограничиваются увеличением степени атеросклероза. Эндотелиальная дисфункция играет важную роль в снижении коронарного резерва у больных с сопутствующей артериальной гипертензией и ангиографически неповрежденными коронарными артериями. С.В. Treasure и соавт. показали, что у таких больных отмечен выраженный сосудосуживающий ответ коронарных артерий на ацетилхолин. Неадекватное регулирование коронарного сосуди-

стого тонуса также способствует развитию коронарного атеросклероза. Клетки эндотелия активно участвуют в формировании коллатерального кровотока, который снижен у пациентов с СД типа 2, чем можно объяснить увеличение количества случаев ИМ и возникновение ХСН после ИМ у этих пациентов. Современные данные показывают, что дисфункция эндотелия является ранним клиническим проявлением заболевания и часто сопровождается устойчивостью к сосудорасширяющему действию инсулина, тесно связано с состоянием ИР, нарушением продукции активных форм кислорода и цитокинов. Вероятно, что наряду с состоянием ИР в развитии указанных выше сосудистых нарушений задействованы и другие механизмы.

Оксидативный стресс, при котором происходит повышенное образование свободных радикалов (реактивных производных кислорода) и/или снижение антиоксидантной активности, что нарушает баланс окислительно-восстановительных реакций, играет важнейшую роль в атерогенезе при СД типа 2. В сердечно-сосудистой системе свободные радикалы могут модулировать тонус и структуру сосудов. Реактивные формы кислорода полимеризуют гиалуроновую кислоту и модулируют активность металлопротеиназ MMP-2 и MMP-9, что приводит к разрушению протеогликанов и коллагена, а в итоге – к нарушению состава внеклеточного матрикса и структуры артериальной стенки. Свободные радикалы нарушают эндотелий-зависимый баланс коагуляция/фибринолиз, повышают продукцию трансформирующих факторов роста и сосудистого эндотелиального фактора роста, которые подавляют способность эндотелиальных клеток к регенерации после повреждения. Помимо влияния на рост и структуру сосудов реактивные формы кислорода способны изменять их сократительные и дилататорные реакции. Кислородные радикалы мобилизуют Ca²⁺ из саркоплазматического и митохондриального депо и активируют Na⁺/H⁺-обменник, что приводит к защелачиванию внутриклеточной среды, оказывая прямое стимулирующее влияние на сократимость гладкомышечного слоя сосудистой стенки. Кроме того, морфологическая целостность гладкомышечной стенки сосудов зависит от организации мембранных миофиламентов. Кислородные радикалы могут повреждать клеточный цитоскелет, вызывая выраженные морфологические и структурные изменения, увеличивая проницаемость эндотелия с экстравазацией белков плазмы и других макромолекул, одновременно привлекая провоспалительные белки и клетки, что усугубляет повреждение сосудов.

Следует отметить, что гипергликемия при СД способствует повышенному образованию химически активных свободных радикалов кислорода и неферментному гликозилированию белков, которое изменяет их структуру и функцию. В конечном счете эти видоизмененные белки, известные как конечные продукты гликозилирования, накапливаются у пациентов с хронической гипергликемией. Действие конечных продуктов гликозилирования (посредством рецепторов к конечным продуктам гликозилирования) вызывает повышение проницаемости стенки сосудов, повышение прокоагулянтной активности, адгезию молекул, приток моноцитов, которые способствуют повреждению сосудистой стенки и вызы-

вают дислипидемию путем изменения рецептора–посредника ЛПНП.

Говоря о современных возможностях управления СД типа 2 с позиции ССО, следует подчеркнуть роль многофакторного вмешательства, что подразумевает комплексное достижение строгого гликемического контроля, нормализации АД и липидного обмена, уменьшения висцерального жирового депо в подавляющем большинстве случаев с применением медикаментозных средств. При СД в первую очередь требуется достижение стабильного, целевого гликемического контроля через призму безопасности, что требует индивидуализации целевых уровней углеводных параметров в зависимости от возраста, ожидаемой продолжительности жизни, наличия сопутствующей патологии и склонности к гипогликемическим реакциям. Приоритетными препаратами первой линии терапии наравне с изменением образа жизни (ИОЖ) являются метформин и ингибиторы ДПП-4 как обладающие оптимальным соотношением преимуществ и потенциальных побочных эффектов, включая гипогликемические реакции. С позиции стратегии подчеркивается значимость раннего интенсивного вмешательства, необходимость своевременной интенсификации лечения, перехода на комбинированную таблетированную терапию и назначение инсулина.

Наравне с мероприятиями по устранению гипергликемии при ведении пациентов с СД типа 2 не менее важно контролировать другие модифицируемые факторы риска, особенно при достижении оптимальных показателей АД и липидов. Так, интенсивное лечение гипертензии доказало экономическую и терапевтическую эффективность, что указано в последних международных и отечественных рекомендациях. Целевым значением артериального давления при СД признан уровень <130/80 мм рт. ст., который следует поддерживать постоянно. Для достижения этой задачи рекомендовано использовать комплексную антигипертензивную терапию с обязательным вовлечением препаратов, блокирующих повышенную активность РААС, поскольку эти средства помимо гипотензивного эффекта обладают доказанными нефро-, вазо- и кардиопротективными свойствами. Необходимо помнить, что чрезвычайно часто при СД типа 2 возникает обоснованная необходимость комбинированного антигипертензивного лечения, где основными партнерами выступают препараты из классов тиазидовых диуретиков и блокаторов кальциевых каналов.

Более подробно обсуждая вопрос контроля многочисленных нарушений липидного спектра, важно подчеркнуть, что для большинства пациентов с СД типа 2 основной целью терапии дислипидемий (за исключением выраженной гипертриглицеридемии) является снижение уровня ЛПНП ниже 100 мг/дл (2,6 ммоль/л). Соблюдение рекомендаций по ИОЖ, включающие рациональную диетотерапию, увеличение физической активности, снижение веса и прекращение курения может помочь части пациентов достичь целевых значений липидов. Коррекцию питания следует проводить с учетом возраста пациента, сопутствующей терапии, уровня липидов и других медицинских показателей, но главным образом направлена на снижение количества насыщенных жиров, транс-жиров, холестерина и увеличение потреб-

ления ω -3 жирных кислот, клетчатки (овес, овощи, цитрусовые) и растительных станолов/стеролов. Контроль гликемии также оказывает положительное влияние на уровень липидов, особенно у пациентов с высоким уровнем ТГ и гипергликемией.

Однако в настоящее время накоплены убедительные научные доказательства и клинические данные, подтверждающие необходимость широкого применения статинов для активной первичной и вторичной профилактики атеросклероза у больных СД типа 2. Результаты исследований свидетельствуют о том, что гиполипидемическая терапия показана больным СД типа 2, даже при отсутствии клинических признаков ИБС или высокого уровня ХС. За последние 10–15 лет многие крупномасштабные международные клинические исследования продемонстрировали положительный эффект медикаментозной гиполипидемической терапии, преимущественно статинов, на развитие ССЗ у пациентов с ИБС и ее профилактику. Анализ подгрупп пациентов с СД во многих исследованиях, а также исследования, посвященные исключительно пациентам с СД типа 2, продемонстрировали значимую способность статинов профилактировать ССЗ у пациентов с ИБС и без нее. Снижение частоты развития серьезных клинических исходов ССЗ (ИБС и несмертельный ИМ) более выражено у пациентов с СД и повышенным риском ССЗ (имеющиеся ССЗ и/или высокий уровень ЛПНП или ХС). Не менее значим достоверный положительный эффект терапии статинами пациентов с СД и умеренным риском развития ССЗ.

Исследования, проведенные в этой области, имели различную продолжительность (3,3–5,4 года) и продемонстрировали различные результаты, однако во всех было отмечено снижение риска развития ССЗ и несмертельного ИМ у больных СД типа 2 на фоне терапии статинами. Во всех исследованиях влияние статинов на развитие ССЗ изучали в сравнении с плацебо, используя различные дозы статинов или различные препараты этой группы для снижения уровня ЛПНП. В плацебо-контролируемых исследованиях в основном достигалось снижение уровня ЛПНП на 30–40% по сравнению с исходным. Это снижение является целью лечения для пациентов, у которых невозможна нормализация уровня ЛПНП или исходный уровень был слишком высоким, или пациент не смог переносить необходимую дозу препарата. Другими словами, у пациента с небольшим превышением ЛПНП уровня 100 мг/дл назначение небольших доз препарата приводит к снижению ЛПНП на 30–40%, что может быть достаточным. Ранее проведенные клинические исследования у пациентов высокого риска, например с выраженным коронарным синдромом или ранее отмечавшимися ССЗ, продемонстрировали, что более агрессивная терапия высокими дозами статинов с целью снижения ЛПНП до 70 мг/дл, имела больший эффект в предотвращении ССЗ. Таким образом, при высоком риске развития ССЗ целевой уровень ЛПНП должен составлять 70 мг/дл. Данные о рисках развития основных ССЗ (смерти от ИБС или несмертельного ИМ) в течение 10 лет в зависимости от проводимой в каждом исследовании терапии представлены в табл. 2. Снижение риска развития ССЗ в течение 10 лет было статистически значимо в группах, получавших лечение статинами по сравнению с плацебо ($p=0,0007$), и тесно коррелировало с уровнем ЛПНП. У различных

Таблица 2. Риски развития основных ССЗ в течение 10 лет на фоне терапии статинами

Исследование	Профилактика ССЗ	Доза статина и сравнение	Снижение риска, %	Относительное снижение риска, %	Абсолютное снижение риска, %	% снижения ЛПНП
45-DM	2*	Симвастатин 20–40 мг против плацебо	85,7–43,2	50	42,5	186 до 119 мг/дл (36%)
ASPEN 2*	2*	Аторвастатин 10 мг против плацебо	39,5–24,5	34	12,7	112 до 79 мг/дл (29%)
HPS-DM	2*	Симвастатин 40 мг против плацебо	43,8–6,3	17	7,5	123 до 84 мг/дл (31%)
CARE-DM	2*	Правастатин 40 мг против плацебо	40,8–35,4	13	5,4	136 до 99 мг/дл (27%)
TNT-DM	2*	Аторвастатин 80 мг против 10 мг	26,3–21,6	18	4,7	99 до 77 мг/дл (22%)
HPS-DM	1*	Симвастатин 40 мг против плацебо	17,5–11,5	34	6,0	124 до 86 мг/дл (31%)
CARDS	1*	Аторвастатин 10 мг против плацебо	11,5–7,5	35	4,0	118 до 71 мг/дл (40%)
ASPEN 1*	1*	Аторвастатин 10 мг против плацебо	9,8–7,9	19	1,9	114 до 80 мг/дл (30%)
ASCOT-DM	1*	Аторвастатин 10 мг против плацебо	11,1–10,2	8	0,9	125 до 82 мг/дл (34%)

пациентов влияние статинов на уровень ЛПНП значительно различается, и причины этих различий пока не ясны. При применении максимально переносимых доз без достаточного эффекта (менее 30% снижения по сравнению с исходным уровнем) основной целью лечения будет поиск дополнительных способов снижения ЛПНП. В качестве дополнительной терапии следует использовать ниацин, фенофибрат, эзетемиб и производные желчной кислоты. Однако доказательств эффективности подобной терапии пока достаточно слабы.

Помимо многократно доказанной липидснижающей эффективности статины обладают рядом дополнительных полезных свойств. Они способны воздействовать на стабильность атеросклеротической бляшки, что имеет решающее значение в предотвращении сердечно-сосудистых событий. Механизм этого воздействия заключается в непрямой активации PPAR-рецепторов. Известно, что в результате подавления активности ГМГ-КоА-редуктазы под влиянием статинов уменьшается количество мевалоновой кислоты – промежуточного продукта синтеза холестерина. Мевалоновая кислота в нормальных условиях стимулирует продукцию специфических белков, которые снижают чувствительность PPAR-рецепторов. Таким образом, снижение синтеза мевалоновой кислоты способствует активации PPAR-рецепторов под влиянием физиологических стимулов, к которым относятся в первую очередь СЖК, уровень которых у больных СД типа 2 резко повышен. Активация PPAR-рецепторов, расположенных в моноцитах и макрофагах, ведет к снижению продукции факторов тканевого воспаления, а в эндотелиальных клетках приводит к снижению продукции эндотелина-1 и повышению выработки оксида азота, что в совокупности стабилизирует атерому и уменьшает опасность разрыва атеросклеротической бляшки.

К другим эффектам статинов, способным повлиять на сердечно-сосудистый риск, относятся противовоспалительный, антиагрегантный и антиоксидантный. Они не зависят от гипохолестеринемического действия статинов, и значение их возрастает по мере получения все больших доказательств в пользу воспалительной теории атерогенеза. В качестве подтверждения возможной роли плеiotропных эффектов

статинов в снижении риска сердечно-сосудистых событий многие рассматривают раннее проявление их благоприятного клинического эффекта – через 6 мес после начала лечения в исследовании WOSCOPS и через 7 мес – в LIPID. Считается, что само по себе снижение уровней липидов сказалось бы на клиническом течении заболевания значительно позже. Кроме того, значимость плеiotропных эффектов статинов в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений подтверждается в ретроспективном анализе исследования PROVE-IT TIMI 22, где было показано, что наибольшую пользу от лечения получили те пациенты, у которых одновременно с уменьшением концентрации ХС ЛПН крови произошло снижение уровня С-реактивного белка (СРБ). Помимо влияния на риск осложнений ССЗ плеiotропные эффекты статинов могут оказывать воздействие на развитие микрососудистых осложнений СД типа 2. Статины снижают содержание в плазме СРБ, подавляют синтез провоспалительных цитокинов: α -фактора некроза опухоли, интерлейкина-1 (ИЛ-1), ИЛ-6 и ИЛ-8, а также способствуют улучшению регионарного кровотока посредством воздействия на выработку оксида азота. Кроме того, статины обладают способностью улучшать функцию эндотелия, которая при СД существенно нарушена.

Согласно современным рекомендациям ведущих международных и отечественных регламентирующих организаций пациентам с манифестными ССЗ старше 40 лет к ИОЖ необходимо добавить медикаментозную терапию вне зависимости от уровня липидов. Статины являются препаратами выбора для снижения уровня ЛПНП, в частности при СД типа 2, и давно стали стандартом оказания медицинской помощи больным во всем мире. Пациентам, не попадающим в группу, описанную выше, терапия статинами показана при неадекватном уровне ЛПНП на фоне ИОЖ и компенсации СД, а также в случае повышения риска развития ССЗ (например, длительное течение СД или большое число факторов риска развития ССЗ).

Несмотря на обширную доказательную базу, рекомендации ведущих клинических организаций и доступность эффективных лекарственных препаратов из группы статинов (табл. 3), сегодня лишь небольшое число больных СД типа 2 получают гиполипидемическую терапию даже при наличии ССЗ.

Таблица 3. Терапия дислипидемии/назначение статинов и коррекция доз

Статин	Начальная доза, мг/сут	Клинически эффективная доза, мг/сут
Аторвастатин (Липримар)	10	10–80
Флувастатин (Лескол, Лескол форте)	20	20–80
Ловастатин (Мевакор)	10–20	20–80
Правастатин (Липостат)	10–20	10–40
Розувастатин (Крестор)	10	10–40
Симвастатин (Зокор)	10	10–80

Таблица 4. Клиническая эффективность статинов и динамика уровней ЛПНП на фоне терапии

Препарат	10 мг	20 мг	40 мг	80 мг
Аторвастатин	↓↓	↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓
Флувастатин	–	↓	↓	↓↓
Ловастатин	–	↓	↓↓	↓↓↓
Правастатин	↓	↓↓	↓↓	–
Розувастатин	↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	–
Симвастатин	↓↓	↓↓	↓↓↓	↓↓↓

Примечание. ↓ – снижение до 30%, ↓↓ – снижение до 40%, ↓↓↓ – снижение до 50%, ↓↓↓↓ – снижение более 50%. Статины снижают содержание ТГ на 15–25% и увеличивают концентрацию ЛПВП на 5–15%.

Гиполипидемическая терапия статинами является неотъемлемой составляющей многофакторного управления СД типа 2, она высокоэффективна в качестве первичной и вторичной профилактики атеросклероза у больных СД типа 2 и призвана снизить показатели ССЗ и смертности у этих больных. Такие хорошо зарекомендовавшие себя в клинической практике статины, как розувастатин (Крестор), аторвастатин и другие (табл. 4) должны занимать достойную нишу в лечении больных СД типа 2, сравнимую с назначением ингибиторов АПФ для контроля АД или метформина для коррекции ИР и гипергликемии.

Ключевые рекомендации по лечению дислипидемии и цели терапии

- У большинства взрослых пациентов измерение уровня липидов натощак следует проводить 1 раз в год. У пациентов с низким риском дислипидемии (уровень ЛПНП ниже 100 мг/дл, ЛПВП выше 50 мг/дл и ТГ ниже 150 мг/дл) уровень липидов можно оценивать 1 раз в 2 года (Е)*.
- ИОЖ касаются снижения употребления в пищу насыщенных жиров, транс-жиров и холестерина. Увеличение в рационе ω-3 жирных кислот, клетчатки и растительных стеролов/станолов, снижение веса (если необходимо) и увеличение физической активности. Эти мероприятия рекомендованы пациентам с СД для улучшения показателей липидного профиля (А)*.
- Терапию статинами следует добавить к ИОЖ вне зависимости от исходных уровней липидов у пациентов с СД типа 2, если:
 - имеется ССЗ (А)*.
 - отсутствуют манифестные ССЗ, но возраст старше 40 лет и имеется 1 или несколько факторов риска развития ССЗ (А)*.
- Для пациентов с низким риском, без признаков, указанных выше, терапия статинами должна быть назначена при уровне ЛПНП выше 100 мг/дл или при наличии множественных факторов риска ССЗ (Е)*.
- У пациентов без манифестных ССЗ целевое значение ЛПНП ниже 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) (А)*.
- При наличии манифестных ССЗ необходимо до-

стичь более низких значений ЛПНП (ниже 70 мг/дл или 1,8 ммоль/л) даже увеличив дозу статинов (В)*.

- Если пациенты не переносят лечебную дозу статинов, альтернативной целью может стать снижение хотя бы 30–40% от исходного уровня ЛПНП (А)*.
- Уровень ТГ ниже 150 мг/дл (1,7 ммоль/л), ЛПВП выше 40 мг/дл (1,0 ммоль/л) у мужчин и выше 50 мг/дл (1,3 ммоль/л) у женщин – цель терапии. Тем не менее значения ЛПНП на фоне терапии статинами – наиболее важная цель (С)*.
- Если цель не достигнута на максимальной переносимой дозе статинов, то требуется комбинированная терапия статинами и другими гиполипидемическими препаратами, однако подобных исследований по оценке ее влияния на ССЗ не проводилось (Е)*.
- Терапия статинами противопоказана при беременности (Е)*.

Список использованной литературы

1. Сусеков АВ. Вторичная профилактика атеросклероза: 30 лет применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Справочник поликлинического врача. 2005; 5 (6).
2. Шальнова СА, Деев АД. Уроки исследования OSKAP – Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике 2005–2006 гг. Кардиоваск. тер. и профилактика. 2006; 6 (1): 1–7.
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2011; 34 (Suppl. 1): 11–63.
4. Buchwald H, Varco RL, Matts JP et al. for the POSCH Group. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia: report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). N Engl J Med 1990; 323: 946–55.
5. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005; 366: 1267–78.
6. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA et al. Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. Collaborative Study Group. Collaborative Study Group. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. An Intern Med 2003; 138: 542–9.
7. Colboun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA et al. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. Lancet 2004; 364: 685–96.

* Уровень доказательности.

8. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P et al. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005–16.
9. Costa J, Borges M, David C, Vaz Carneiro A. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2006; 332: 1115–24.
10. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–589.
11. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–97.
12. Garg A. Statins for all patients with type 2 diabetes: not so soon. *Lancet* 2004; 364: 641–2.
13. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moye LA et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. The Care Investigators. *Circulation* 1998; 98: 2513–9.
14. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772–6.
15. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr et al. the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation, and American Heart Association: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227–39.
16. Haffner SM. Dyslipidemia management in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27 (Suppl. 1): S68–71.
17. Howard BV. Pathogenesis of diabetic dyslipidaemia. *Diabetes Rev* 1995; 3: 423–32.
18. Irons BK, Kroon LA. Lipid Management with Statins in Type 2 Diabetes Mellitus. *An Pharmacother* 2005; 39 (10): 1714–8.
19. Juutilainen A, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K et al. Type 2 diabetes as a «coronary heart disease equivalent»: an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care* 2005; 28: 2901–7.
20. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006; 29: 1478–85.
21. Lehto S, Ronnemaa T, Haffner SM et al. Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle-aged patients with NIDDM. *Diabetes* 1997; 46: 1354–59.
22. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004–10.
23. Manzato E, Zambon A, Lapolla A, Zambon S et al. Lipoprotein abnormalities in well-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1993; 16: 469–75.
24. Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20: 614–20.
25. Ridker RM, Morrow DA, Rose LM et al. Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/l and C-reactive protein <2 mg/l: an analysis of the PROVE IT-TIMI 22 trial. *JACC* 2005; 45 (10): 1644–8.
26. Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 2004; 291: 335.
27. Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, Wedel H et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-lipid lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005; 28: 1151–7.
28. Shephard J, Barter P, Carmena R, Deedwania P et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1220–6.
29. Sibai BM. Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med* 1996; 335: 257–65.
30. Snow V, Aronson MD, Hornbake ER, Mottur-Pilson C et al. Lipid control in the management of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *An Intern Med* 2004; 140: 644–9.
31. Solano MP, Ronald BG. Lipid Management in Type 2 Diabetes Clinical Diabetes 2006; 24: 27–32.
32. Syvanne M, Taskinen M-R. Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1997; 350 (Suppl. 1): 20–3.
33. Taskinen MR, Labdenperi S, Syvanne M. New insights into lipid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *An Med* 1996; 28: 335–40.
34. Voelker R. Widespread statin use recommended for patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2004; 291: 2419–20.

* —————

Хроническое легочное сердце: классификация, клиника, диагностика, лечение. Часть II*

О.В.Полякова, Г.Г.Арабидзе

ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет
Минздравсоцразвития РФ

Резюме. Во второй части обзора представлены современные методы лечения хронического легочного сердца (ХЛС) с учетом патофизиологических механизмов развития легочной гипертензии и ХЛС, их эффективность и влияние на прогноз у таких больных.

Ключевые слова: хроническое легочное сердце, легочная гипертензия, гипертрофия правого желудочка, вазоконстрикция мелких ветвей легочной артерии и прекапилляров, рефлекс Савицкого–Эйлера–Лильестранда, оксид азота (NO), простагландины, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы.

Chronic pulmonary heart: classification, clinic, diagnostics, treatment. Part 2

O.V.Polyakova, G.G.Arabidze

Hospital Therapy Department №2 MSMSU (Head of Department professor K.I.Tebloev)

Summary. The second part of this review presents modern methods of treatment of CPH in the light of pulmonary hypertension and CPH pathophysiological mechanisms as well as their efficacy and impact on prognosis in these patients.

Key words: chronic cor pulmonale (CCP), pulmonary hypertension, right ventricular hypertrophy, vasoconstriction of the small branches of pulmonary arteries and precapillaries, reflex Savitsky-Euler-Lilestranda, nitric oxide (NO), prostaglandins, endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase inhibitors.

Сведения об авторах

Полякова Ольга Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 Московского государственного медико-стоматологического университета. Тел. (499) 252-06-25

Арабидзе Григорий Гурамович – докт. мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 Московского государственного медико-стоматологического университета. E-mail: arabidze@mail.ru

Лечение хронического легочного сердца

Несмотря на достигнутые за последние десятилетия очевидные успехи в терапии хронического легочного сердца (ХЛС), смертность больных остается высокой. При наличии развернутой клинической картины ХЛС 2-летняя выживаемость больных составляет 45%, а продолжительность жизни в среднем колеблется от 1,3 до 3,8 лет, поэтому поиск новых средств, позволяющих ее увеличить, весьма актуален [8].

Лечение легочной гипертензии и ХЛС должно быть этиотропным [25].

Бронхиальная астма: глюкокортикоиды местно и системно, бронхолитические средства различных групп.

Хроническое обструктивное заболевание легких: бронхолитические [25] и отхаркивающие средства, ЛФК, массаж, физиотерапия, курортное лечение.

Туберкулез: противотуберкулезные средства, хирургическое лечение.

Пневмокониозы: прекращение контакта с профессиональными вредностями.

Интерстициальные заболевания легких: глюкокортикоиды, цитостатические средства, интерферон.

Саркоидоз: глюкокортикоиды.

Диффузные заболевания соединительной ткани: глюкокортикоиды, цитостатические средства.

Сдавление извне легочной артерии и вен: хирургическое лечение.

Деформации грудной клетки: хирургическая и ортопедическая коррекция.

Синдром ночного апноэ: диета, специальные методики (SIPAP-терапия).

Лечение непосредственно ХЛС направлено на основные механизмы его патогенеза [4, 6, 16, 21, 23].

Оксигенотерапия

Назначение кислорода показано при всех формах легочной гипертензии. Под его воздействием уменьшается гипоксия и как следствие вазоконстрикция сосудов малого круга, улучшается метаболизм тканей. При этом следует учитывать, что больным хронической легочной гипертензией необходима длительная, иногда пожизненная, кислородотерапия, применяемая в том числе в домашних условиях. В силу этого следует выбирать максимально комфортный для больного режим ингаляции. Кислород ингалируют через носовые канюли, лицевую маску. Очень редко у взрослых используются кислородные палатки.

*Часть I статьи см. в т. 2, №1, 2011 г.

Лечение кислородом имеет свои ограничения: при передозировке есть опасность гипероксического поражения ткани легкого. Наиболее приемлемым методом контроля оксигенотерапии является пульсоксиметрия, определяющая степень насыщения гемоглобина крови кислородом (SPO₂). Нормальная величина SPO₂ находится в диапазоне 94–98%. Снижение данного показателя до 90–94% рассматривается как умеренная гипоксемия, до 85–90% – как выраженная [6, 16, 21, 23].

Медикаментозная терапия легочной гипертензии прежде всего направлена на снижение тонуса резистивных сосудов и включает применение сосудорасширяющих средств различных групп [17].

Самая большая трудность при подборе препаратов заключается в том, что необходимы средства, преимущественно воздействующие на сосуды малого круга и минимально снижающие при этом системное артериальное давление.

Этому требованию отвечают антагонисты кальция, препараты из группы простагландинов, оксид азота [4, 6, 17, 23].

Антагонисты медленных кальциевых каналов

Основным механизмом действия этой группы лекарств является расслабление гладких мышц сосудов вследствие уменьшения внутриклеточного движения ионов кальция во время сокращения [3, 16, 21, 23]. Тактика назначения антагонистов кальция (АК) у пациентов с ХЛС несколько отличается от таковой при терапии других заболеваний и заключается в соблюдении основных четырех правил.

Правило первое: дозу препаратов следует «титровать», начиная с небольших дозировок и, постепенно увеличивая их, доводить до максимально переносимой. Для нифедипина начальные дозы составляют 20–40 мг/сут; каждые 3–5 дней дозу увеличивают на 20 мг/сут. Начальные дозировки исрадипина – 2,5–5 мг/сут, каждые 3–5 дней дозу повышают на 2,5–5 мг/сут. Дилтиазем: начальная доза 30–60 мг/сут, каждые 3–5 дней дозу увеличивают на 30 мг/сут.

Правило второе: необходимо подобрать дозу препарата с учетом уровня давления в ЛА: при систолическом давлении в легочной артерии (СДЛА), определенном при катетеризации правых отделов сердца или ЭхоКГ-исследовании менее 50 мм рт. ст.: нифедипин – 40–60 мг/сут, исрадипин – 7,5–10 мг/сут, амлодипин – 3–5 мг/сут, дилтиазем – 120–180 мг/сут, леркамен 10 мг/сут; при СДЛА от 50 до 100 мм рт. ст.: нифедипин – 80–120 мг/сут, исрадипин – 10–12,5 мг/сут, дилтиазем – 180–240 мг/сут; при СДЛА более 100 мм рт. ст.: нифедипин – 120–180 мг/сут, исрадипин – 12,5–15 мг/сут, дилтиазем – 240–360 мг/сут.

Правило третье: нужно дифференцированно подходить к возникающим побочным эффектам при назначении АК. В то время как системную гипотонию и выраженную тахикардию можно отнести к серьезным побочным реакциям, требующим коррекции дозы или даже отмены препаратов, такие побочные эффекты, как покраснение конечностей, лица, чувство жара, отеки лодыжек не должны вызывать паники у лечащих врачей.

Правило четвертое: не стоит ожидать немедленно эффекта от АК, поскольку лишь в четверти случаев можно наблюдать быстрое, развивающееся через не-

сколько дней от начала терапии улучшение, в остальных случаях заметное клиническое улучшение наблюдается, как правило, лишь через 3–4 нед [26–28].

Простагландины

Обладают сильным сосудорасширяющим действием, являются эндогенными ингибиторами агрегации тромбоцитов [39]. Достоинство применения этих препаратов при легочной гипертензии заключается в их относительно селективном воздействии на легочные сосуды, а также в антитромбоцитарном действии. К недостаткам простагландинов можно отнести необходимость длительного внутривенного введения, поскольку период их полураспада очень короткий. Препараты простагландинов применяются в тяжелых ситуациях при первичной легочной гипертензии, у больных вторичной формой с выраженной облитерацией легочных сосудов, например при системной склеродермии. Для длительной инфузии применяют специальный портативный насос, соединенный с катетером Хикмана [27, 28], который находится в яремной или подключичной вене. Простагландин E-1 (альпростадил, вазaproстан) назначают в начальной дозе – 5–10 нг/кг/мин, в дальнейшем постепенно увеличивается до 30 нг/кг/мин; эпопростенол – начальная доза 4 мг/кг/мин, при длительном применении 1–2 мг/кг/мин; трепростинил – начальная доза 1,25 нг/кг/мин с постепенным повышением, но не более 40 нг/кг/мин, простациклин – 2–24 нг/кг/мин [39].

Побочные реакции – системная гипотония, сердечные, головные боли, боли в животе, покраснение лица и конечностей, тошнота [27, 28].

Антагонисты рецепторов эндотелина

Важную роль в терапии ЛГ приобрели в настоящее время антагонисты рецепторов эндотелина. Это относительно новое направление в лечении легочной гипертензии. Синтезирован препарат *бозентан* (траклер) – антагонист рецепторов эндотелина в клетках сосудов. Проведено испытание данного препарата при лечении тяжелых форм легочной гипертензии в рамках специальной программы и доказан долгосрочный эффект терапии данным препаратом.

Ситаксентан – селективный пероральный блокатор рецепторов эндотелина. Проведенные исследования продемонстрировали увеличение толерантности к физической нагрузке и улучшение показателей гемодинамики у больных с первичной легочной гипертензией.

Амбризентан – селективный антагонист рецепторов эндотелина. Относится к препаратам пропаноидной кислоты. В дозе 5–10 мг/сут показал уменьшение клинических симптомов, увеличение толерантности к физической нагрузке и улучшение показателей гемодинамики.

Побочное действие препаратов данной группы – увеличение печеночных ферментов. Данный эффект полностью обратим после снижения дозы или отмены препарата [16, 21].

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа

Сильденафил – эффективен за счет увеличения цГМФ в клетке. Рекомендуются доза – 20–80 мг 3 раза в день с постепенной титрацией дозы до максимальной.

Тадалафил – 5–40 мг 1 раз в день.

В проведенных исследованиях доказано положительное влияние на толерантность к физической нагрузке, выраженность симптомов и улучшение показателей гемодинамики у больных с рецидивирующим ТЭЛА и ХЛС [16, 21].

Оксид азота

Оксид азота (NO) активирует гуанилатциклазу в гладкомышечных клетках легочных сосудов, повышает уровень цГМФ и снижает внутриклеточное содержание кальция. В результате происходит снижение тонуса резистивных сосудов малого круга [38]. NO является «золотым стандартом» для проведения острых проб с целью выявления пациентов, отвечающих и не отвечающих на вазодилатирующую терапию. Он выгодно отличается от простагландинов более коротким периодом действия, простотой назначения (ингаляция через лицевую маску или назальный катетер), практически полным отсутствием побочных эффектов, низкой стоимостью. Для проведения острой пробы используют ингаляцию NO в возрастающей концентрации. Как правило, максимальное падение давления в ЛА отмечается уже после применения начальной дозы через 2 мин.

Оксид азота применяют в виде ингаляций. Вследствие этого происходит быстрое соединение данного вещества с гемоглобином, предотвращается попадание оксида азота в системный кровоток и развитие артериальной гипотонии. Поэтому оксид азота считается селективным вазодилататором, действующим исключительно на сосуды малого круга кровообращения.

В настоящее время разработаны методики длительного назначения оксида азота. Созданы специальные портативные ингаляционные системы. Лечение проводят в течение нескольких недель, но имеются сообщения о более длительном назначении препарата – до 1–2 лет [6, 14, 16, 21, 23, 27–29, 33, 50].

В большинстве случаев хронической легочной гипертензии развивается легочное сердце, прогрессирование которого приводит к сердечной правожелудочковой недостаточности. В связи с этим в комплекс лечебных воздействий включаются еще три группы препаратов – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), сердечные гликозиды и диуретики.

Нитраты пролонгированного действия

Имеется ряд сообщений об эффективном назначении нитратов пролонгированного действия у пациентов с ЛС. Чаще всего это больные хроническими obstructивными заболеваниями легких и сопутствующей ИБС [23, 33].

Механизм действия нитратов при ХЛС, кроме дилатации артерий малого круга, включает:

- уменьшение постнагрузки на правый желудочек за счет уменьшения притока крови к правым отделам сердца вследствие венодилатации; снижение постнагрузки на правый желудочек за счет уменьшения гипоксической вазоконстрикции легочных артерий (этот эффект может оказаться нежелательным – см. ниже);
- снижение давления в левом предсердии и уменьшение посткапиллярной легочной гипертензии за счет уменьшения конечно-диастолического давления в левом желудочке.

Для предупреждения развития толерантности к нитратам в течение суток необходимо делать перерывы в их приеме продолжительностью 7–8 ч, назначать их курсами по 2–3 нед с недельным перерывом.

Можно применять в качестве вазодилатора *молсидомин* (корватон), который метаболизируется в печени в соединение SIN-IA, содержащее свободную NO-группу. Это соединение самопроизвольно выделяет азота оксид (NO), стимулирующий гуанилатциклазу, что ведет к образованию циклического гуанозинмонофосфата в гладкомышечной клетке и расширению сосудов. В отличие от нитратов при лечении молсидомин не развивается толерантность. Молсидомин принимают внутрь по 4 мг 3 раза в день под контролем АД.

Поскольку действие нитратов на сосуды реализуется за счет того, что они являются донаторами азота оксида (NO), в последнее время в терапии больных с ХЛС рекомендуется включать ингаляции окиси азота; обычно небольшое количество окиси азота добавляют к кислородно-воздушной смеси во время проведения оксигенотерапии. Преимущество ингаляций NO перед обычным приемом нитратов внутрь заключается в том, что в этом случае возникает селективное расширение сосудов малого круга и не происходит нарушения соотношения между вентиляцией и перфузией, так как вазодилатирующий эффект развивается только там, куда попадает NO, т.е. происходит расширение артерий только вентилируемых отделов легких [16, 21, 23].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)

ИАПФ уменьшают активность ренин-ангиотензиновой системы, препятствуют задержке натрия и воды, замедляют процесс ремоделирования миокарда, уменьшают периферическую артериальную вазоконстрикцию [7, 12, 16, 21, 23, 26].

Каптоприл 12,5 – 25 мг 3 раза в день;

Эналаприл 2,5 – 5 мг 1–2 раза в сутки;

Рамиприл (тритаце) 2,5 – 5 мг 1 раз в сутки;

Цилазаприл (инхибейс) 2,5 – 5 мг 1 раз в сутки.

Можно применять фиксированные комбинации ИАПФ с антагонистами медленных кальциевых каналов: амлодипин/беназеприл гидрохлорид (2,5/10, 5/10, 5/20, 10/20 мг); эналаприл малеат/фелодипин (5/5 мг); трандолаприл/верапамил (2/180, 1/240, 2/240, 4/240 мг).

Мочегонные средства

Мочегонные средства – салуретики и антиальдостероновые препараты – прямо воздействуют на важнейший фактор патогенеза сердечной недостаточности – задержку натрия и воды в организме [16, 21, 23]. Применяют в основном фуросемид (лазикс) в индивидуально подобранной дозе (средняя суточная доза 20–80 мг, но иногда при выраженных отеках она может быть увеличена до 600 мг). Препарат можно применять перорально, внутривенно и внутримышечно. Можно также использовать и петлевой диуретик нового поколения Торасемид (Диувер) в дозе 10–40 мг/сут.

При упорных отеках целесообразно комбинированное применение салуретиков и антиальдостероновых средств – спиронолактона (верошпирон, альдактон, практон, альдспирон) в дозе 50–100 мг/сут.

Побочные действия фуросемида: гипокалиемия, гиперурикемия, неврит слухового нерва, аллергические реакции.

Антикоагулянтная терапия

Показания к применению: быстро нарастающая правожелудочковая недостаточность, обострение бронхолегочной инфекции с усилением бронхиальной обструкции [16, 21, 23].

Гепарин в суточной дозе 20 000 ЕД в течение 14 дней, затем 10 дней по 10 000 ЕД/сут. Терапию проводят под контролем АЧТВ. Для улучшения метаболических процессов в миокарде показано назначение *милдроната* (внутри по 0,25 г 2 раза в день) в сочетании с оротатом калия либо панангином (аспаркамом). Комплексная терапия больных ХЛС включает дыхательную гимнастику, массаж грудной клетки, ЛФК, гипербарическую оксигенацию.

Сердечные гликозиды

Целесообразность их применения остается спорной из-за быстрого наступления интоксикации, повышения потребности миокарда в кислороде в условиях хронической гипоксемии, повышения легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии [8]. Показания к применению: выраженная правожелудочковая недостаточность, сочетание с левожелудочковой недостаточностью, гипокINETический тип центральной гемодинамики [21, 23]. Суточная доза *дигоксина* составляет 0,125–0,375 мг.

Побочные действия сердечных гликозидов: со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдаются брадикардия, синоатриальные и атриовентрикулярные блокады, желудочковая экстрасистолия; со стороны желудочно-кишечного тракта – тошнота, рвота, диарея; неврологические симптомы – нарушения сна, головные боли, головокружения, неврит, радикулит, аллергические реакции.

Лечение легочной гипертензии и ХЛС представляет собой трудную задачу, а в ряде случаев даже применение всего комплекса современных медикаментозных воздействий не позволяет достигнуть положительного эффекта. Это касается прежде всего первичной легочной гипертензии, а также тех случаев вторичной гипертензии, где в патогенезе доминирует фактор облитерации легочных сосудов. В подобных ситуациях возникает вопрос о трансплантации легких. Легочная гипертензия – одно из наиболее частых показаний для пересадки легких [23].

Литература

1. Амосова Е.Н., Коноплева Л.Ф. Хроническое легочное сердце: сущность понятия и гетерогенность патогенеза, морфофункционального состояния сердца и сосудов, клинического течения различных форм. *Укр. пульмонал. журн.* 2002; 1: 29–33.
2. Амосова Е.Н., Коноплева Л.Ф., Решотько Д.А. Сердечная недостаточность при хроническом легочном сердце: взгляд кардиолога. *Укр. пульмонал. журн.* 2007; 1: 7.
3. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е., Самко А.Н. и др. Применение антагониста кальция исрадипина у больных с первичной легочной гипертензией. *Кардиология.* 1995; 7: 9–13.
4. Верткин А.Л., Тополянский А.В. Легочное сердце: диагностика и лечение. *РМЖ.* 2005; 13 (19): 12–72.
5. Волкова Л.И., Штейнгардт Ю.Н. Легочная гипертензия при хроническом бронхите. *Томск.* 1992; с. 198.
6. Гаврисюк В.К. Хроническое легочное сердце: механизмы патогенеза и принципы терапии. *Укр. пульмонал. журн.* 2006; 4: 6–13.

7. Демихова О.В., Дегтярева С.А. Хроническое легочное сердце: применение ингибиторов АПФ. *Леч. врач.* 2000; 7 (1): 4.
8. Задюченко В.С., Погонченкова И.В., Гринева З.О., Нестеренко О.И. и др. Хроническое легочное сердце. *Рос. кардиол. журн.* 2003; 4: 23–5.
9. Задюченко В.С., Волкова Н.В., Свиридов А.А. и др. Системная пульмоногенная и вторичная легочная артериальная гипертензия. *Рос. кардиол. журн.* 1997; 6: 28–37.
10. Задюченко В.С., Погонченкова И.В., Кузмичева Н.В. и др. Особенности суточного профиля артериального давления и ЭКГ у больных ХОЗЛ. *Рос. кардиол. журн.* 1999; 3: 4–7.
11. Задюченко В.С., Маничурова А.В., Свиридов А.А. и др. Безболевая ишемия миокарда у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких и возможности ее лечения. *Рос. кардиол. журн.* 2000; 1: 66–72.
12. Задюченко В.С., Погонченкова И.В. Место ингибиторов АПФ в лечении хронического легочного сердца. В кн.: *Кардиология-2000.* М., 2000; с. 23–7.
13. Задюченко В.С., Волкова Н.В., Копалова С.М. Системная и легочная гипертензия при хронических неспецифических заболеваниях легких. *РМЖ.* 1996; 4 (12).
14. Казанбиев Н.К. Современные подходы к диагностике и лечению хронического легочного сердца. *Кардиология.* 1995; 5: 40–3.
15. Кароли Н.А., Ребров А.П. Роль эндотелия в развитии легочной гипертензии у больных с хроническими обструктивными болезнями легких. *Клинич. медицина.* 2004; 82 (8): 8–14.
16. Камм А.Дж., Люшер Т.Ф., Серрукс П.В. Пер. с англ. Под ред. Е.В.Шляхта. *Болезни сердца и сосудов. Рук-во Европейского общества кардиологов.* М.: ГЭОТАР-медиа, 2011; с. 911–39.
17. Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Рук-во для практикующих врачей. Под общ. ред. Е.И.Чазова, Ю.Н.Беленкова. М.: Литтера, 2004; с. 349–55.
18. Моисеев В.С. Хроническое легочное сердце. *Врач.* 2001; 11: 20–2.
19. Невзорова В.А., Гельцер Б.И. Окись азота и гемоциркуляция легких. *Пульмонология.* 1997; 2: 80–5.
20. Ноников В.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких. *Качество жизни. Медицина.* 2004; 1 (4): 36–40.
21. Оганов Р.Г., Мамедов М.Н. Национальные клинические рекомендации (ВНОК). Изд. Силсила-Полиграф, 2009; с. 503–22.
22. Окорочков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: т. 3. Диагностика болезней органов дыхания. М.: Мед. лит., 2008; с. 346–63.
23. Окорочков А.Н. Лечение болезней внутренних органов: т. 3. Лечение болезней органов дыхания. Лечение болезней органов пищеварения. М.: Мед. лит., 2008; с. 210–8.
24. Скворцов В.В., Тумаренко А.В. Современные проблемы диагностики и лечение хронического легочного сердца. *Поликлиника.* 2010; 259–62.
25. Хмелькова М.А., Гринева З.О., Задюченко В.С., Шмелев Е.И. Влияние бронходилататоров на легочную гипертензию у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология.* 2004; 2: 175.
26. Цветкова О.А. Лечение легочного сердца у больных ХОЗЛ в сочетании с ИБС. *РМЖ.* 2005; 13 (7). *Человек и лекарство:* 425.
27. Чазова И.Е. Современные подходы к лечению хронического легочного сердца. *Рус. мед. журн.* 2001; 2: 83–6.
28. Чазова И.Е. Современные подходы к лечению легочного сердца. *РМЖ.* 2000; 8 (2): 83.
29. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Царева Н.А., Неклюдова Г.В. и др. Применение ингаляций оксида азота при первичной легочной гипертензии. *РМЖ.* 2001; 9 (1): 35.
30. Яковлев В.А., Куренкова И.Г. *Легочное сердце.* СПб. Мед. инф. Агентство, 1996; с. 351.
31. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrary VA. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 735–40.
32. Auger W. Pulmonary hypertension and cor pulmonale. *Cur Opin in Pulmonary Med* 1995; 1: 303–12.
33. Bando M, Ishii Y, Kitamura S et al. Effect of Inhalation of Nitroglycerin on Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction. *Circulation* 1998; 1: 63–70.

34. Bach DS, Curtis JL, Christensen PJ. Preoperative echocardiographic evaluation of patients referred for lung volume reduction surgery. *Chest* 1998; 114: 972–80.
35. Chen H, Hu C, Wu C. Nitric Oxide in Systemic and Pulmonary Hypertension. *J Biomed Science* 1997; 4 (5): 244–8.
36. De Leeuw PW, Dees A. Fluid homeostasis in chronic obstructive lung disease. *Eur Respir J* 2003; 22 (Suppl. 46): s33–40.
37. Fonay K, Zambo K, Radnai B. The effect of high blood viscosity, caused by secondary polycythemia, on pulmonary circulation and gas exchange in patients with chronic cor pulmonale. *Orv hetil* 1994; 135 (19): 1017–38.
38. Hampl V, Herget J. Role of nitric oxide in the pathogenesis of chronic pulmonary hypertension. *Physiol Rev* 2000; 80: 200.
39. Hinderliter AL, Willis RW, Barst RJ et al for the Primary Pulmonary Hypertension Study Group. Effects of long-term infusion of epo-prostenol on echocardiographic measures of right ventricular structure and function in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1997; 95: 1479–86.
40. Homma A, Anzueto A, Peters JL. Pulmonary arterial systolic pressure estimated by echocardiogram vs. cardiac catheterization in patients awaiting lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 833–9.
41. J-Baptiste M. NO (Nitric oxide) and cardiovascular Homeostasis. *Menarini International Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l. Paris*: 1999: 221–6.
42. Kibbe M, Billiar T, Tzeng E. Inducible nitric oxide synthase and vascular injury. *Cardiovasc Res* 1999; 43 (3): 650–7.
43. Kouko H, Takashi M, Takashi F et al. The role of Nitric Oxide in human pulmonary artery endothelial cell injury mediated by neutrophils. *Intern Arch Allergy Immunol* 1997; 114 (4): 336–42.
44. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part One. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 833–52.
45. Mereles D, Grunig E. A stepwise and practical approach to optimizing echocardiography in pulmonary hypertension. *Advances in Pulmonary Hypertens* 2006; 5; 3: 30–3.
46. Morice AN. *Clinical pulmonary hypertension*. London 1995; 279.
47. Murata I, Kibara H, Shimobara S. Echocardiographic evaluation of pulmonary arterial hypertension in patients with progressive systemic sclerosis and related syndromes. *Jpn Circ J* 1992; 56: 983–91.
48. Murphy MP. Nitric oxide and cell death. *Biochim Biophys Acta* 1999; 404: 249–52.
49. Naftilan A. Role of tissue renin-angiotensin in vascular remodeling and smooth muscle cell growth. *Curr Op Nephrol Hypertens* 1994; 3: 218–27.
50. Truong W, Norberg M. Effect of Inhaled Nitric Oxide in Endotelin-1-Induced Pulmonary Hypertension. *Biol Neon* 1998; 3 (4): 246–53.
51. Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale. *Heart* 2003; 89: 225–30.

Реваскуляризация миокарда при стабильной коронарной болезни сердца: показания, реабилитация и лекарственная терапия согласно современным рекомендациям

М.Г.Бубнова, Д.М.Аронов
ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Минздравсоцразвития РФ, Москва

Резюме. В статье рассматриваются вопросы, связанные с использованием метода реваскуляризации миокарда при стабильной коронарной болезни сердца. Представлены показания к данной процедуре, обсуждается проблема информированности ее для пациентов, проанализированы некоторые положения последних европейских рекомендаций в отношении создания кардиокоманды для совместного ведения пациента. В статье выделены аспекты, касающиеся методов реабилитации и последующего ведения пациента после вмешательства. Обозначена важность применения современного антиагреганта клопидогрела для профилактики сердечно-сосудистых осложнений после эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях.

Ключевые слова: реваскуляризация миокарда, коронарная болезнь сердца, вторичная профилактика, клопидогрел.

Myocardial revascularization for stable coronary heart disease: indications, rehabilitation, and drug therapy according to the current recommendations

M.G.Bubnova, D.M.Aronov
State Research Center of Preventive Medicine, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow

Summary. The paper considers the issues associated with myocardial revascularization used for stable coronary heart disease. It shows indications for this procedure, discusses the problem of its awareness to patients, and analyzes some provisions of the latest European guidelines for forming a heart team for the joint management of the patient. The paper identifies the aspects concerning methods for rehabilitation and further management after surgery. It highlights the importance of using the current antiaggregant clopidogrel to prevent cardiovascular events after endovascular interventions into the coronary arteries.

Key words: myocardial revascularization, coronary heart disease, secondary prevention, clopidogrel.

Бубнова Марина Геннадьевна – д-р мед. наук, проф., руководитель отд. реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии, руководитель лаб. профилактики атеросклероза и тромбоза ФГУ ГНИЦ профилактической медицины. E-mail: mbubnova@gnicpm.ru

Аронов Давид Меирович – д-р мед. наук, проф., засл. деятель науки РФ, руководитель лаб. кардиологической реабилитации ФГУ ГНИЦ ПМ Минздравсоцразвития РФ

Коронарная болезнь сердца (КБС) продолжает оставаться основной причиной преждевременной смерти населения в экономически развитых странах, несмотря на достижения современной медицины. По последствиям инвалидизации КБС стоит на 5-м месте среди всех заболеваний и к 2020 г. может выйти на 1-е место [1]. Особенно значима данная проблема для России, где заболеваемость и смертность от КБС среди трудоспособного населения в несколько раз выше, чем в европейских странах [2].

В последние десятилетия широко используются такие методы лечения КБС, как коронарное шунтирование (КШ), транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика (ТБКА) и стентирование коронарных артерий (КА). Повышение их безопасности и клинической эффективности, совершенствование хирургической техники позволило значительно расширить показания к этим вмешательствам и существенно увеличить количество больных, подвергаемых данным процедурам. Так, за 5 лет (1999–2003 гг.) в Российской Федерации (РФ) число оперированных больных КБС увеличилось на 78,6%, количество учреждений, в которых выполняется КШ, – на 26% [3]. Использование эндоваскулярной хирургии при поражении КА с 1995 по 2004 гг. выросло в 12,7 раз и продолжает расти [4].

В клинической практике аортокоронарное шунтирование (АКШ) применяют с 1960-х годов, ТБКА впервые была применена в 1977 г. Андреасом Грюнцигом, а к середине 1980-х годов ее стали воспринимать как альтернативу АКШ. Несмотря на значительный технический прогресс обоих видов вмешательств, в частности использование стентов с лекарственным покрытием (СЛП) и артериальных шунтов при АКШ, их роль в лечении больных стабильной КБС иногда ставят под сомнение. Это связано с оптимизацией современной медикаментозной терапии (МТ) вследствие внедрения в клиническую практику фармакологических препаратов нового поколения.

Ярким примером «столкновения» двух подходов к лечению больного стабильной КБС с объективными признаками ишемии миокарда (оптимальной МТ в сочетании с ТБКА или без нее) стало не так давно опубликованное исследование COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Guidelin-driven drug Evaluation trial) [5]. Наблюдение за пациентами обеих групп в течение 4,6 лет позволило сделать вывод о том, что при комбинации воздействий – оптимально подобранной МТ и ТБКА риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) не превышает такового при применении только МТ. Насколько эти результаты могут быть перенесены на российскую когорту больных КБС, отличающуюся от пациентов исследования COURAGE по своим характеристикам и назначаемой терапии? Как видно из табл. 1, пациенты КБС из российской программы ПЕРСПЕКТИВА по сравнению с пациентами

исследования COURAGE чаще имели артериальную гипертензию (АГ) и гиперлипидемию (ГЛП), у них преобладала более тяжелая стенокардия II и III функциональных классов (ФК), а значит, больше регистрировалось приступов стенокардии в неделю [6].

Российские пациенты в меньшем проценте случаев получали стратегические важные препараты – антиагреганты и статины (в исследовании COURAGE каждый 3-й пациент дополнительно принимал второй гипوليлипидемический препарат); реже им назначали β-адреноблокаторы (БАБ), хотя процент пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе был несколько выше, чем в исследовании COURAGE), а также антагонисты кальция (известно, что этот класс препаратов обладает выраженными антиишемическими, антигипертензивными и антиатероклеротическими свойствами).

Анализ изменений в КА по данным коронароангиографии (КАГ) в российской когорте пациентов КБС (исследование ПЕРСПЕКТИВА) свидетельствует о тяжелом коронарном атеросклерозе: стеноз основного ствола левой КА (ЛКА) выявлен у 22% пациентов, поражение одной КА – у 27%, двух КА – у 34% и трех и более КА – у 39%. При этом у 90% были гемодинамически значимые стенозы (сужение просвета КА на 50% и более). В то же время в исследовании COURAGE тяжесть ИБС по большей части была умеренной, а относительные доли одно-, двух- и трехсосудистых поражений КА составили 31, 39 и 30%; при этом из исследования были исключены больные с поражением ствола ЛКА и более 3 КА.

Сегодня уже очевидно, что выявленная ишемия миокарда отрицательно влияет на клинические исходы [смерть, ИМ, острый коронарный синдром (ОКС), развитие стенокардии]. Установлено, что стратегия раннего инвазивного лечения сокращает частоту рецидивов тяжелой ишемии, уменьшает потребность в повторной госпитализации и реваскуляризации миокарда [7]. Самый последний метаанализ подтвердил, что ранняя инвазивная стратегия снижает смертность от сердечно-сосудистых причин и частоту ИМ в период до 5 лет, особенно в ранние сроки [8]. Безусловно, реваскуляризация миокарда оправдана, если ожидаемая от нее польза с точки зрения выживаемости или показателей здоровья (симптомы, функциональный статус и/или качество жизни) перевешивает отрицательные последствия процедуры. Известно, что у больных, не имеющих жизнеспособного миокарда, и с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) реваскуляризация не улучшает прогноз [9, 10].

В 2010 г. Европейское общество кардиологов (ESC) совместно с Европейской ассоциацией кардиоторакальных хирургов (EACTS) опубликовали рекомендации по реваскуляризации миокарда [11]. Эти рекомендации касаются многих вопросов, связанных с принятием решения, подготовкой пациента к процедуре, определением риска вмешательства при раз-

Таблица 1. Основные характеристики больных КБС и классы принимаемых препаратов в исследованиях ПЕРСПЕКТИВА (РФ, 2010 г.) и COURAGE (2005 г.)

Характеристики/вмешательства	ПЕРСПЕКТИВА	COURAGE Группа оптимальной терапии (n=1138)
Возраст, лет	62±10	64±10
Женщин, %	56	15
Артериальная гипертония, %	91	75
Гиперлипидемия, %	68	46
Сахарный диабет, %	22	46
Курение, %	19	22
Семейный анамнез КБС, %	55	50
Индекс массы тела, кг/м ²	28,3±1,2	30,0±1,2
ФК стенокардии:		
0–I	7,5	52
II–III	90	48
IV	2,5	0
Среднее число приступов стенокардии в неделю	5	3
Антиагреганты, %	83	94
БАБ, %	79	86
ИАПФ*	75	62
Блокаторы рецепторов к ангиотензину II	10	16
Антагонисты кальция	31	52
Статины	72	93
Другая гиполипидемическая терапия	1	29

Примечание. *ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Таблица 2. Классы рекомендаций и уровни доказательств

Классы рекомендаций	
Класс I	Существуют доказательства или соглашение экспертов о том, что процедура или вмешательство полезно и эффективно
Класс II	Существуют противоречивые доказательства и/или расхождение мнений экспертов о пользе/эффективности процедуры или вмешательства
Класс IIa	Доказательства и мнения экспертов свидетельствуют в пользу процедуры или вмешательства
Класс IIb	Польза/эффективность процедуры или вмешательства менее убедительны
Класс III	Существуют доказательства или мнение экспертов, что процедуры или вмешательство бесполезны/неэффективны и в некоторых случаях могут быть опасны
Уровни доказательств	
A (наивысший)	Наличие не менее двух рандомизированных исследований, поддерживающих рекомендации
B (промежуточный)	Одно рандомизированное исследование и/или метаанализы нерандомизированных исследований, поддерживающих рекомендации
C (низкий)	Соглашение экспертов

ных клинических ситуациях, профилактикой ССО, ведением пациента в разные периоды (перед, во время и после вмешательства), реабилитацией и т.д.

В данной статье хотелось бы проанализировать некоторые положения новых рекомендаций и остановиться на вопросах, с которыми чаще всего сталкивается терапевт или кардиолог в своей ежедневной клинической практике. Когда и какого пациента следует направлять на КАГ? Каковы показания для разных методов реваскуляризации миокарда? Как вести пациента, перенесшего реваскуляризацию миокарда, в плане реабилитации и медикаментозного лечения? Любое решение о вмешательстве или назначении пациенту лечения и обследования основывается на классах рекомендаций и уровнях доказательности, представленных в табл. 2.

Важной составляющей при направлении пациента на инвазивные и хирургические методы лечения КБС является предоставление им полной и объективной информации о вмешательствах. Это связано с тем,

что большинство пациентов не до конца понимают свое заболевание и иногда возлагают неоправданные ожидания на предлагаемое вмешательство, неправильно оценивают вероятность осложнений или потенциальную необходимость в повторном вмешательстве (например, после ТБКА). Пациент должен полностью понимать риски и преимущества предлагаемых вариантов лечения КБС за исключением больных, находящихся в нестабильном состоянии или являющихся кандидатами на срочные вмешательства при развитии шока, ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) или ОКБ без подъема сегмента ST (ОКБпST).

Очень важно, что больные, направляемые на реваскуляризацию миокарда, должны знать, что и после вмешательства им потребуется оптимальная МТ, включающая антитромбоцитарные препараты, статины, БАБ и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), при том, что возможна и другая терапия, направленная на вторичную профилактику

Таблица 3. Показания к реваскуляризации миокарда при стабильной стенокардии или скрытой ишемии

	Категория ИБС в зависимости от поражения	Класс	Уровень
По прогнозу	Ствол ЛКА >50%	I	A
	Любое проксимальное поражение передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) >50%	I	A
	Двух- или трехсосудистое поражение с нарушением функции ЛЖ	I	B
	Доказанная обширная область ишемии (>10% ЛЖ)	I	B
	>50% стеноз единственной оставшейся КА	I	C
По симптоматике	ИБС без проксимального поражения ПМЖВ и без >10% ишемии	III	A
	Любой стеноз >50% + лимитирующая стенокардия или эквивалент стенокардии, не поддающейся оптимальной МТ	I	A
	Одышка/ЗСН* и ишемия >10% ЛЖ/жизнеспособность поддерживается КА, стенозированной на >50%	Ila	B
	Отсутствие симптомов на фоне оптимальной МТ	III	C

Примечание. *ЗСН – застойная сердечная недостаточность.

Таблица 4. Показания к АКШ или ТБКА у стабильных больных с поражениями подходящими для обеих процедур и сопряженными с низкой прогнозируемой хирургической летальностью

Категория ИБС в зависимости от анатомии	В пользу АКШ	В пользу ТБКА
Одно- или двухсосудистое поражение без проксимального поражения ПМЖВ	IIb C	I C
Одно- или двухсосудистая поражение с проксимальным поражением ПМЖВ	I A	Ila B
Трехсосудистые простые поражения, возможна полная реваскуляризация с помощью ТБКА, SYNTAX* ≤22	I A	Ila B
Трехсосудистые сложные поражения, возможна неполная реваскуляризация с помощью ТБКА, SYNTAX* ≥22	I A	III A
Поражение ЛКА (изолированное или однососудистое, устье/ствол)	I A	Ila B
Поражение ЛКА (изолированное или однососудистое, дистальное бифуркационное)	I A	Ila B
Поражение ЛКА + двух или трехсосудистое поражение, SYNTAX* ≤32	I A	Ila B
Поражение ЛКА + двух или трехсосудистое поражение, SYNTAX* ≥32	I A	III B

Примечание. *SYNTAX – шкала стратификации риска больного по количественной оценке тяжести поражения КА, см. на сайте www.syntaxs-core.com

осложнений. Цель реваскуляризации миокарда – устранение ишемии миокарда, а не самого заболевания КА.

Принять решение о типе вмешательства можно только после выполнения диагностической КАГ. В срочном порядке она может быть выполнена пациентам высокого риска и тем, у кого трудно провести дифференциальную диагностику с другими острыми клиническими ситуациями, например у больных с развивающимися симптомами ОКС или выраженным повышением уровня тропонина, но без диагностических изменений на электрокардиограмме (ЭКГ).

Одной из новых позиций рекомендаций ESC/EACTS является принятие положения о целесообразности взаимодействия между кардиологами и кардиохирургами, лечащими врачами и, при желании, другими специалистами при принятии решения о хирургическом лечении пациента. Впервые в клиническую практику вводится понятие «кардиокоманда», которая должна определить шансы пациента на безопасное и эффективное выполнение реваскуляризации путем ТБКА или АКШ.

В новых рекомендациях достаточно четко сформулированы показания к реваскуляризации миокарда при стабильной стенокардии или скрытой ишемии, основанные как на результатах КАГ, так и на симптоматике заболевания (табл. 3).

В табл. 4 показано, в каких случаях следует выполнять то или иное вмешательство (АКШ против ТБКА).

В рекомендациях существенное внимание уделяется медикаментозной терапии пациента на разных этапах: до вмешательства, в период процедур и последующего ведения пациента в стационаре и после выписки из не-

го. Так, больные, госпитализированные для хирургической реваскуляризации, обычно принимают множество препаратов, включая БАБ, ИАПФ, статины и антиагрегационные препараты. Во избежание развития острой ишемии прием БАБ прерывать не следует.

Сегодня при эндоваскулярном вмешательстве почти во всех клинических ситуациях и практически при всех категориях поражений, за исключением наличия противопоказаний к длительной двойной дезагрегантной терапии, по умолчанию применяется СЛП, чья эффективность доказана. Поскольку подавляющее большинство процедур ТБКА заканчиваются стентированием, для каждого больного, назначенного на ТБКА, следует предусмотреть премедикацию клопидогрелом независимо от того, намечается стентирование или нет.

В рекомендациях приведена следующая схема введения клопидогрела при плановом вмешательстве с целью обеспечения его полной антиагрегационной активности: введение препарата следует начинать не позже чем за 6 ч до процедуры с нагрузочной дозы 300 мг, а в идеале – за день до планируемой ТБКА. Если это невозможно, то не позже чем за 2 ч до ТБКА следует ввести нагрузочную дозу клопидогрела 600 мг, которая может быть даже более предпочтительной ввиду того, что обеспечивает большее ингибирование агрегационной активности тромбоцитов, чем стандартная доза в 300 мг, даже если больной получает ее за 6 ч до ТБКА.

В рекомендациях ESC/EACT 2010 г. у больных с ИМПСТ, как и с ОКСбпСТ, указывается на целесообразность использования нагрузочной дозы клопидогрела – 600 мг. В анализируемых рекомендациях

Таблица 5. Стратегии наблюдения и ведения бессимптомных больных после реваскуляризации миокарда

	Класс	Уровень
Более показан стресс-тест с визуализацией (Стресс-ЭхоКГ или стресс-перфузию миокарда), чем проба с ФН	I	A
При низком риске (+) на стресс-тесте следует предусмотреть усиление МТ и изменение образа жизни. При показателях высокого/промежуточного риска (++) при стресс-тесте следует планировать КАГ	IIa	C
Для особых категорий больных следует предусмотреть раннее проведение стресс-теста с визуализацией	IIa	C
Рутинное проведение стресс-теста может быть предусмотрено через >2 года после ТБКА и >5 лет после АКШ	IIб	C
Примечание. Здесь и в табл. 4: (+) – низкий риск при стресс-тесте с визуализацией – это ишемия при высоком уровне нагрузки, с поздним началом, одна зона аномалий движения стенки низкой степени или небольшой обратимый дефект перфузии или отсутствие признаков ишемии. (++) – промежуточный или высокий риск при стресс-тесте с визуализацией – это ишемия при низком уровне нагрузки, с ранним началом, множественные зоны аномалий движения стенки высокой степени или обратимый дефект перфузии.		

достаточно подробно описаны показания к назначению разных антиагрегантов, антикоагулянтов с учетом разных клинических состояний и характера вмешательства, что в большей степени касается интервенционных кардиологов и кардиохирургов.

Врачу терапевтического направления очень важно понимать, как вести пациента после ТБКА/стентирования или АКШ. Период после реваскуляризации миокарда должен сопровождаться кардиореабилитацией и адекватными мерами вторичной профилактики: оптимальной МТ, модификацией факторов риска и изменением образа жизни на постоянной основе. *Кардиореабилитация и вторичная профилактика являются частью долгосрочного ведения больных после реваскуляризации, потому что эти меры, будучи эффективными по стоимости, способствуют снижению инвалидизации и летальности в будущем. Главная роль интервенционных кардиологов и кардиохирургов состоит в том, чтобы рекомендовать кардиореабилитацию и вторичную профилактику всем больным, подвергшимся реваскуляризации миокарда.*

Очень важно повышать приверженность пациента медикаментозному лечению еще в период госпитализации, когда степень мотивации у него очень высока. Впервые и очень жестко в рекомендациях сделан акцент на важность проведения обучающих школ для всех пациентов после вмешательств на КА, для того, чтобы они могли перейти на здоровый образ жизни и согласиться на модификацию факторов риска. Такое обучение, проводимое в период кардиореабилитации, должно активно сочетаться с физическими тренировками.

Программы кардиореабилитации и вторичной профилактики реализуются в клинике или вне клиники в зависимости от клинического состояния больного и местных возможностей. Уже на следующий день после неосложненных процедур АКШ и ТБКА больной может получить рекомендации по возобновлению физической активности. Физическую реабилитацию у больных со значительным повреждением миокарда, перенесших реваскуляризацию, следует начинать после стабилизации клинического состояния.

При планировании теста с ФН с целью назначения тренировок следует учитывать следующее:

- безопасность, т.е., стабильность клинических, гемодинамических и ритмических параметров;
- порог ишемии и стенокардии (в случае неполной реваскуляризации миокарда);

- степень поражения ЛЖ;
- сопутствующие факторы (т.е. привычку к сидячему образу жизни, ортопедические ограничения, потребности, связанные с профессиональной деятельностью и досугом).

Стратегия наблюдения за пациентом после процедуры реваскуляризации миокарда должна фокусироваться не только на выявлении рестеноза или окклюзии шунтов, но и на оценке функционального статуса и симптоматики больного. При регулярных клинических обследованиях (каждые 6 мес) нужно оценивать, насколько больной следует предписанным рекомендациям и достигает ли запланированных целей.

Физикальное обследование пациента, контроль ЭКГ в состоянии покоя, рутинные лабораторные анализы надо проводить в первые 7 дней после ТБКА. Особое внимание следует уделять заживлению места пункции, состоянию гемодинамики и возможной анемии. Раннее выполнение теста с ФН (стресс-теста с визуализацией) для оценки успешной коррекции поражений КА можно рекомендовать после неполной или субоптимальной реваскуляризации (даже при отсутствии симптомов), а также особым категориям больных:

- с ИМпST, перенесшим первичное ТБКА или экстренное АКШ (перед выпиской или вскоре после выписки);
- профессия, которых связана с проблемами безопасности (например, пилоты, водители, водолазы) и спортсменам, участвующим в соревнованиях;
- получающим ингибиторы 5-фосфодиэстеразы;
- имеющим активный вид досуга;
- реанимированным после внезапной смерти;
- с осложненным течением во время реваскуляризации (периоперационный ИМ, эндалтерэктомия во время АКШ, и т.д.);
- страдающим сахарным диабетом (особенно типа 1);
- с многососудистым заболеванием и остаточными промежуточными поражениями или скрытой ишемией.

Рекомендации по выбору стратегии наблюдения у бессимптомных больных и больных с симптомами представлены в табл. 5 и 6.

Как указано в рекомендациях, данная стратегия наблюдения и ведения пациентов после реваскуляризации миокарда предполагает, что больные изменили свой образ жизни и получают оптимальную МТ.

В рекомендациях (и это совершенно правильно) сделан важный акцент при ведении пациента после реваскуляризации миокарда на вторичной профи-

Таблица 6. Стратегии наблюдения и ведения больных с симптомами ишемии после реваскуляризации миокарда

	Класс	Уровень
Более показан стресс-тест с визуализацией (стресс-ЭхоКГ или стресс-перфузия миокарда), чем проба с ФН	I	A
При низком риске (+) на стресс-тесте следует предусмотреть усиление МТ и изменение образа жизни	I	B
При показателях высокого/промежуточного риска (++) при стресс-тесте следует планировать КАГ	I	C
Больным с ИМпST рекомендуется экстренная КАГ	I	A
У больных высокого риска с ОКСбпST показана ранняя инвазивная стратегия	I	A
У больных низкого риска с ОКСбпST показана плановая КАГ	I	C

Таблица 7. Долгосрочные меры, направленные на изменение образа жизни и факторов риска после реваскуляризации миокарда

Меры	Класс	Уровень
Долгосрочное ведение больных основано на стратификации риска, которая должна включать:		
– полное клиническое и физикальное обследование	I	C
– ЭКГ	I	B
– лабораторные анализы	I	B
– определение гликированного гемоглобина (HbA1c)	I	A
– оценку уровня физической активности по данным анамнеза и теста с ФН	I	B
– ЭхоКГ до и после АКШ	I	C
Следует предусмотреть проведение ЭхоКГ до и после ТБКА	IIa	C
Рекомендации по физической активности и упражнениям включают минимум 30–60 мин умеренно повышенной аэробной активности ежедневно	I	A
Для больных группы высокого риска (после недавней реваскуляризации, с сердечной недостаточностью) рекомендуется выполнение программ под наблюдением врача	I	B
Можно предусмотреть упражнения на развитие выносливости		
(2 дня в неделю)	IIb	C
Целью диеты и контроля за весом должен быть ИМТ* <25 кг/м ² при окружности талии (ОТ) <94 см у мужчин и <80 см у женщин	I	B
Рекомендуется оценивать ИМТ и/или ОТ при каждом посещении врача и постоянно поощрять поддержание/снижение массы тела	I	B
Исходной целью терапии, направленной на снижение массы тела, является ее сокращение примерно на 10% от исходной	I	B
Рекомендуется выбор здоровой пищи	I	B
Рекомендуется лечебная диета и изменение образа жизни	I	B
Рекомендуется добиться уровня ХС ЛНП** <100 мг/дл (2,5 ммоль/л)	I	A
Больным высокого риска рекомендуется добиться уровня ХС ЛПНП** <70 мг/дл (2,0 ммоль/л)	I	B
Можно предусмотреть повышение потребления омега-3 жирных кислот в виде рыбьего жира	IIb	B
Рекомендуется изменение образа жизни и фармакотерапии для достижения уровня АД <130/80 мм рт. ст.	I	A
В качестве терапии первой линии для снижения уровня АД БАБ и/или ИАПФ	I	A
При каждом посещении врача рекомендуется оценивать статус курильщика, настаивать на прекращении курения и советовать избегать пассивного курения	I	B
Для диабетиков рекомендуется:		
– изменение образа жизни и фармакотерапии для достижения HbA _{1c} <6,5%	I	B
– решительная модификация остальных факторов риска	I	B
– координация лечения диабета с врачом-специалистом	I	C
Примечание. *ИМТ – индекс массы тела; **ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.		

лактике осложнений, в которую плавно должна переходить кардиореабилитация. В табл. 7 представлен план ведения пациента после реваскуляризации миокарда и перечислены фармакологические компоненты оптимальной МТ.

В практических целях был предложен мнемонический подход ABCDE, где:

- А = Антитромбоцитарная терапия, Антикоагуляция, (ингибирование) Ангиотензинпревращающего фермента или (блокада) Ангиотензиновых рецепторов;
- В – β-адреноблокада и контроль уровня артериального давления (АД);
- С – Снижение уровня холестерина (ХС) и прекращение курения;

- D – лечение Диабета и Диетотерапия;
- E – нагрузка.

Большое внимание в рекомендациях уделено антиромботической и антиагрегационной терапии на разных этапах (пред-, постоперационном, во время процедуры) реваскуляризации миокарда.

Рекомендуемая продолжительность двойной антиромботитарной терапии после ТБКА согласно рекомендациям ESC/EACT 2010 г.: 1 мес после имплантации непокрытых стентов при стабильной стенокардии; 6–12 мес после имплантации СЛП у всех больных; 1 год у всех больных после ОКС независимо от стратегии реваскуляризации миокарда.

Таблица 8. Долгосрочная медикаментозная терапия после реваскуляризации миокарда

	Класс	Уровень
Всем больным с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ <40%, а также при АГ, диабете или хроническом заболевании почек следует начинать прием ИАПФ и продолжать его неопределенно долго, если это не противопоказано	I	A
Следует предусмотреть назначение ИАПФ всем больным, если это не противопоказано	IIa	A
Блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА) показаны всем больным с сердечной недостаточностью или ИМ и ФВ ЛЖ <40%, не переносящим ИАПФ	I	A
Следует предусмотреть назначение БРА всем больным, не переносящим ИАПФ	IIa	A
Показано начинать и продолжать прием БАБ во всех случаях ИМ, или ОКС, или дисфункции ЛЖ, если это не противопоказано	I	A
Высокие дозы липидснижающих препаратов показаны всем больным, независимо от уровня липидов, если это не противопоказано	I	A
Следует рассмотреть возможность назначения фибратов и омега-3 жирных кислот (1 г/день) в сочетании со статинами и у больных, не переносящих статины	IIa	B
Для повышения уровня ХС ЛПВП* можно назначать никотиновую кислоту (ниацин)	IIb	B
Примечание. *ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.		

В рекомендациях ESC/EACT 2010 г. подчеркивается факт наличия данных о том, что у некоторых популяций больных (например, у лиц высокого риска тромбоземболических осложнений после имплантации сиролимус- или паклитаксель-элюирующих стентов) благоприятный эффект оказывает длительная (более 1 года) двойная дезагрегантная терапия. Недостатком этой стратегии является возможность повышения риска тяжелых кровотечений с течением времени.

Рекомендуемая продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии после АКШ 2 согласно рекомендациям ESC/EACT 2010 г: показания и продолжительность лечения зависят от клинических показаний (стабильная ИБС, ОКСбпST, ИМпST), но вторичная профилактика требует пожизненной антитромбоцитарной терапии: 75–325 мг ацетилсалициловой кислоты ежедневно. В случае ее непереносимости следует применять клопидогрел.

Рекомендуемая тройная антитромботическая терапия согласно рекомендациям ESC/EACT 2010 г: состоит из ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела (или прасугрела) и антагониста витамина К (варфарина) и применяется только при наличии веских показаний, в частности при пароксизмальной, персистирующей или постоянной формах фибрилляции предсердий с оценкой по шкале CHADS2 \geq 2, механических клапанов сердца, тромбозе глубоких вен в ближайшем или давнем анамнезе или легочной эмболии; прописывается только на минимальный, необходимый период времени и проводится с частым измерением МНО (целевое МНО 2–2,5).

Взаимодействие лекарственных средств с клопидогрелом: не выявлено клинически значимых взаимодействий статинов с клопидогрелом; прием ингибиторов протонной помпы на фоне двойной дезагрегантной терапии не следует прекращать, если они показаны.

У больных, перенесших ОКС, 1-ю оценку липидов следует осуществлять при поступлении, 2-ю – через 4–6 нед после острого события и/или начала липидснижающей терапии, 3-ю – через 3 мес. У больных ИБС необходимо оценивать мышечные симптомы и уровень креатинкиназы в крови сразу после начала терапии статинами, повторно оценивать мышечные симптомы при каждом посещении врача, а уровень креатинкиназы в крови определять при наличии жалоб больного на неприятные ощущения, напряжение или боль в мышцах. Ферменты печени

следует определять перед началом лечения, через 8–12 нед после, при увеличении дозы, а потом ежедневно или чаще, по показаниям.

Предлагаемая в рекомендации ESC/EACTS долгосрочная терапия после реваскуляризации миокарда представлена в табл. 8.

Нет сомнений в том, что представленные подобранные и обоснованные рекомендации, особенно в части правильной оценки пациента и его ведения после операций по реваскуляризации миокарда, помогут врачам в их ежедневной клинической практике.

Возможности применения клопидогрела

Клопидогрел обладает значительными преимуществами при ТБКА, его также можно использовать при острых ситуациях. Клопидогрел безопасен и хорошо переносится, быстро абсорбируется при приеме per os (пища не влияет на этот процесс), его максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1 ч. Препарат быстро метаболизируется в печени и имеет двойной путь выведения из организма. Быстро развивающееся и продолжительное действие клопидогрела делает возможным его применение один раз в сутки. Ингибирование (до 60%) агрегации тромбоцитов посредством блокады аденозиндифосфата достигается в пределах 2 ч после однократного приема 75 мг клопидогрела и стабилизируется на этом уровне через 3–7 дней лечения. При этом время кровотечения увеличивается до значения, превышающего исходное в 2 раза.

Клопидогрел рекомендовано назначать для профилактики тромбоза всем больным, перенесшим ТБКА, в поддерживающей дозе 75 мг/сут [11, 12]. За последние годы в связи с наличием дополнительных данных произошли определенные изменения в длительности приема клопидогрела (**согласно рекомендациям ESC/EACT и рекомендации американских экспертов разных сообществ ACC/AHA/SCAI**) [11–13].

Ниже изложена точка зрения рекомендаций ACC/AHA/SCAI на терапию клопидогрелом [12, 13]. Так, клопидогрел после ТБКА на КА настоятельно рекомендуют принимать в следующих случаях:

- после имплантации СЛП, по крайней мере 12 мес (если у пациента нет высокого риска кровотечения);
- если пациентам имплантирован стент, выделяющий лекарство, то можно рассмотреть продолжение терапии по прошествии 15 мес;

- после имплантации «обнаженного» металлического стента минимум 1 мес, но лучше 12 мес (при отсутствии повышенного риска кровотечений).

У больных, не переносящих ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел является альтернативным препаратом и принимать его следует неопределенно долго. Назначая клопидогрел пациентам, леченным ацетилсалициловой кислотой после ТБКА, через 12 мес можно ожидать снижения риска сердечно-сосудистых осложнений (смерти, ИМ и инсульта) на 37% относительно монотерапии ацетилсалициловой кислотой (рандомизированное клиническое исследование CREDO).

Результаты регистра PREMIER (2006 г.) показали, что досрочная отмена больным рекомендованного приема клопидогрела после установки стентов, выделяющих лекарства, существенно ухудшает их выживаемость [14].

Больным ОКС, в том числе после ТБКА, для предотвращения коронарных событий, тромбоза и рестеноза стента рекомендуется двойная антитромбоцитарная защита – совместное применение ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела на определенные сроки и при тщательном наблюдении за пациентом (*мнение американских экспертов ACC/AHA/SCAI*) [13]:

- после ЭВВ с максимальным сроком до 12 мес независимо от типа стента (при отсутствии кровотечений и других противопоказаний двойная антитромбоцитарная терапия у пациентов с установленным стентом с антипролиферативным покрытием может быть продолжена и после 12 мес, однако ее длительность не определена);
- после нестабильной стенокардии и ИМбпST до 9 мес;
- после ИМпST до 12 мес.

Продолжить терапию клопидогрелом свыше 12 мес (неопределенно долго) могут пациенты, которым имплантирован СЛП.

Одна из проблем массовой российской медицины – это ее неинвазивность и вообще малая технологичность, что уменьшает вероятность использования ТБКА, особенно при развитии ОКС. Основной путь, ведущий к снижению числа осложнений во время обострений КБС, – ранняя ангиопластика со стентированием, к сожалению, сегодня пока полномасштабно не используется. Радикальное изменение ситуации в ближайшие годы, очевидно, невозможно по многим причинам, в том числе и экономическим. Поэтому широкое внедрение в клиническую практику эффективных лекарств (например, прием одной таблетки клопидогрела в день или однократный прием клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты в одной таб-

летке) – единственная реальная возможность сравнительно быстро улучшить комплаентность и результаты лечения пациентов очень высокого риска), что не требует дорогого оборудования, – единственная возможность сравнительно быстро улучшить результаты лечения пациентов очень высокого риска.

Литература

1. Murray CJ, Lopez AD, Jamison DT. The global burden of disease in 1990: summary results, sensitivity analysis and future directions. *Bull World Health Organ* 1994; 72: 495–509.
2. Levi F et al. Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world. *Heart* 2002; 88: 119–24.
3. Бокерия ЛА, Гудкова РГ. Сердечно-сосудистая хирургия-2003. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2004; с. 110.
4. Бокерия ЛА, Гудкова РГ. Отечественная сердечно-сосудистая хирургия (1995-2004 годы). М.: НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2006; с. 42.
5. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. Results from the clinical outcomes utilizing revascularization and aggressive drug evaluation (COURAGE) trial. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503–16.
6. Бубнова МГ, Аронов ДМ, Оганов РГ, Рудоманов ОГ. и др. (от имени исследователей). Клиническая характеристика и об- щие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокар- дией в реальной практике. Российское исследование ПЕРСПЕК- ТИВ» (ч. I). Кардиоваск. тер. и профилактика. 2010; 6: 47–56.
7. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 293: 2908–17.
8. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ et al. Long-term out- come of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a meta-analy- sis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2435–45.
9. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial via- bility testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1151–8.
10. Beanlands RS, Nichol G, Huszti E et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of pa- tients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2002–12.
11. Wijns W, Kolb P, Danchin N et al. Guidelines on myocardial revas- cularization. ESC/EACTS Guidelines. *Eur Heart J* 2010; 31: 2501–55.
12. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Up- date for Percutaneous Coronary Intervention. A Report of the Ameri- can College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC* 2008; 51: 172–209.
13. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Update the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI 2005 Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Update 2005 Guideline and 2007 Focused Update). A Report of the Ameri- can College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* published online 2009; nov 18, DOI: 10.1161/CIRCULATION.AHA.109.192663.
14. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C et al. Prevalence, Predictors, and Outcomes of Premature Discontinuation of Thienopyridine Therapy After Drug-Eluting Stent Placement. Results From the PREMIER Reg- istry. *Circulation* 2006; 113: 2803–9.

*

Профилактика первичного инсульта: эффективность β -блокаторов

О.Д.Остроумова, М.Л.Максимов

ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет
Минздравсоцразвития РФ; Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Резюме. В статье приведены данные о медицинской и социальной значимости проблемы инсульта. Рассмотрены основные принципы лечения артериальной гипертензии в свете последних российских рекомендаций как главного модифицируемого фактора риска инсульта. Особый акцент сделан на классе β -блокаторов, поскольку имелся определенный ряд сомнений в их эффективности в профилактике инсульта при артериальной гипертензии. Подробно рассмотрены причины неэффективности атенолола для профилактики инсульта. Обсуждаются фармакокинетические характеристики β -блокаторов, необходимые для эффективной профилактики сердечно-сосудистых осложнений, в том числе инсульта.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, инсульт, первичная профилактика, β -блокаторы.

Primary stroke prevention: efficacy of β -blockers

O.D.Ostroumova, M.L.Maksimov

Moscow State University of Medicine and Dentistry;
I.M.Sechenov First Moscow State Medical University

Summary. The paper gives data on the medical and social significance of the problem of stroke. It considers the general principles of treatment for arterial hypertension as a major modifiable risk factor for stroke in the light of the latest Russian guidelines. Particular emphasis is laid on the class of β -blockers since there have been certain doubts about their efficacy in preventing stroke in arterial hypertension. Reasons for the inefficacy of atenolol for stroke prevention are considered in detail. The pharmacokinetic characteristics of β -blockers, which are required for the effective prevention of cardiovascular events, including stroke, are discussed.

Key words: arterial hypertension, stroke, primary prevention, β -blockers.

Сведения об авторах

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней МГМСУ, каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Максимов Максим Леонидович – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: maksim_maksimov@mail.ru

В 2004 г. Всемирной организацией здравоохранения было констатировано, что инсульт является глобальной эпидемией, угрожающей жизни и здоровью населения всего мира [1]. В 2008 г. из 1462,4 смертей (на 100 тыс. населения) 283,1 произошли от cerebro-vasкулярных заболеваний (2-е место после ишемической болезни сердца), причем 18,9% – у лиц трудоспособного возраста [2]. Смертность от инсульта уступает лишь смертности от заболеваний сердца и достигает в экономически развитых странах 11–12% [3]. Лишь за последние 5 лет в Российской Федерации от болезни системы кровообращения умерли 6,4 млн человек [1]. Ежегодная смертность от инсультов в России – одна из наиболее высоких в мире. Показатели заболеваемости и смертности от инсульта среди лиц трудоспособного возраста в России увеличились за последние 10 лет более чем на 30% [1].

Инсульт является лидирующей причиной инвалидизации населения, 1/3 перенесших его больных нуждаются в посторонней помощи, еще 20% не могут самостоятельно ходить, лишь каждый пятый может вернуться к трудовой деятельности.

Инсульт является лидирующей причиной нарушений повседневной жизнедеятельности: от 15 до 30%

лиц остаются стойкими инвалидами [1]. Инсульт накладывает особые обязательства на членов семьи больного, значительно снижая их трудовой потенциал, и ложится тяжелым социально-экономическим бременем на общество в целом. Стоимость лечения 1 больного, перенесшего инсульт, включая стационарное лечение, медико-социальную реабилитацию и вторичную профилактику, составляет в нашей стране 127 тыс. руб. в год, т.е. общая сумма прямых расходов на инсульт (из расчета 499 тыс. случаев в год) составляет 63,4 млрд руб. [1]. Непрямые расходы на инсульт, оцениваемые по потере внутреннего валового продукта (ВВП) страны из-за преждевременной смертности, инвалидности и временной нетрудоспособности населения, составляют в России около 304 млрд руб. в год [1]. По данным ВОЗ, за период 2005–2015 гг. потеря ВВП в России из-за преждевременных смертей от сосудистых причин может составить 8,2 трлн руб. [1]. Таким образом, оценки, основанные только на поддающихся экономическому учету данных, свидетельствуют о чрезвычайно высокой «цене» инсульта.

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее важным, убедительно доказанным, модифицируемым фактором риска развития как ишемического,

Таблица 1. Основные эффекты, связанные со стимуляцией β -адренорецепторов

β_1 -адренорецепторы	β_2 -адренорецепторы
Положительное хроно-, ино-, батмо-, дромотропное действие	Расширение сосудов скелетных мышц, печени
Снижение моторики и тонуса желудочно-кишечного тракта	Снижение тонуса мышц бронхов
Снижение тонуса миометрия	Повышение выброса ренина в почках
Повышение выброса инсулина в островковом аппарате поджелудочной железы	Увеличение липолиза
	Увеличение гликогенолиза в мышцах и печени

Таблица 2. Особенности фармакокинетики некоторых β -адреноблокаторов

Препарат	Биодоступность, %	Липофильность	Период полувыведения, ч	Метаболизм, пути выведения
Атенолол	40–60	–	3–6	Почки
Бетаксалол	80–90	++	16–22	Печень/почки
Бисопролол	90	++	10–12	Печень/почки
Метопролол	40–50	+	3–6	Печень
Надолол	30–50	–	14–24	Почки
Карведилол	22–24	+++	6–7	Печень
Пропранолол	20–30	+++	3–5	Печень

так и геморрагического инсульта [4, 5]. Зависимость между артериальным давлением (АД) и риском развития инсульта является сильной, непрерывной, постепенной, стойкой, независимой, прогностической и этиологически значимой. При этом чем выше АД, тем больше риск инсульта [4, 5]. Другими словами, риск инсульта возрастает пропорционально увеличению АД.

Лечение АГ является одной из самых эффективных стратегий профилактики как ишемического, так и геморрагического инсульта. Во всем диапазоне возрастных групп, включая лиц 80 лет и старше, польза лечения АГ в профилактике инсульта очевидна [4, 5]. За последние 40 лет накоплен значительный объем доказательств, основанных на результатах клинических исследований, которые свидетельствуют о том, что медикаментозное лечение АГ позволяет предотвратить инсульт и другие связанные с высоким АД поражения органов-мишеней, включая сердечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца и почечную недостаточность. По результатам метаанализа 23 рандомизированных исследований с оценкой инсультов как исходов, лечение антигипертензивными средствами привело к снижению риска инсульта на 32% (95% доверительный интервал – ДИ 24–39%; $p=0,004$), по сравнению с отсутствием медикаментозного лечения [6].

С учетом имеющихся на сегодняшний день данных снижение АД в целом имеет большее значение, чем принадлежность антигипертензивного препарата к той или иной группе [диуретик, β -блокатор (БАБ), антагонист кальция и т.д.]. В Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ 2010 г. (4-й пересмотр) сказано, что снижение АД высокоэффективно как в первичной, так и вторичной профилактике инсульта ишемического и геморрагического типов [4]. Если роль снижения АД не вызывает сомнений, то для уточнения способности различных классов антигипертензивных препаратов снижать риск цереброваскулярных осложнений требуется проведение дальнейших исследований [4]. Поэтому для контроля АД в настоящее время могут использоваться все классы антигипертензивных препаратов и их рациональные комбинации [4].

В Российских рекомендациях 2010 г. также сказано, что для БАБ доказана высокая эффективность в

снижении риска сердечно-сосудистых осложнений при лечении больных АГ [4]. Формально перечень показаний к назначению БАБ в последней редакции Российских рекомендаций по диагностике и лечению АГ 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 [4]. Однако в Российских рекомендациях указывается две существенные проблемы при лечении АГ БАБ [4]. Одной из них является та, что в многоцентровых исследованиях была показана достоверно меньшая эффективность БАБ по предупреждению инсультов в сравнении с другими антигипертензивными препаратами [4, 7, 8]. При этом в рекомендациях далее специально оговаривается, что все эти данные были получены при анализе исследований, в которых главным образом применяли атенолол, и поэтому указанные ограничения не распространяются на другие БАБ, в частности высокоселективные (например, бисопролол) [4].

Поэтому проблема селективности БАБ из вопроса фармакологии переходит в важнейшую клиническую задачу.

Как известно, существуют β_1 - и β_2 -адренорецепторы, стимуляция которых приводит к совершенно различным физиологическим эффектам [9]. Стимуляция β_1 -адренорецепторов приводит к учащению синусового ритма, улучшению внутрисердечной проводимости, повышению возбудимости миокарда, усилению сократимости миокарда (положительный хроно-, дромо-, батмо-, инотропный эффект). Стимуляция β_2 -адренорецепторов приводит к расслаблению гладких мышц бронхов и сосудов (табл. 1), что определяет большинство побочных эффектов препаратов этой группы.

Гипотензивное действие БАБ обусловлено [9]:

- 1) уменьшением частоты и силы сердечных сокращений (отрицательное хроно- и инотропное действие) и снижением сердечного выброса;
- 2) снижением секреции и уменьшением концентрации ренина в плазме;
- 3) перестройкой барорецепторных механизмов дуги аорты и синокаротидного синуса;
- 4) центральным угнетением симпатического тонуса;

- 5) блокадой постсинаптических периферических β -адренорецепторов;
- 6) конкурентным антагонизмом с катехоламинами за рецепторное связывание;
- 7) повышением уровня простагландинов в крови.

Влияние на β_2 -адренорецепторы определяет значительную часть побочных эффектов и противопоказаний к их применению (например, бронхоспазм, сужение периферических сосудов). Особенностью кардиоселективных БАБ (в частности, бисопролола) по сравнению с неселективными (например, пропранололом, атенололом) является большее сродство к β_1 -адренорецепторам сердца, чем к β_2 -адренорецепторам. Поэтому при использовании в небольших и средних дозах эти препараты оказывают менее выраженное влияние на гладкую мускулатуру бронхов и периферических артерий; меньше риск развития бронхоспазма или вазоконстрикции с увеличением постнагрузки на миокард. Следует учитывать, что степень кардиоселективности неодинакова у различных препаратов. Индекс ci/β_1 к ci/β_2 , характеризующий степень кардиоселективности, составляет 1,8:1 для неселективного пропранолола, 1:35 – для атенолола и бетаксалолола, 1:20 – для метопролола и самое большое 1:75 – для бисопролола.

Кардиоселективность – одна из основных клинически значимых фармакокинетических характеристик БАБ, обуславливающих в том числе безопасность (низкую частоту побочных эффектов) данного класса препаратов. Чем выше степень кардиоселективности, тем более «идеальным» является БАБ для использования в клинической практике.

Препараты из группы БАБ отличаются также и по другим характеристикам – биодоступности, липофильности, периоду полувыведения, путям выведения (табл. 2) [9]. Для лечения больных АГ существенное значение имеет такая характеристика, как липофильность, поскольку только липофильные препараты проникают через клеточные мембраны и способны оказывать помимо гипотензивного дополнительного органопротективный эффект [9].

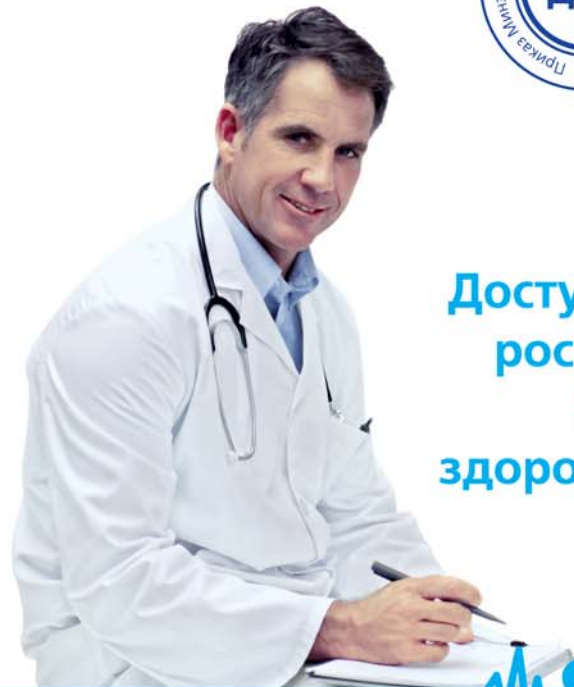
Значение такой фармакокинетической характеристики, как период полувыведения, для клинической практики трудно переоценить, поскольку именно она определяет кратность приема препарата. Согласно современным рекомендациям сейчас для лечения АГ применяются только пролонгированные препараты, т.е. препараты с длительным периодом полувыведения, к которым относится и бисопролол [4].

Именно оптимальный фармакокинетический профиль – основа многих положительных клинических эффектов – во многом обусловил интерес научной общественности и практикующих врачей к бисопрололу, прежде всего с позиций предупреждения сердечно-сосудистых осложнений, в том числе инсульта.

Бисопролол – высокоселективный β_1 -блокатор. Он является высокоселективным β_1 -блокатором, не обладающим внутренней симпатомиметической активностью [9]. Его гемодинамическое действие заключается в снижении частоты сердечных сокращений в покое и при физической нагрузке. С другой стороны, в терапевтически рекомендуемых дозах (5–10 мг) препарат не влияет на β_2 -адренорецепторы и поэтому не вызывает таких метаболических эффектов, как, например, гипергликемия, опосредованных блокадой β -адренорецепторов. Эта избирательность

БИПРОЛ

первый бисопролол с доказанной терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату



Доступная
роскошь
быть
здоровым!



ЭФФЕКТИВЕН при лечении:

- артериальной гипертонии
- ишемической болезни сердца



БЕЗОПАСЕН для пациентов с:

- сопутствующей бронхо-легочной патологией
- атеросклерозом сосудов нижних конечностей

Реклама

Произведено ЗАО «МАКИЗ-Фарма»
www.stada.ru



действия на β_1 -адренорецепторы оказывается клинически значимой в следующих случаях: у больных сахарным диабетом применение бисопролола позволяет избежать гипогликемии, которая развивается вследствие блокады β_2 -адренорецепторов в случае применения неселективных БАБ; у больных с сосудистыми заболеваниями использование бисопролола позволяет избежать блокады β_2 -адренорецепторов, при которых ингибируется сосудорасширяющий эффект эндогенного адреналина, в результате чего усиливается сужение сосудов, опосредованное α -адренорецепторами [9].

Фармакокинетика бисопролола отличается от фармакокинетики ряда других селективных БАБ и характеризуется двумя положительными свойствами: наличие длительного периода полувыведения, что позволяет назначать этот препарат 1 раз в сутки, и сбалансированный клиренс, что позволяет применять препарат при лечении больных с сопутствующим нарушением функции печени и/или почек [9].

Благодаря уникальному сбалансированному общему клиренсу возможен однократный прием бисопролола в течение суток всеми больными, даже при наличии выраженных нарушений функции печени, и, следовательно, у таких пациентов одноразовый ежедневный прием препарата не должен подвергаться коррекции. У больных с нарушениями функции печени легкой и средней степени коррекции доз не требуется. При терминальной стадии печеночной недостаточности не должна превышать суточная доза 10 мг [9].

Также благодаря сбалансированному общему клиренсу возможен однократный прием бисопролола в течение суток всеми больными, даже при наличии выраженных нарушений функции почек, и, следовательно, у таких пациентов одноразовый ежедневный прием препарата не должен подвергаться коррекции [9]. У пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени коррекции суточной дозы бисопролола не требуется. Для больных с выраженным снижением функции почек (клиренс креатинина менее 20 мл/мин) не следует превышать суточную дозу 10 мг [9].

Пожилым больным можно назначать бисопролол без специального подбора начальной дозы. Фармакокинетика бисопролола не зависит от действия пищи, поэтому его можно принимать как натощак, так и после еды.

Гипотензивная эффективность бисопролола

Коэффициент отношения остаточного эффекта к максимальному (Т/Р) является показателем, который отражает способность гипотензивного препарата, предназначенного для приема 1 раз в день, обеспечивать эффективный контроль АД в течение 24 ч после приема суточной дозы [9]. Минимальный рекомендуемый уровень данного коэффициента составляет 50% (Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США) [9]. Такие препараты обладают способностью плавно снижать АД, что особо ценно для профилактики цереброваскулярных осложнений. Для бисопролола 10 мг 1 раз в сутки он составляет 91,2% [9–11]. Это свидетельствует о том, что однократный прием бисопролола в день позволяет эффективно контролировать АД в течение суток, сходные результаты получены при

изучении гипотензивной эффективности бисопролола 5 мг [9–11].

Для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, и в том числе инсульта, крайне важно сохранить достигнутый контроль АД, гипотензивный эффект в течение длительного времени. Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что у больных АГ достигнутый гипотензивный эффект на фоне монотерапии бисопрололом в дозе 5–10 мг остается стабильным в течение как минимум 3 лет наблюдения [12].

Поскольку частота инсультов значительно увеличивается с возрастом [5], очень большое значение приобретает тот факт, что бисопролол одинаково эффективно снижает АД как у пожилых, так и у молодых пациентов, тогда как у атенолола, например, с возрастом отмечено снижение антигипертензивной эффективности [13]. На фоне монотерапии бисопрололом нормализация диастолического АД может быть достигнута у 80% больных АГ старше 60 лет [14].

Органопротекция

В настоящее время терапию, имеющую целью только снижение уровня АД, вряд ли можно назвать адекватной. Известно, что наличие поражения органов-мишеней (сердце, почки, сосуды, головной мозг) значительно ухудшает прогноз заболевания [4]. Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) является наиболее характерным поражением сердца при АГ [4]. Ее наличие у пациентов с АГ ассоциируется с увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности по сравнению с больными без ГМЛЖ при одинаковом уровне АД [4]. Поэтому способность препарата вызывать обратное развитие ГМЛЖ является одним из основных критериев выбора гипотензивной терапии [4]. Показано, что выживаемость больных, получавших гипотензивные препараты, которые не только хорошо снижали АД, но и вызвали регресс ГМЛЖ, значительно выше, чем пациентов, лечившихся медикаментами, также хорошо снижавшими АД, но не вызывавшими регресс ГМЛЖ [4].

Риск инсульта также увеличивается при наличии ГМЛЖ как по данным электрокардиограммы (ЭКГ), так и по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). С целью определить, увеличивает ли наличие ГМЛЖ риск цереброваскулярных заболеваний, было проведено исследование у пациентов с исходно неосложненной, нелеченой АГ [15]. 2363 пациента (средний возраст 51 год, 47% женщин) с гипертензией, у которых исходно не было цереброваскулярных заболеваний, наблюдались в течение 14 лет (в среднем 5 лет). Во время включения пациентов в исследование частота ГМЛЖ по данным ЭКГ (счет Perugia) составляла 17,6%, а по данным ЭхоКГ (масса миокарда ЛЖ > 125 г/м²) – 23,7% [15].

За время наблюдения инсульт или транзиторная ишемическая атака впервые развились у 105 пациентов. Частота цереброваскулярных событий была больше у пациентов с исходной ГМЛЖ (диагноз которой устанавливался по данным ЭКГ или ЭхоКГ), чем у пациентов без ГМЛЖ ($p < 0,001$ для обоих видов ишемических событий). Связь между ГМЛЖ, диагностированной на основании данных ЭКГ или ЭхоКГ, и последующим развитием цереброваскулярных осложнений не зависела от различных маркеров

риска, включая возраст, пол, наличие сахарного диабета и среднюю величину АД в течение 24 ч [15].

Авторы исследования пришли к выводу, что у пациентов с эссенциальной АГ без исходных цереброваскулярных нарушений наличие ГМЛЖ создает значительный риск инсульта и транзиторной ишемической атаки, вне зависимости от величины АД и других факторов риска [15].

БАБ уступают другим классам гипотензивных средств по способности влиять на регресс ГМЛЖ, а ингибиторы ангиотензинперевращающего фермента (ИАПФ) являются одним из наиболее эффективных классов гипотензивных препаратов по влиянию на регресс ГМЛЖ [4]. Однако способность бисопролола вызывать обратное развитие ГМЛЖ оказалась сравнимой с эффектами ИАПФ: на фоне лечения бисопрололом в течение 6 мес регресс ГМЛЖ выявлен у 11% пациентов по сравнению с 7% в группе эналаприла [16]. Это свойство, уникальное для БАБ, связывают с его липофильностью [9].

Наличие у бисопролола данного органопротективного эффекта является крайне важным для профилактики инсульта и сердечно-сосудистых осложнений, поскольку в исследовании LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study) БАБ атенолол оказался хуже лозартана в плане профилактики именно инсультов у больных АГ и ГМЛЖ при равном антигипертензивном эффекте [17]. В данном исследовании было выявлено, что оба препарата (лозартан и атенолол) достоверно и существенно снизили систолическое и диастолическое АД (лозартан: $-30,2/16,6$ мм рт. ст.; атенолол: $-29,1/16,8$ мм рт. ст.) [17]. При этом целевое АД ($\leq 140/90$ мм рт. ст.) было достигнуто у 49% пациентов, леченных лозартаном, и у 46% получавших атенолол [17]. Внесение поправки на эти незначительные различия в снижении АД не оказало сколько-нибудь заметного влияния на значимое снижение риска комбинированной главной конечной точки, состоявшей из сердечно-сосудистых осложнений и смерти от сердечно-сосудистых причин, а также на значимое и существенное снижение риска инсультов [17]. Кроме того, лозартан по сравнению с атенололом снизил на 25% (!) риск фатального и нефатального инсульта – одной из главных причин смертности и инвалидности, и это при равном снижении АД. Выявленное снижение риска инсульта было статистически высоко достоверным ($p=0,0010$) [17]. Необходимо отметить, что исследование LIFE представляло собой крупное исследование, проведенное по инициативе исследователей, – проспективное двойное слепое активно контролируемое амбулаторное, в котором участвовали очень большое количество (9193) пациентов с АГ и ГМЛЖ в возрасте от 55 до 80 лет [17].

Безусловно, во многом преимущество лозартана над атенололом в плане профилактики инсульта в исследовании LIFE было связано с тем, что лозартан обладает органопротективным эффектом и снижает массу миокарда ЛЖ, а гидрофильный БАБ атенолол – нет. Как уже было сказано, способность БАБ вызывать регресс ГМЛЖ связывают в настоящее время с их липофильностью [9]. По сравнению с пациентами, получавшими атенолол, у пациентов, леченных лозартаном, ГМЛЖ уменьшилась относительно исходной достоверно больше (на 10,2% в группе лозартана и на

4,4% в группе атенолола; $p<0,0001$) [17]. Лозартан уменьшил ГМЛЖ в большей степени, чем атенолол, и это различие не зависело от влияния исследуемых препаратов на АД, поскольку снижение АД в двух лечебных группах было сходным [17]. Анализ изменения ЭКГ-признаков ГМЛЖ в процессе лечения показал, что уменьшением ГМЛЖ под влиянием лозартана можно объяснить действие этого препарата на главную конечную точку и риск инсультов [17]. У части пациентов в рамках исследования LIFE было проведено сопоставление эффективности лозартана и атенолола в отношении регресса индекса массы ЛЖ (ИМЛЖ) по данным ЭхоКГ. В эту часть исследования были включены 960 пациентов, у которых ЭхоКГ-обследование проводилось исходно, а затем ежегодно. Лозартан приводил к большему снижению ИМЛЖ по данным ЭхоКГ, чем атенолол [сравнились последними из имеющихся результатов с исходными величинами: $-21,7\pm 21,8$ и $-17,7\pm 19,6$ г/м² ($p=0,011$ после поправок с учетом исходных ИМЛЖ и уровня АД; $p=0,027$ после поправки на уровень АД в ходе лечения)].

Впервые в клиническом исследовании LIFE у пациентов с АГ обнаружено превосходство одного гипотензивного препарата над препаратом сравнения – атенололом в плане снижения частоты главной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистые осложнения и смерть от сердечно-сосудистых причин [17]. В исследовании LIFE главная конечная точка состояла из сердечно-сосудистых осложнений и смерти от сердечно-сосудистых причин (т.е. инсульт, инфаркт миокарда или смерть от сердечно-сосудистых причин). Скорректированный анализ всех включенных в исследование пациентов (который был основным анализом в этом исследовании) показал, что лозартан превзошел атенолол в плане снижения комбинированного риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти от сердечно-сосудистых причин, т.е. значимо снизил на 13% относительный риск по сравнению с атенололом ($p=0,021$). Этот главный результат был еще значительнее, т.е. 14,6% ($p=0,009$), если не вносились поправки на исходную Фрамингемскую степень риска и ЭКГ-признаки ГМЛЖ [17]. Такой результат во многом стал возможен благодаря наличию у одного препарата органопротективных свойств – способности вызывать регресс ГМЛЖ.

В связи с очень высокой селективностью бисопролола обладает минимальной для БАБ частотой побочных эффектов и противопоказаний [9]. Это свойство, безусловно, крайне важно для приверженности больных лечению, без него невозможны длительный прием антигипертензивных препаратов и, следовательно, эффективная профилактика осложнений, в том числе инсульта.

Таким образом, АГ является наиболее важным модифицируемым фактором риска развития инсульта (ишемического и геморрагического). Благоприятные эффекты снижения АД как средства профилактики инсульта не подвергаются сомнению, однако нет убедительных доказательств того, что какой-либо из классов антигипертензивных средств обладает особыми преимуществами в отношении первичной профилактики инсульта. Поэтому в лечении АГ и профилактике инсульта необходимо использовать все пять основных классов – диуретики, БАБ, ИАПФ, сартаны и антагонисты кальция, а также их эффек-

тивные комбинации. Определенные сомнения в способности БАБ быть эффективными в плане первичной профилактики инсульта связаны с использованием во многих соответствующих исследованиях гидрофильного, короткодействующего и малоселективного БАБ атенолола. Поэтому для лечения АГ и профилактики инсульта в современных условиях необходимо использовать только пролонгированные, высокоселективные и липофильные (что обуславливает органопротективные свойства) БАБ, например, бисопролол.

Представителем данного класса препаратов является отечественный бисопролол БИПРОЛ (производство «Макиз-Фарма», Россия). БИПРОЛ прошел клинические исследования на биологическую и терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату. БИПРОЛ зарекомендовал себя как относительно безопасный, эффективный и экономически доступный бисопролол, что позволяет обеспечить пациентам надежный контроль АД и высокую приверженность терапии.

Список литературы

1. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ, Стаховская ЛВ. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. *Журн. неврол. и психиатр.* 2007; 8: 4–10.
2. *Здравоохранение в России 2009. Статистический сборник Федеральной службы государственной статистики.*
3. *AHA Statistical Update Heart Disease and Stroke Statistics-2010. Update Circulation* 2010; 121: e46–e215.
4. *Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Всероссийское научное общество кардиологов. Системные гипертензии.* 2010; 3: 5–26.

5. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ et al. *Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association.* *Stroke* 2011; 42: 3–71.
6. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G et al. *Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis.* *JAMA* 2003; 289: 2534–44.
7. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. *Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis.* *Lancet* 2005; 366: 1545–53.
8. Wiysonge C, Bradley H, Mayosi B et al. *β-Blockers for hypertension.* *Cochrane Database Rev* 2007; 1: CD002003.
9. *Клиническая фармакология.* Изд. 4-е. Под ред. В.Г.Кукеса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; с. 392–5.
10. Keim HJ. *Behandlung der leichten bis mittelschweren essentiellen Hypertonie mit Bisoprolol.* *Therapiewoche* 1988; 38: 3507.
11. Nakanishi T. *Effect of bisoprolol hemifumarate on the diurnal variation of blood pressure in patients with essential hypertension.* *Current Ther Res* 1992; 5: 779.
12. Giesecke HG. *Three years experience with bisoprolol in the treatment of mild to moderate hypertension.* *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 (Suppl. 5): S175.
13. Hoffler D, Morgenstern HO. *Age dependence of therapy result and risk in the treatment of arterial hypertension?* *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 (Suppl. 5): 184–8.
14. Prager G. *Langzeitbehandlung der essentiellen Hypertonie mit Bisoprolol: Eine multizentrische Monotherapie Studie unter Berücksichtigung des Belastungscholesterols.* Merck KGaA, Darmstadt, 1985.
15. Verdecchia P, Porcellata C, Reboldi G et al. *Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension.* *Circulation* 2001; 104: 2039–44.
16. Gosse P, Roudaut R, Herrero G, Dallochio M. *b-blockers vs angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: effects on left ventricular hypertrophy.* *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 (Suppl. 5): 145–50.
17. Dahlöf B et al. *Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE).* *Lancet* 2002; 359: 995–1003.

Уроки первичной профилактики на примере использования розувастатина

Д.М.Аронов

**ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Минздравсоцразвития РФ, Москва**

Резюме. На примере обзора исследования JUPITER обсуждается возможность применения статинов у практически здоровых людей с некоторыми факторами риска. Приведены положительные результаты применения розувастатина у лиц с пониженным или нормальным уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности. Поскольку наблюдаемые больные имели лишь один фактор риска – высокий уровень С-реактивного белка, обсуждается роль воспаления в атерогенезе и значение многочисленных плейотропных эффектов статинов, в частности розувастатина. Показана зависимость плейотропных эффектов статинов от дозы и длительности приема.

Ключевые слова: статины, розувастатин, первичная профилактика, плейотропные эффекты.

Lessons of primary prevention using rosuvastatin as an example

D.M.Aronov

**State Research Center of Preventive Medicine, Ministry of Health and Social Development
of the Russian Federation**

Summary. Whether statins can be used in apparently healthy individuals with some risk factors is discussed by the example of this review. The latter gives the positive results of using rosuvastatin in subjects with lower or normal low-density lipoprotein cholesterol levels. Because the patients observed have only one risk factor – high C-reactive protein values, the author discusses the role of inflammation in atherogenesis and the significance of multiple pleiotropic

effects of statins, rosuvastatin in particular. The pleiotropic effects of statins are shown to be related to their dose and intake duration.

Key words: statins, rosuvastatin, primary prevention, pleiotropic effects.

Сведения об авторе

Аронов Давид Меирович – д-р мед. наук, проф., засл. деятель науки РФ, руководитель лаб. кардиологической реабилитации ФГУ ГНИЦ ПМ Минздравсоцразвития РФ

В 2010 г. Всемирная Федерация Сердца создала высокоавторитетную комиссию из 8 экспертов международного уровня для определения 10 наиболее важных достижений медицины и здравоохранения за последние 10 лет.

Среди выдающихся достижений эксперты назвали лечение статинами. Президент Всемирной Федерации Сердца д-р S.Smith Jr отметил, что «нет сомнения в том, что применение статинов для снижения уровня холестерина у больных с высоким риском оказало огромное влияние на исходы сердечно-сосудистых заболеваний, внося основной вклад в достижение цели современного здравоохранения – снижение риска сердечно-сосудистых событий».

Ключевые слова в высказывании ученого – «статины», «снижение ХС», «вклад в здравоохранение», «снижение риска сердечно-сосудистых событий».

И действительно, трудно подсчитать, сколько миллионов людей спасены от преждевременной смерти, беспомощной инвалидности, неминуемых госпитализаций для лечения стенокардии, сердечной недостаточности, операций на сосудах сердца.

Началась история статинов в 1976 г., когда молодой японский исследователь Акиро Эндо, работавший с грибами, обнаружил, что один из грибковых метаболитов ингибирует ключевой фермент в синтезе холестерина – гамма-метилглутарил КоА редуктазу. Он произвел несколько сотен миллиграммов вещества для исследования, назвав его компактином. Крупные фармакологические компании Японии, к которым он обратился за помощью, не захотели рисковать, создавая антихолестериновый препарат. При этом они сослались на то, что атеросклеротические заболевания в Японии редки, а уровень холестерина в крови у населения самый низкий в мире. Молодой ученый был вынужден обратиться к американцам, предварительно успев опубликовать в японском журнале тезисы своего выступления. Не сумев договориться с американской компанией, он упустил момент запатентовать свое изобретение, и американская компания MSD опередила его. Однако опубликованные тезисы выступления А.Эндо в Японии позволили ему стать первооткрывателем знаменитейшей группы лекарственных средств, названных статинами.

Когда отмечалось 30-летие создания первого ингибитора ГМГ-КоА редуктазы, названного компактином, лауреаты Нобелевской премии в области биохимии атеросклероза M.Brown и J.Goldstein (2004 г.), отметив выдающийся вклад А.Эндо в медицину, назвали его «открывателем пенициллина для холестерина» (discoverer of «the Penicillin for cholesterol»). Имелось в виду, что внедрение в клиническую практику статинов произвело в медицине и здравоохранении многих стран мира такой же переворот в лечебных возможностях, как и внедрение пенициллина, предотвратив смерть миллионов больных. Возможно, такое сравнение статинов с пеницилином (и в широком

плане с антибиотиками вообще) несколько несоразмерно. Однако революционный переворот в кардиологии, произошедший в конце XX в. благодаря появлению статинов, не вызывает ни малейшего сомнения. Под их влиянием стала уязвимой самая распространенная и крайне опасная болезнь человечества – атеросклероз. Проблема атеросклероза была настолько трудна для решения, что выдающиеся ученые считали атеросклеротические заболевания (такие как инфаркт сердца, головного мозга) неизбежными, являющимися следствием старения. Из этого вытекало, что лечение и предупреждение атеросклероза бесперспективны.

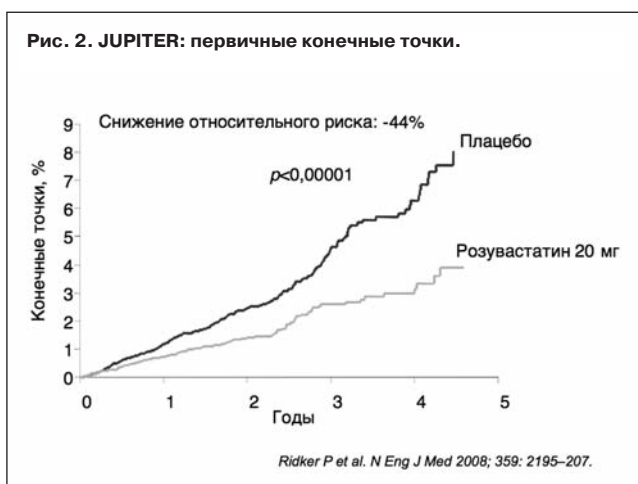
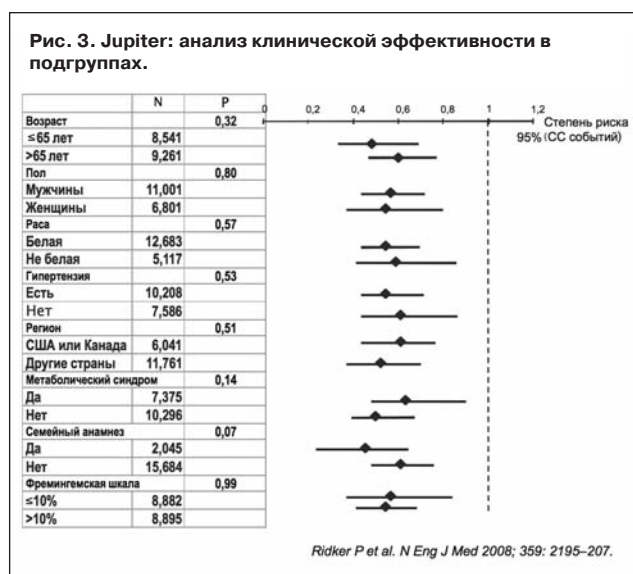
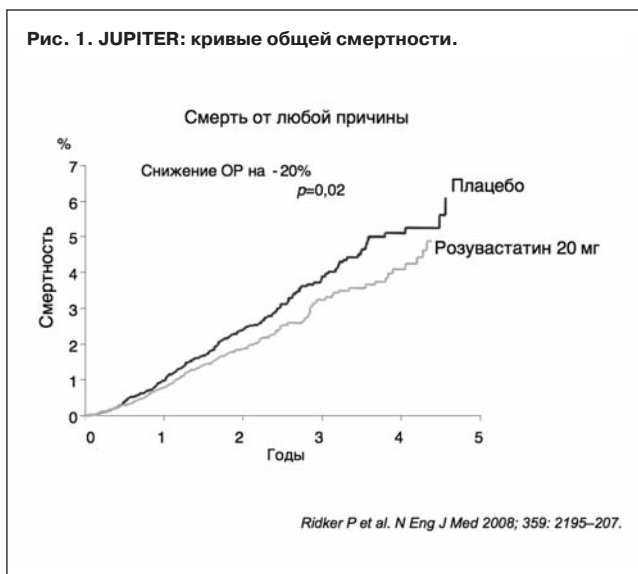
Сегодня накоплены огромные данные, свидетельствующие о возможности управлять атеросклерозом человека с помощью статинов. Сначала была доказана возможность эффективного использования статинов во вторичной профилактике атеросклероза венечных артерий в знаменитом исследовании 4S [1] с симвастином у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). За ним последовало множество других со всеми другими статинами и особенно широко с аторвастатином. В этих исследованиях в общей сложности приняли участие сотни тысяч больных с различными формами атеросклероза жизненно важных артерий. Установлено, что статины при длительном (3–5 лет) систематическом приеме с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий снизили риски общей смертности на 30% в исследовании 4S, на 43% – в исследовании GREACE [2], коронарную смертность – на 42% в исследовании 4S, на 24% – в исследовании LIPID [3], все крупные коронарные инциденты (включая смерть, госпитализации при ОКС, реваскуляризации) – на 34% в исследовании 4S, на 24% в исследовании HEART PROTECTION study [4]. Риск фатального ИМ в исследовании GREACE [2] снизился на 57%. Риск фатального и нефатального ИМ снизился на 29% в исследовании LIPID [3]; на 25% – в исследовании CARE [5]. Риск развития инсультов был сокращен от 18% в исследовании LIPID [3] до 47% в исследовании GREACE [2].

При таком обилии исследований по вторичной профилактике относительно мало исследований по применению статинов для первичной профилактики, к которым относятся:

- Woscops [6] с правастатином (5 лет). Было установлено снижение риска общей смертности на 22%, коронарной смерти – на 33%, всех коронарных инцидентов – на 35%;
- AFCAPS/TexCAPS [7] с ловастатином. Крупные коронарные инциденты в этом исследовании снизились на 37%, фатальный и нефатальный ИМ – на 40%, потребность в реваскуляризации – на 33%.
- ASCOT-LLA [8] – исследование по первичной профилактике ИБС у лиц с артериальной гипертензией (АГ). Больные основной группы получали 10 мг аторвастатина. Вместо запланированных 5 лет на-

Первичные конечные точки исследования JUPITER (n – число участников исследования)					
Показатель	Плацебо (n=8901)	Розувастатин (n=8901)	Уровень опасности 95%	Снижение риска	p
Первичная конечная точка (СС смерть, ОИМ, инсульт, ОКС, реваскуляризация)	251 (1,36)	142 (0,77)	0,56	0,46–0,69	<0,001
Нефатальный инфаркт миокарда	62 (0,33)	22 (0,12)	0,35	0,22–0,58	<0,001
Любой инфаркт миокарда	68 (0,37)	31 (0,17)	0,46	0,30–0,70	0,0002
Нефатальный инсульт	58 (0,31)	30 (0,16)	0,52	0,33–0,80	0,003
Любой инсульт	64 (0,34)	33 (0,18)	0,52	0,34–0,79	0,002
Реваскуляризация артерий	131 (0,71)	71 (0,38)	0,54	0,41–0,72	<0,0001
ОКС	27,(0,14)	16 (0,09)	0,59	0,32–1,10	0,09
СС смерть, инсульт, ОИМ	157 (0,85)	83 (0,45)	0,53	0,40–0,69	<0,001
Реваскуляризация или ОКС	143 (0,77)	76 (0,41)	0,53	0,40–0,70	<0,001

Примечание. СС смерть – сердечно-сосудистая смерть; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром.



блюдения исследование было прекращено через 3,3 года ввиду явного успеха в основной группе. За это время удалось получить впечатляющие доказательства эффективности аторвастатина. Число сердечно-сосудистых событий в основной группе сократилось на 29%.

Как видно, все приведенные результаты крупных исследований со статинами по первичной профилактике оказались достаточно эффективными.

Последним крупным исследованием по первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений с

помощью статинов стало исследование JUPITER с розувастатином [9]. Полагаем, что есть основания познакомиться с ним более детально. У исследования JUPITER есть некоторая особенность, отличающая его от приведенных выше. Она заключается в том, что у наблюдавшихся людей не было основной причины для вмешательства.

Основной целью исследования стало изучение способности розувастатина предотвращать сердечно-сосудистые происшествя у практически здоровых лиц среднего возраста с низким или нормальным уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) (<3,0 ммоль/л), но с высокими уровнями С-реактивного белка (СРБ) (≥2 мг/л). Предполагалось длительное наблюдение (5 лет) в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании. Больные должны были принимать либо 20 мг розувастатина, либо плацебо. Систолическое артериальное давление (САД) больных обеих групп было одинаковым и равнялось 134 мм рт. ст., диастолическое (ДАД) – 80 мм рт. ст. Биохимические параметры крови обеих групп больных достоверно не отличались и находились в пределах нормы или ниже. Курили 15,7 и 16,0% пациентов, ИБС в семейном анамнезе отмечена в 11,2 и 11,8% случаев, метаболический синдром выявлен у 41,0 и 41,8% больных, ацетилсалициловую кислоту принимали 16,6 и 16,0% больных соответственно в группе плацебо и розувастатина.

В основную группу были включены 8857 пациентов, в контрольную – 8864. Иначе говоря, различий между сравниваемыми группами больных не отмечалось. Первичные конечные точки представлены в таблице.

На рис. 1 представлены кривые смертности (общей смертности). Как видно, расхождение кривых начинается через 1 год и достигает к концу наблюдения 20% в пользу больных, получавших розувастатин.

Комбинированная конечная точка представлена на рис. 2. Видно, что сумма случаев СС смерти, нефатального ОИМ, нефатального инсульта, ОКС, реваскуляризации артерий снизилась за период наблюдения на 44%, т.е. почти вдвое!

Весьма важная информация содержится на рис. 3, где представлены различия между больными разных клинических подгрупп. Речь идет о поле, возрасте, наличии АГ, наличии метаболического синдрома, семейной предрасположенности к ИБС, высокому и низкому риску по системе фремингемской шкалы. Из левой части рисунка видно, что у сопоставляемых подгрупп больных результаты лечения были одинаковы (все значения $p > 0,05$). Это означает, что розувастатин одинаково помогает больным всех представленных подгрупп. Что же касается значений снижения риска СС событий во всех подгруппах, то они лежат в полосе между 0,6–0,4 ед. При переводе на проценты это означает, что относительный риск сердечно-сосудистых событий был снижен на 40–60%. Эти цифры впечатляют и свидетельствуют об очень высокой эффективности розувастатина в предупреждении атеросклеротических осложнений при первичной профилактике. Напомним, что в исследование включали практически здоровых людей с низким или нормальным уровнем ХС ЛПНП, но с повышенным уровнем СРБ (4,2 мг/л в группе розувастатина, 4,3 мг/л в контрольной).

Рассмотрим, как изменились основные биохимические параметры больных в процессе наблюдения. В конце исследования разница между группами розувастатина и плацебо по уровню ХС ЛПНП составила (-50%), по уровню триглицеридов (-17%), по уровню холестерина липопротеидов высо-

кой плотности (ХС ЛПВП) – 4%, а по уровню СРБ (-37%).

За счет чего же был достигнут столь выраженный клинический эффект?

Напомним, что уровни ХС ЛПНП у больных были < 3 ммоль/л, уровни ТГ $< 1,7$ ммоль/л, ХС ЛПВП $> 1,2$ ммоль/л. Эти показатели практически соответствовали целевым уровням. Иначе говоря, объектом для воздействия розувастатина они являлись в незначительной степени. Уровни АД, гликемии также были в пределах целевых значений. Единственным важным показателем, выходящим за рамки целевого уровня, был уровень СРБ, снизившийся под влиянием розувастатина на 37%.

СРБ является признанным маркером выраженности асептиче-

ского воспаления. Современная теория атеросклероза придает большое значение асептическому воспалению в стенке артерий. На начальных этапах атерогенеза противовоспалительные цитокины, образующиеся в результате дисфункции эндотелия, способствуют адгезии клеток воспаления к поверхности эндотелия артерий и их миграции в интиму. В процессе превращения начальных отложений липидов в пенную клетку происходит превращение моноцитов в макрофаги, а также происходит окислительная модификация липидов, сопровождаемая миграцией клеток воспаления в интиму сосудов, что означает начало воспалительной реакции. Наибольшее прогрессирование воспаления достигает уже на ста-

Статин последнего поколения стал доступней!

МЕРТЕНИЛ®

РОЗУВАСТАТИН

- Быстрая коррекция уровня липидов
- Полный спектр дозировок – 5 мг, 10 мг, 20 мг и 40 мг
- 30 таблеток в упаковке

Верни чистоту сосудам!



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Геден Рихтер» (Венгрия):
119049, Москва, 4-й Добрынский переулок, 8.
Тел.: (495) 363 39 50; Факс: (495) 363 39 49; www.g-richter.ru



дии сформировавшейся атеромы при переходе ее в нестабильную бляшку. Температура в такой бляшке превышает температуру здоровой ткани артерии на 0,5–0,7°C.

Воспалительная теория атерогенеза придает большое значение не только самому воспалению, но и иммунному ответу на него со стороны структур и систем, участвующих в развитии атеросклероза и ИБС.

Значительное снижение уровня СРБ у больных основной группы в данном исследовании играло главную роль в предотвращении сердечно-сосудистых событий, возможно, вследствие подавления процесса атерогенеза.

Почему гиполипидемический препарат розувастатин мог сыграть такую важную роль? Ответ на этот вопрос был получен в 80-е годы прошлого столетия.

Дело в том, что у всех статинов выявлены благоприятные терапевтические эффекты, не связанные с их гиполипидемическим действием. Эти эффекты являются неожиданными, дополнительными. Это богатый дар природы нашим больным и врачам. Благодаря этим эффектам спектр терапевтических возможностей статинов (т.е. гиполипидемических средств) увеличивается многократно. Подробный обзор плеiotропных эффектов статинов можно найти в статье Д.М.Аронова (2008 г.) [10].

Каковы сроки наступления плеiotропных эффектов? Значение этого вопроса состоит в том, что достижение с помощью статинов тех или иных клинических результатов может быть ранним или поздним, а это имеет практическое значение.

Например, для ангиографически диагностируемого торможения коронарного атеросклероза и его частичного регресса требуется 2–3 года непрерывного лечения статинами. Этот эффект самый главный для статинов и зависит от основного их свойства – достижения и длительного поддержания гиполипидемии [11].

Для стабилизации нестабильных бляшек требуется не менее 4–6 мес лечения. Этот феномен главным образом зависит от суммы плеiotропных эффектов, объединяющих частные эффекты: восстановление (улучшение) функции эндотелия, противовоспалительную активность, предотвращение выработки металлопротеаз, разрушающих соединительнотканную основу покрышки атероматозной бляшки, антиоксидантное действие и, видимо, другие эффекты.

Один из главных эффектов статинов – улучшение нарушенной функции эндотелия, приводящее к сосудорасширяющему эффекту и предотвращению патологического вазоспазма под влиянием введения ацетилхолина, развивается уже через 24 ч после приема разовой дозы статина [12]. Антиишемический эффект статинов в группе больных ИБС со стабильной стенокардией отчетливо обнаруживается по результатам суточного мониторирования электрокардиограммы и нагрузочной пробы уже через 2 мес от начала лечения [13]. При назначении больным всего лишь 5 мг симвастатина через 4 нед концентрация оксида азота (NO) – основного сосудорасширяющего вещества – возросла на 35%, а через 12 нед – на 69% ($p < 0,02$) [14]. Эффект целиком обусловлен плеiotропными свойствами статинов, хотя на более позднем этапе (к 3-му месяцу лечения) он усиливается и под влиянием развившихся к этому времени липидных изменений в крови.

Следует отметить, что при патологии сердца, связанной с атеросклерозом (сердечная недостаточность при идиопатической кардиомиопатии), улучшение состояния кровотока плечевой артерии при введении в нее ацетилхолина, увеличение кровотока, снижение концентрации вазоконстрикторного фактора эндотелина-1, а также предсердного натрийуретического пептида произошло через 6 нед лечения аторвастатином в дозе 40 мг/сут [15].

Установлено, что кроме увеличения концентрации NO, под влиянием статинов происходит (через 2 нед от начала лечения) улучшение биоусвояемости продуцируемых эндотелием NO [16].

Важно отметить, что для поддержания достигнутого улучшения функции эндотелия требуется продолжение приема статинов. Через 36 ч после прекращения приема аторвастатина его вазодилатирующий эффект исчезал [17].

Другой важный общеклинический эффект статинов, противовоспалительный, также развивается быстро – через 2 нед [18].

Этот срок достижения плеiotропного эффекта статинов нельзя считать абсолютно объективным, поскольку авторы не выполняли последовательного серийного анализа исследуемых показателей с 1-го дня, а следовали срокам, принятым протоколом исследования (обычно через 2, 4, 6, 12, 24 нед и т.д.)

Если бы исследование изучаемых параметров производилось более часто и с первых дней, то можно было бы выявить и более ранние сроки наступления эффектов. Так, A.Link и соавт. [19] изучали динамику ряда показателей воспаления у больных с ОКС через 1, 3 и 42 дня с момента поступления больных в стационар. Оказалось, что уже через 72 ч розувастатин достоверно снижал уровни противовоспалительных цитокинов: тканевого α -фактора некроза, интерферона- γ и стимулировал продукцию важного иммуномодулятора – Т-лимфоцитов.

Существует ли дозозависимость в развитии плеiotропных эффектов статинов? Да, существует. Это определенно установлено в отношении вазодилатирующего потенциала эндотелия [20, 21], подавления асептического воспаления интимы, способности подавления нестабильности атероматозной бляшки.

Заслуживает более подробного упоминания исследование бостонских авторов [22], изучавших клиническое значение повышенного уровня СРБ, определяемого высокочувствительным методом, у 3813 больных с разными формами ОКС. Выживаемость больных, получавших более высокие дозы симвастатина и включенных в группу лечения симвастатином раньше, была выше, а степень снижения концентрации СРБ у них была значительно больше, чем у больных, получавших меньшую дозу статина и приступивших к лечению в поздние сроки.

Примерно к таким же выводам пришли Г.П.Арутюнов и соавт. [18] при лечении 211 больных с ОКС. При максимальной дозе препарата достоверное снижение уровня СРБ наступало уже к 14-му дню лечения, чего не было отмечено при приеме минимальной дозы.

Еще более впечатляют результаты 4-летнего лечения и наблюдения за 889 пациентами с ИМ, с начала поступления в стационар рандомизированно получавшими симвастатин или плацебо [23]. Смертность больных в группе статинов была достоверно меньше,

чем в группе плацебо. Но особенно впечатляющими оказались результаты применения статина у больных острым ИМ (ОИМ), отнесенных к пятой, самой высокой, квинтили уровня СРБ. Если у подобных больных в группе плацебо смертность достигала 18,5% за 4 года, то у больных, получавших симвастатин, она была в 4 раза ниже (4,6%).

У женщин в пре- и постменопаузе малая доза аторвастатина (10 мг/сут) снижала уровень СРБ на 47 и 58% через 3 и 6 мес лечения соответственно. Одновременно уменьшалось отношение тканевый активатор плазминогена/ингибитор тканевого активатора плазминогена-1 на 31 и 40% соответственно. Снижение этого показателя имеет отношение к усилению антикоагуляционного потенциала крови и также было дозозависимым [24].

Оксидативный стресс и статины

Свободные радикалы кислорода (СРК) могут играть весьма негативную роль в функционировании сердечно-сосудистой системы. Основным источником СРК является активизация оксидазы никотинамиддину克利офосфата (НАДФ).

Увеличение количества СРК ведет к целому ряду явлений, вносящих вклад в развитие атеросклероза, гипертензии, сахарного диабета (СД), нарушений ритма сердца и т.д. С точки зрения кардиологии наиболее важными последствиями усиления образования СРК, ведущими к так называемому оксидативному стрессу, является избыточное образование окисленных ЛПНП, подавление биоактивности NO, ремоделирование различных тканей, в том числе миокарда. При этом стимулируются гиперплазия, пролиферация или апоптоз клеток. Под влиянием свободных радикалов активизируются ЛПНП, стимулируя злокачественное течение атеросклероза с быстро наступающими осложнениями, происходят активация тромбоцитов, лейкоцитов, моноцитов и их превращение в макрофаги; нарушается функция мембран клеток, в том числе проводящей системы сердца. СРК являются следствием оксидативного стресса и сами стимулируют формирование ионов кислорода (O_2^-). Таким образом создается порочный круг самовоспроизведения негативных факторов, угрожающих сердечно-сосудистой системе [25]. Этот порочный круг может быть прерван антиоксидантами.

Надежды на теоретически возможное благоприятное воздействие естественных антиоксидантов на оксидативный стресс, к сожалению, не оправдались. Отрицательные результаты применения α -токоферола, β -каротина, аскорбиновой кислоты и других так называемых естественных антиоксидантов широко известны.

К счастью, оказалось, что статины являются действенным средством подавления оксидативного стресса. Еще в 1993 г. было показано, что симвастатин, добавленный к предварительно активированным моноцитам/макрофагам человека, дозозависимо подавлял их способность к окислению липидов. При добавлении к симвастатину мевалоната, т.е. восстановлению синтеза ХС через образование мевалоновой кислоты (как это происходит в естественных условиях), восстанавливалась способность активизированных макрофагов к окислению ЛПНП. Это является прямым доказательством антиоксидантной эффективности статинов [26]. Об

этом же свидетельствуют результаты экспериментов с кроликами, которых кормили пищей, богатой ХС. Половина из них получала флувастатин. Концентрация O_2^- в стенке аорты кроликов группы статинов была достоверно меньше, чем у кроликов контрольной группы [27]. В другом исследовании флувастатин предотвратил атероматоз аорты кроликов, уменьшил выраженность оксидативного стресса [28].

При разовом приеме 40 мг розувастатина за 24 ч до процедуры внутрикоронарного баллонирования предотвращалось ишемическое повреждение миокарда. Об этом свидетельствовало достоверное более низкое значение креатинфосфокиназы (КФК) и тропонина I у больных, получавших розувастатин [29].

У больных АГ и дислипидемией розувастатин достоверно снижал концентрацию интерлейкина-6, тканевого фактора некроза опухоли, глутатион-редуктазы, глутатион-пероксидазы и супероксид-дисмутазы (все значения $p < 0,05$). Иначе говоря, он одновременно подавлял и воспаление, и оксидативный стресс. Поскольку при этом наблюдался выраженный гиполлипидемический эффект (снижение ХС ЛПНП на 63%), авторы допускают возможность комбинированного воздействия гиполлипидемического и плейотропного эффектов розувастатина [30]. У больных с ХСН розувастатин оказал комплексное положительное воздействие одновременно на циркулирующие эндотелиальные прогениторные клетки (+224%, $p < 0,04$), плотность мышечных капилляров (на 14%, $p < 0,001$). Это сопровождалось возросшим хоумингом (homing) CD34(+) стволовых клеток. Наблюдалось также усиление кровотока плеча на 163% при манжеточной пробе и увеличение СРБ левого желудочка на 27% ($p < 0,001$).

Таким образом, впервые с помощью розувастатина получены данные, свидетельствующие об одновременном разнонаправленном благоприятном влиянии препарата на предшественников эндотелиальных клеток, на возможность хоуминга стволовых клеток, улучшение эндотелиальной и усиление насосной функций сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой СРБ (ФВ < 30%) [31]. Розувастатин оказывает благоприятное влияние на кожный кровоток при 18-недельном лечении больных СД типа 2 с нейропатическими расстройствами. Под влиянием лечения произошло снижение баллов нейропатии с $8,34 \pm 1,26$ до $6,00 \pm 0,9$ балла. Кроме того, у больных было выявлено усиление кожного кровотока, возросшего с $6,81 \pm 0,42$ до $9,92 \pm 0,78$ мл/мин ($p < 0,001$). Эти данные позволяют допустить, что розувастатин оказывает нейропротективное действие у больных СД типа 2 через механизма улучшения микроциркуляции [32]. Более того, получены сведения о том, что розувастатин сокращает сроки амнезии и дезориентации при травматическом поражении мозга (снижение риска амнезии по сравнению с контрольной группой на 46%, $p < 0,04$) [33].

В заключение следует напомнить о других преимуществах розувастатина.

Это единственный препарат, который уменьшил объем бляшек коронарной артерии и увеличил диаметр пораженной артерии у 64–78% пациентов при применении разных методических подходов при повторном интракоронарном УЗИ сердца [34].

И еще. Недавно в России зарегистрирован генерический розувастатин – Мертенил известной компании Гедеон Рихтер. Появление генерика, надеемся, увеличит число пациентов, принимающих статины.

Литература

1. I. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–9.
2. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR et al Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus «usual» care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 2002; 18 (4): 220–8.
3. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Hart H et al. on behalf of the LIPID Trial Research Group. Effects of lowering average or below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis. Results of the LIPID Atherosclerosis substudy. *Circulation* 1998; 97: 1784–90.
4. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with Simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo controlled trial. *The Lancet* 2002; 360: 7–22.
5. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA et al. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) investigators: inflammation, pravastatin and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 1998; 98: 839–44.
6. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG et al for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *New Engl J Med* 1995; 333 (20): 1301–7.
7. Downs GR, Clearfield M, Weis S et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of Air Force Texas coronary Atherosclerosis Study. *JAMA* 1998; 279: 1615–22.
8. Sever PS, Dablof B, Poulter NR et al for the ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–58.
9. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359 (21): 2195–207.
10. Аронов Д.М. Каскад терапевтических эффектов статинов. *Кардиология*. 2004; 10: 85–94.
11. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. М: Триада-Х, 2000; с. 411.
12. Boven van A, Jukema JW, Zwinderman AN et al. on behalf of the REGRESS Study Group Reduction of transient myocardial ischemia with pravastatin in addition of the Conventional treatment in patients with angina pectoris. *Circulation* 1996; 94: 1503–5.
13. Wassmann S, Faul A, Hemmen B et al. Rapid effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibition on coronary endothelial function. *Circ Res* 2003; 31: 98–103.
14. Nakashima Y, Toyokawa T, Tanaka S et al. «Simvastatin increases plasma NO2- and NO3-levels in patients with hypercholesterolemia». *Atherosclerosis* 1996; 127: 43–7.
15. Strey CH, Young JM et al. Short-term statin treatment improves endothelial function and neurohormonal imbalance in normocholesterolaemic patients with non-ischaemic heart failure. *Heart* 2006; 92 (11): 1603–9.
16. John S, Delles C, Jacobi J, Schlaich MP. Rapid improvement of nitric oxide bioavailability after lipid-lowering therapy with cerivastatin within two weeks. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (5): 1351–8135.

17. Taneva E, Borucki K, Wiens L. Early effects on endothelial function of atorvastatin 40 mg twice daily and its withdrawal. *Am J Cardiol* 2006; 97 (7): 1002–6.
18. Арутюнов Г.П., Карцева Т.П., Воеводина Н.Ю. и др. Влияние агрессивной терапии симвастатином у больных с острым коронарным синдромом и исходно нормальным уровнем ХС ЛПНП на сердечно-сосудистые исходы (ЛАОКООН), пилотное рандомизированное исследование. *Тер. арх.* 2005; 9: 53–60.
19. Link A, Ayadbi T et al. Rapid immunomodulation by rosuvastatin in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2006; 27: 2945–55.
20. Fichtischerer S, Schmidt-Lucke C et al. Differential effects of short-term lipid lowering with ezetimibe and statins on endothelial function in patients with CAD clinical evidence for «pleiotropic» functions of statin therapy. *Eur Heart J* 2006; 27 (10): 1182–90.
21. Eto M, Rathgeb L, Cosentino F et al. Statins blunt thrombin-induced down-regulation of endothelial nitric oxide synthase expression in human endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 45 (5): 663–7.
22. Morrow DA, de Lemos JA et al. Clinical relevance of C-reactive protein during follow-up of patients with acute coronary syndromes in the Aggrastat-to-Zocor Trial. *Circulation* 2006; 114: 4: 281–8.
23. Mubletstein JB, Anderson JL, Horne BD et al. Intermountain Heart Collaborative Study Group. Early effects of statins in patients with coronary artery disease and high C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2004; 94 (9): 1107–12.
24. Ushiroyama T, Nosaka S, Ueki M. Short-term effects of low-dose atorvastatin on inflammatory status and lipid profiles in perimenopausal hypercholesterolemic hypertriglyceridemic women. *Int J Cardiol* 2006; 113 (1): 66–75.
25. Galle J, Hansen-Hagge T et al. Impact of oxidized low density lipoprotein on vascular cells. *Atherosclerosis* 2006; 7: 219–26.
26. Groux LM, Davignon J, Naruszewicz M. Simvastatin inhibits the oxidation of low-density lipoproteins by activated human monocyte-derived macrophages. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1165 (3): 335–8.
27. Sumi D, Hayashi T, Thakur NK et al. A HMG-CoA reductase inhibitor possesses a potent antiatherosclerosis effect other than serum lipid lowering effects – the relevance of endothelial nitric oxide synthase and superoxide anion scavenging action. *Atherosclerosis* 2001; 155 (2): 347–57.
28. Rikitake Y, Kawashima S et al. Anti-oxidative properties of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, contribute to prevention of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* 2001; 154 (1): 87–96.
29. Cay S, Cagirci G, Sen N et al. Prevention of peri-procedural myocardial injury using a single high loading dose of rosuvastatin. *Cardiovasc Drugs Ther* 2010; 24 (1): 41–7.
30. Gomez-Garcia A, Martinez Torres G, Ortega-Pierres LE et al. Rosuvastatin and metformin decrease inflammation and oxidative stress in patients with hypertension and dyslipidemia. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60 (12): 1242–9.
31. Erbs S, Beck EB, Linke A et al. High-dose rosuvastatin in chronic heart failure promotes vasculogenesis, corrects endothelial function, and improves cardiac remodeling—results from a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Int J Cardiol* 2011; 146 (1): 56–63. Epub 2010 Mar 16.
32. Parson HK, Bundy MA, Dublin CB et al. Pleiotropic effects of rosuvastatin on microvascular function in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2010; 3: 19–26.
33. Tapia-Perez JH, Sanchez-Aguilar M, Torres-Corzo JG et al. Effect of rosuvastatin on amnesia and disorientation after traumatic brain injury (NCT003229758). *J Neurotrauma* 2008; 25 (8): 1011–7.
34. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295 (13): 1556–65. Epub 2006 Mar 13.

* ———

Проблемы вторичной профилактики ишемической болезни сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда

А.А.Гарганеева, С.А.Округин, Е.В.Ефимова
 Учреждение РАМН НИИ кардиологии СО РАМН, Томск

Резюме. В статье приведен анализ динамики заболеваемости острым инфарктом миокарда (ОИМ) населения Томска за 25 лет с 1984 по 2008 гг. по данным Регистра острого инфаркта миокарда. Полученные данные свидетельствуют о том, что в последние 4 года исследования данный показатель существенно снизился. Проанализированы возможные причины этого явления. Подчеркивается, что подобная динамика стала следствием снижения заболеваемости преимущественно первичным инфарктом миокарда (ИМ), в то время как заболеваемость повторным ИМ достоверно увеличилась. Данная ситуация обуславливает актуальность оптимизации поэтапной многопрофильной реабилитации больных, перенесших ИМ на стационарном, санаторном и амбулаторном этапах.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, заболеваемость, кардиореабилитация.

Problems of secondary prevention of coronary heart disease in patients after myocardial infarction

A.A.Garganeeva, S.A.Okругin, E.V.Efimova
 Institution of the Russian Academy of Medical Sciences Research Institute of Cardiology, Siberian Branch of RAMS, Tomsk

Summary. This article provides an analysis of an acute myocardial infarction morbidity among population of Tomsk in the 25-year period from 1984 to 2008 according to the acute myocardial infarction Register. The obtained data confirm that in the last four years of the study this figure dropped significantly. Possible reasons for this phenomenon have been analyzed. It is emphasized that similar dynamics was a result of reduction of the morbidity of predominantly primary myocardial infarction, whereas the incidence of recurrent myocardial infarction was significantly increased. This situation causes the actuality of optimization multi-stage rehabilitation of patients after myocardial infarction, both at the hospital, a sanatorium and, of course, on an outpatient stages.

Key words: acute myocardial infarction, morbidity, cardio rehabilitation.

Сведения о авторах

Гарганеева Алла Анатольевна – д-р мед. наук, проф., руководитель отд-ния амбулаторной и профилактической кардиологии Учреждения РАМН НИИ кардиологии СО РАМН. E-mail: aag@cardio.tsu.ru

Округин Сергей Анатольевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния амбулаторной и профилактической кардиологии Учреждения РАМН НИИ кардиологии СО РАМН

Ефимова Елена Викторовна – канд. мед. наук, гл. врач клиники Учреждения РАМН НИИ кардиологии СО РАМН

Важнейшее место в системе оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) занимает амбулаторный этап. С одной стороны, это обусловлено его максимальной приближенностью к населению, с другой – от эффективности именно амбулаторного этапа зависит своевременная диагностика ССЗ, а следовательно, эффективное использование широких возможностей оказания медицинской помощи, а также исход и прогноз патологического процесса. В последнее время ситуация в кардиологии несколько изменилась. Широкое внедрение современных методов диагностики, применение медикаментозных средств, доказавших свою эффективность по влиянию на прогноз ССЗ и вызывающие их факторы риска (статины, дезагреганты, ингибиторы АПФ, β-адреноблокаторы и т.д.), использование высокотехнологичных методов лечения (стентирование коронарных артерий, хирургических методы реваскуляризации миокарда) способствует раннему выявлению и

адекватной вторичной профилактике заболеваний, приводящих к возникновению острых коронарных катастроф (ОКК), и в первую очередь острого инфаркта миокарда (ОИМ). В пользу этого свидетельствует тот факт, что в некоторых городах России и ближнего зарубежья выявлено снижение уровня заболеваемости ОИМ. В то же время показатель летальности (выживаемости), особенно догоспитальной, больных ОИМ остается неизменным [1, 2, 3].

Важным обстоятельством, ограничивающим доступность высокотехнологичных методов диагностики и лечения ССЗ, является недостаточная оснащенность современным оборудованием и неуккомплектованность квалифицированными медицинскими кадрами многих лечебно-профилактических учреждений, особенно в отдаленных районах страны и в сельской местности.

Еще одной причиной высокой заболеваемости и смертности от ССЗ является все еще недостаточное использование современных лекарственных

Заболееваемость острым инфарктом миокарда населения Томска старше 20 лет за 2004–2008 гг. (на 1000 жителей)			
Год	Оба пола	Мужчины	Женщины
2004	2,73*	3,71*	1,93*
2005	2,46	3,34	1,74
2006	2,46	3,35	1,73
2007	2,15	2,87	1,56
2008	1,98	2,76	1,35

Примечание. *Достоверность различий ($p < 0,05$) показателей заболеваемости в 2004 г. по отношению к более поздним (2005–2008 гг.) годам.

средств, доказавших свою эффективность по влиянию на течение и прогноз ССЗ. Кроме того, не достигли желаемого уровня санитарная грамотность населения, осведомленность о принципах здорового образа жизни, факторах риска и первых симптомах ССЗ, правилах поведения при возникновении патологического процесса, о целесообразности своевременного обращения за медицинской помощью.

Решить вышеперечисленные проблемы чрезвычайно сложно без создания комплексных национальных программ по первичной и вторичной профилактике ССЗ [4, 5, 6].

Наиболее ценные для формирования таких программ данные могут предоставить органам практического здравоохранения многолетние эпидемиологические исследования, которые не только мониторят ситуацию в отношении острой коронарной патологии в изучаемой популяции, но и указывают на наиболее слабые места в системе оказания соответствующей медицинской помощи. Все вышесказанное и обусловило актуальность настоящего исследования, целью которого стала оценка состояния медицинской помощи больным ОИМ в Томске на догоспитальном этапе на основе анализа динамики заболеваемости за 25-летний период с 1984 по 2008 гг.

Материалы и методы

Исследование проводилось в рамках программы ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда» (РОИМ) с использованием соответствующей методики и диагностических критериев [7]. Эпидемиологию ОИМ изучали среди постоянного населения города старше 20 лет. За анализируемый период было зарегистрировано 39 757 эпизодов, подозрительных на ОИМ, из которых данная патология была подтверждена в 23 167 случаях, в том числе у 14 079 мужчин и у 9097 женщин. За это же время в остром периоде заболевания погибли 8729 больных (37,7%), в том числе 5746 (65,8%) на догоспитальном этапе и 2983 (34,2%) – в стационаре.

Результаты и обсуждение

В первые 5 лет наблюдения заболеваемость ОИМ в городе выросла с 2,18 на 1000 населения в 1984 г. до 2,69 в 1988 г. ($p < 0,002$). Рост заболеваемости отмечен как среди мужчин (с 2,92 до 3,63, $p < 0,002$), так и женщин (с 1,56 до 1,8, $p < 0,05$). В последующие годы ее уровень стабилизировался и колебался в пределах 2,60–2,79 случаев на 1000 жителей (рис. 1). В целом до 2004 г. динамика уровня заболеваемости ОИМ характеризовалась волнообразным течением с общей тенденцией к росту. Выявлен рост заболеваемости первичным и повторным ОИМ в мужской и женской популяции. Под повторным ОИМ, согласно критериям ВОЗ, подразумевался инфаркт, развившийся в первые 12 мес после предыдущего. Так, показатели заболеваемости мужчин первичным ИМ увеличились с 2,81 до

3,69 ($p < 0,05$), у женщин – с 1,47 до 2,02 ($p < 0,05$). Уровень заболеваемости повторным ИМ составил в среднем за период исследования с 1984 г. по 2004 г. у лиц обоего пола 0,2, т.е. был на порядок ниже, чем заболеваемость первичным ОИМ (рис. 2). Частота распространения повторного ОИМ у мужчин выросла с 0,11 до 0,37 ($p < 0,05$), у женщин – с 0,09 до 0,28 ($p < 0,05$). В дальнейшем до 2005 г. существенной динамики в отношении данных показателей отмечено не было.

Период стабильно высокого уровня заболеваемости ОИМ населения Томска сохранялся до 2004 г. В последние 4 года исследования (2005–2008 гг.), отмечено достоверное снижение этого показателя по сравнению с 2004 г. в целом, а также в мужской и женской популяции (см. таблицу).

Снижение заболеваемости ОИМ наблюдалось практически во всех возрастных группах. Более подробный анализ динамики заболеваемости ОИМ среди населения города позволил установить наиболее значительное снижение этого показателя в возрастной группе лиц старше 60 лет (с 10,43 в 2004 г. до 7,57 в 2008 г., $p < 0,05$). Менее существенное, хотя и достоверное снижение заболеваемости выявлено и в других возрастных группах.

По результатам проведенного исследования установлено, что стабильно высокий уровень заболеваемости ОИМ в городе длительное время поддерживался как за счет первичных, так и повторных эпизодов заболевания, но при этом заболеваемость повторным ОИМ имела явную тенденцию к снижению. Например, в 1997 г. этот показатель составил 0,30, а в 2005 г. уже 0,23 случая на 1000 жителей ($p < 0,05$). Однако в последние годы исследования ситуация существенно образом изменилась: показатель заболеваемости первичным ОИМ снизился с 2,51 в 2004 г. до 1,25 в 2008 году ($p < 0,05$), в то время как заболеваемость повторным увеличилась за тот же период времени с 0,22 до 0,32 случаев на 1000 жителей ($p < 0,05$, рис. 2). При этом гендерных особенностей выявлено не было, аналогичная динамика наблюдалась как в мужской, так и в женской популяции.

Данная ситуация, на наш взгляд, достаточно убедительно указывает на существующие в Томске проблемы по вторичной профилактике ИБС и реабилитации больных, перенесших ОИМ. В подтверждение этого достаточно привести данные РОИМ по внезапной смерти на догоспитальном этапе за 2008 г. В анализируемом году было отмечено 174 случая гибели больных от ОИМ на догоспитальном этапе. В структуре этих случаев 82 (47,1 %) эпизода были расценены как внезапная смерть. Внезапной считалась смерть, наступившая в первые 6 ч от начала симптомов заболевания. Установлено, что из числа внезапно умерших 58 (71,2%) человек страдали при жизни различными ССЗ, в том числе 15 (25,9%) перенесли ранее ОИМ. Следовательно, все они являлись диспан-



серными больными и нуждались при жизни в регулярном лечении и наблюдении. Соответствующий анализ показал, что фактически получали его только 57,7%. Из числа больных, перенесших ранее ОИМ, систематически наблюдались в поликлиниках города 88,6%, однако преимущественно только в первые 1–2 года после коронарного события. В дальнейшем число наблюдений резко снижалось. За последние 6 мес до гибели лечебные учреждения посещали только единичные пациенты. Визит больных, перенесших ИМ, к врачу кроме осмотра ограничивался в лучшем случае регистрацией ЭКГ. Такие виды исследования, как эхокардиография, суточное мониторирование ЭКГ выполнялись в единичных случаях. Никто из погибших больных с сердечно-сосудистой патологией, в том числе лица, перенесшие ОИМ, не посещали школы здоровья. Отсутствие адекватных лечебных и профилактических мер на амбулаторном этапе послужило причиной того, что у 26,8% внезапно умерших ОИМ развился на фоне выраженной хронической систолической сердечной недостаточности по данным патоморфологического исследования.

Заключение

В результате многолетнего анализа эпидемиологической ситуации в отношении ОИМ в Томске установлен важный в научном и практическом отношении факт, свидетельствующий о том, что после длительного периода стабильно высокого уровня заболеваемости и смертности от ОИМ среди жителей города наметилась явная тенденция к их снижению. В настоящее время сложно однозначно утверждать, сохранится ли эта тенденция в дальнейшем, однако определенные предпосылки к этому имеются. Во-первых, к их числу, по нашему мнению, можно отнести появление четких, основанных на современных достижениях медицинской науки национальных рекомендаций по лечению основных сердечно-сосудистых заболеваний, а также широкое применение в терапии различных форм ИБС, гипертонической болезни, дислипидемии и сахарного диабета высокоэффективных, безопасных современных лекарственных средств. Во-вторых, активное использование еще на догоспитальном этапе высокоинформативных методов диагностики, а также применение современных инвазивных методов лечения различных форм ССЗ. В-третьих, более интенсивное и более профессиональное проведение различных профилактических мероприятий, в частности использование санитарно-просветительной пропаганды в рам-

ках реализации отдельных национальных проектов, в том числе по борьбе с артериальной гипертензией. В-четвертых, и это особенно важно, появление среди населения мотивации на здоровый образ жизни, которая, безусловно, подкрепляется экономической составляющей, в частности пониманием того, что «болеть невыгодно». Все вышеперечисленное не могло не сказаться на частоте развития первичных случаев заболевания ОИМ и обусловило их снижение. Вместе с тем выявленный в ходе настоящего исследования рост заболеваемости повторным ОИМ в очередной раз указывает на очевидную актуальность как для отдельно взятого города, так и для страны в целом оптимизации поэтапной, многопрофильной реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда на стационарном, санаторном и безусловно амбулаторном этапах. Необходимо восстановление диспансеризации и реабилитации данной категории больных в полном объеме с использованием имеющихся национальных рекомендаций и стандартов по ведению и лечению больных со стабильной стенокардией напряжения, перенесенным ОИМ и артериальной гипертонией.

Литература

1. Блужас И., Буйвидайте К., Домаркене С. Динамика заболеваемости острым инфарктом миокарда и риска острого коронарного синдрома среди населения Каунаса в 1986–2001 гг. *Кардиология*. 2006; 4: 52–3.
2. Гарганеева АА, Округин СА, Зяблов Ю.И. Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда»: 25-летнее эпидемиологическое изучение инфаркта миокарда в средне урбанизированном городе Западной Сибири. *Сиб. мед. журн.* 2010; 1: 25: 44–9.
3. Гафаров В.В., Гафарова А.В., Благинина М.Ю. Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда»: 25-летнее эпидемиологическое исследование инфаркта миокарда в России (1977–2001). *Кардиология*. 2005; 8: 48–50.
4. Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Реальный путь снижения в России смертности от ишемической болезни сердца. *Кардиосоматика*. 2010; 1: 11–7.
5. Бойцов СА, Никулина Н.Н., Якушин С.С. и др. Высокая смертность от ИБС в Российской Федерации: проблемы формирования статистических данных (по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования Заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС – РЕЗОНАНС). *Сердце: ж-л для практикующих врачей*. 2010; 1: 19–25.
6. Чазов Е.И., Бойцов СА. Оказание медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом в рамках программы создания региональных и первичных сосудистых центров в Российской Федерации. *Кардиол. вестн.* 2008; 2: 5–11.
7. Бетиг З., Мазур НА, Метелица В.И. Сравнительные данные по регистрам инфаркта миокарда в Москве и Берлине. *Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний*. М.: Медицина, 1977; с. 166–93.

Возможности персонализации фармакотерапии у больных кардиологического профиля

Н.Г.Филиппенко, С.В.Поветкин, Г.С.Маль, А.А.Корнилов, Т.М.Григорьева
ГОУ ВПО Курский государственный медицинский университет Минздрава России

Резюме. Увеличение эффективности и безопасности лекарственной терапии социально значимых заболеваний является главной задачей и проблемой клинической медицины. Индивидуализация фармакотерапии с использованием фармакокинетического подхода – одно из инновационных направлений в современной клинической медицине. Полученные в работе результаты свидетельствуют о наличии межличностных различий в эффективности лекарственных средств в зависимости от фенотипа окислительного метаболизма у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, гиперлипидемия, персонализированная фармакотерапия, фенотип окислительного метаболизма.

Opportunities of pharmacotherapy optimization in patients with cardiovascular disorders

N.G.Filippenko, S.V.Povetkin, G.S.Mal, A.A.Kornilov, T.M.Grigroryeva
Kursk State Medical University, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation

Summary. Increase of the efficacy and safety of drug therapy of socially-significant diseases is main task and problem of clinical medicine. Individualization of the pharmacotherapy with use of pharmacokinetic approach is one of the innovative trends in contemporary clinical medicine. The findings suggest the existence of differences in drug efficacy depending on the phenotype of oxidation metabolism in patients with cardiovascular diseases.

Key words: arterial hypertension, ischemic heart disease, hyperlipidemia, personalized pharmacotherapy, phenotype of oxidation metabolism.

Сведения об авторах

Филиппенко Николай Григорьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии КГМУ

Поветкин Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. клинической фармакологии КГМУ. E-mail: clinfarm@kursknet.ru

Маль Галина Сергеевна – д-р мед. наук, проф. каф. клинической фармакологии КГМУ. E-mail: mgalina@kursknet.ru

Корнилов Арсен Александрович – асс. каф. клинической фармакологии КГМУ. E-mail: drarsmen@mail.ru

Григорьева Татьяна Михайловна – канд. ф. наук, ст. науч. сотр. НИИ экологической медицины

Сердечно-сосудистые заболевания остаются одними из наиболее распространенных и занимают ведущее место в структуре смертности и инвалидизации населения в экономически развитых странах. От того, насколько успешные попытки фармакотерапии болезней системы кровообращения будут предприняты, и от того, насколько своевременно будет начато лечение, зависит успех в первичной и вторичной профилактике кардиальной патологии [1, 11, 12]. Увеличение эффективности и безопасности лекарственной терапии социально значимых заболеваний всегда было и остается главной задачей и проблемой клинической медицины. Одно из основных звеньев успешного лечения – заблаговременное определение индивидуальных различий действия лекарственных средств у пациентов и персонализация медикаментозного вмешательства с учетом этих различий [2, 7].

В течение последних 20 лет на кафедре клинической фармакологии Курского государственного медицинского университета изучались возможности персонализации фармакотерапии больных кардиологического профиля на основе исследования фенотипа окислительного метаболизма с использованием фар-

макокинетических параметров препаратов-маркеров, которыми служили пиридинолкарбамат (пармидин), а затем аминофиллин (эуфиллин). Исследование фармакологического эффекта в группах больных проводили простым слепым рандомизированным методом. Период полувыведения тест-препарата устанавливали путем определения его концентрации в слюне методом высокоэффективной обращенно-фазовой жидкостной хроматографии на аппарате «Милихром» (РФ) в течение суток после его перорального приема с последующим расчетом фармакокинетических параметров на основании однофазовой кинетической модели с учетом всасывания первого порядка. Фенотип метаболизма оценивали по периоду полуэлиминации тест-препарата ($t_{1/2}$) в следующих границах: $t_{1/2} < 9$ ч – быстрые, $t_{1/2} = 9-15$ ч – медленные и $t_{1/2} > 15$ ч – очень медленные «окислители» [5, 9].

Определение достоверности различий исследуемых параметров в выделенных группах проводили методами параметрической и непараметрической статистики (в зависимости от типа распределения показателей). Достоверными считали различия при уровне двустороннего $p < 0,05$. При сравнении дис-

Рис. 1. Распределение здоровых лиц по величине периода полуэлиминации пиридинолкарбамата (n=62).

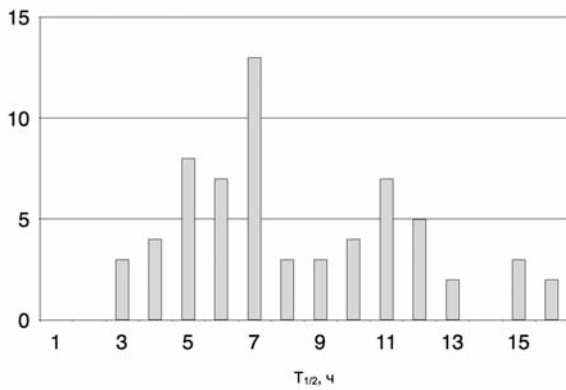


Рис. 2. Распределение больных с АГ по величине периода полуэлиминации пиридинолкарбамата (n=57).

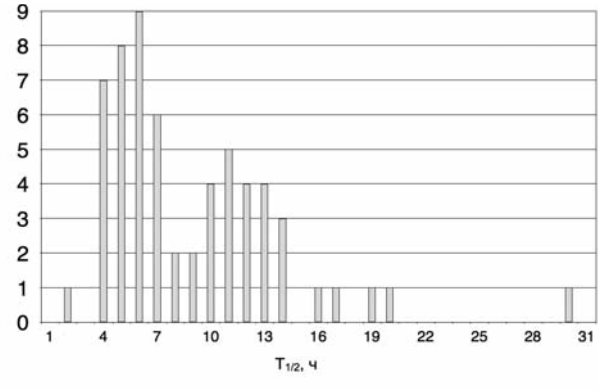


Таблица 1. Сравнительная оценка гипотензивной эффективности β-блокаторов пропранолола и пенбутолола в зависимости от фенотипа окислительного метаболизма, определенного по фармакокинетике препарата-маркера пиридинолкарбамата (n=44)

Эффект	Быстрые «метаболизаторы» (n=26)	Медленные и очень медленные «метаболизаторы» (n=18)	Быстрые «метаболизаторы» (n=26)	Медленные и очень медленные «метаболизаторы» (n=18)
	Полный эффект	5 (19,2%)	10 (55,5%)	11 (42,3%)
Частичный эффект	6 (23,1%)	5 (27,8%)		
Отсутствие эффекта	15 (57,7%)	3 (16,7%)	15 (57,7%)	3 (16,7%)
	Полный эффект/отсутствие эффекта: $p < 0,05$ Частичный эффект/отсутствие эффекта: недостовверные различия		$p < 0,05$	

клетных величин в системе четырехпольных таблиц с помощью критерия χ^2 последний оценивали с коррекцией на непрерывность по Йетсу. При наличии в одном из полей таблицы 2x2 значения признака менее 5 использовали точный критерий Фишера [3].

При оценке распределения по фенотипу окислительного метаболизма среди здоровых лиц в Курской популяции было получено тримодальное распределение обследованных по скорости окислительного метаболизма, определенной по показателям фармакокинетики препарата-маркера (рис. 1).

Представлялось практически важным оценить подобное распределение у пациентов с основными кардиологическими заболеваниями и оценить межиндивидуальные различия в эффективности различных классов лекарственных средств у этих больных. В качестве модельных заболеваний были приняты артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Возможности прогнозирования эффекта препаратов у пациентов с АГ

Первой группой пациентов, в которой изучалась возможность прогнозирования фармакодинамического эффекта лекарственных средств с учетом индивидуальных особенностей пациентов, были пациенты с АГ. Среди них также наблюдалось тримодальное распределение по периоду полуэлиминации препарата-маркера пиридинолкарбамата (рис. 2).

Для проверки гипотезы о различиях в эффективности гипотензивных препаратов от фенотипа окисления провели сравнительную оценку гипотензивного эффекта β-адреноблокаторов (БАБ) пропранолола (анаприлина) и пенбутолола (бетапрессина) в подгруппах быстрых, медленных и очень медленных окислителей (табл. 1). Оценивали суммарные эффекты, т.е. объединяли группу пропранолола (n=22) и пенбутолола (n=22).

Сопоставление фенотипа окислительного метаболизма, определенного по фармакокинетике препарата-маркера, с лечебным эффектом БАБ, в частности пропранолола и пенбутолола, выявило достоверное превалирование больных с полным и частичным гипотензивным эффектом среди пациентов с медленным и очень медленным фенотипами по сравнению с лицами, имевшими быстрый фенотип окислительного метаболизма.

Сравнение группы больных медленных и очень медленных «окислителей» с группой быстрых «метаболизаторов» выявило более высокий (на 25–30%) уровень суточных доз препаратов в последней группе ($p > 0,05$). Различия в рассматриваемых подгруппах по степени снижения систолического артериального давления (САД) были статистически незначимы, а по диастолическому АД (ДАД) достоверными ($p < 0,05$): для медленных и очень медленных «метаболизаторов» – $13,6 \pm 2,3$ мм рт. ст., для быстрых – $8,35 \pm 1,4$ мм рт. ст. (M±SE).

Сравнение групп больных с наличием полного и частичного гипотензивного эффектов БАБ с пациентами, у которых отсутствовал антигипертензивный эффект показало достоверно ($p < 0,05$) более высокий период полувыведения тест-препарата ($10,5 \pm 1,4$ ч и $6,7 \pm 0,9$ ч соответственно) и меньшую ($p < 0,05$) суточную дозу БАБ (на 40–50%) в 1-й группе пациентов.

Корреляционный анализ установил взаимосвязи средней и сильной степени ($p < 0,05$ – $0,01$) между величиной снижения ДАД и периодом полувыведения тест-препарата в группах больных, принимавших пенбутолол и пропранолол.

Таким образом, было установлено, что применение относительно несложного, необременительного метода исследования – определения фенотипа окислительного метаболизма по фармакокинетике препарата-маркера, позволяет оптимизировать

Таблица 2. Зависимость эффекта гиполипидемической коррекции от фенотипа окислительного метаболизма среди пациентов, принимавших симвастатин (M±SD, n=43)

Фенотип окисления		Δ ОХС, %	Δ ХС ЛПНП, %
Быстрый (n=18)		16,7±1,6*	19,9±2,1*
Медленный (n=19)		22,3±2,4*	33,1±2,1*
Очень медленный (n=6)		26,8±1,6	37,0±2,3*
Достоверность различий	1–2	p<0,05	p<0,05
	1–3	p<0,05	p<0,05
	2–3	н/д	p<0,05

Примечание. * – различия статистически значимы, н/д – различия недостоверны.

Таблица 3. Зависимость эффекта гиполипидемической коррекции от фенотипа окислительного метаболизма среди пациентов, принимавших аторвастатин (M±SD, n=42)

Фенотип окисления		Δ ОХС, %	Δ ХС ЛПНП, %
Быстрый (n=18)		24,3±1,6*	29,4±2,1*
Медленный (n=19)		33,1±2,4*	41,7±2,1*
Очень медленный (n=6)		39,0±1,6*	45,4±2,3
Достоверность различий	1–2	p<0,05	p<0,05
	1–3	p<0,05	p<0,05
	2–3	p<0,05	н/д

Примечание. * – различия статистически значимы, н/д – различия недостоверны.

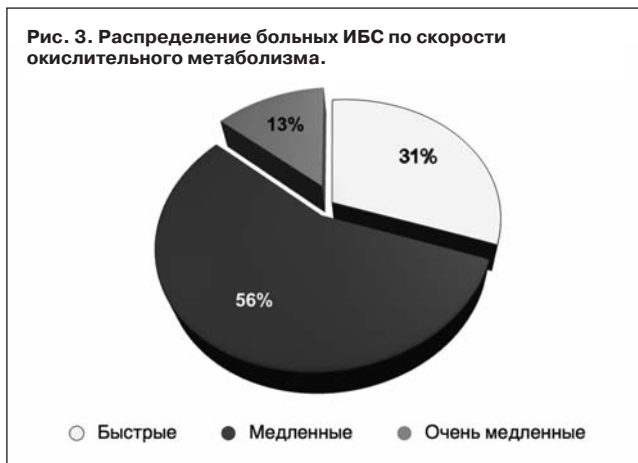


Таблица 4. Эффект гиполипидемической терапии безафибратом в зависимости от фенотипа окисления препарата-маркера (M±SD, n=99)

Фенотип окисления	ΔТГ, (%)	ΔХС ЛПОНП, (%)
Быстрый (n=31)	22±1,6*	27±2,3*
Медленный (n=55)	28±2,7*	35±2,9*
Очень медленный (n=13)	12±1,0*	17±1,2*

Примечание. * – различия статистически значимы (p<0,05).

фармакотерапевтическое вмешательство гипотензивными препаратами (БАВ) у больных АГ. Представлялось интересным оценить возможности применения такого подхода и при лечении другого не менее распространенного и социально значимого заболевания – ИБС [6, 10].

Возможности прогнозирования эффекта препаратов у пациентов с ИБС

Оценивали возможности персонализации фармакотерапии у больных ИБС в аспекте одной из наиболее сложных проблем – эффективности гиполипидемической коррекции [8]. В зависимости от фенотипа гиперлипидемий у таких больных применяли различные гиполипидемические препараты: у пациентов с изолированной гиперхолестеринемией и комбинированной гиперлипидемией – статины, а у пациентов с гипертриглицеридемией (ГТГ) – фибраты [4]. По периоду полувыведения препарата-маркера аминофиллина пациенты в группах вмешательства распределились следующим образом (рис. 3).

Оценивали зависимость эффекта гиполипидемических препаратов (статины) от фенотипа окислительного метаболизма, определенного по кинетике тест-препарата аминофиллина.

При анализе эффективности гиполипидемического влияния симвастатина (симгала) оценивали взаимосвязь между степенью снижения общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и фенотипом окислительного метаболизма. Результаты представлены в табл. 2.

Проведенный анализ взаимосвязи между степенью снижения уровня ОХС симвастатином и фенотипом окислительного метаболизма выявил преобладание больных с меньшим гипохолестеринемическим эффектом среди лиц с быстрым фенотипом окисления по сравнению с группами медленных и очень медленных «окислителей».

У 2 пациентов с очень медленным фенотипом окисления прием симвастатина в дозе 20 мг/сут через месяц фармакотерапии сопровождался повышением активности трансаминаз более чем в три раза от исходного уровня, в связи с чем доза препарата у них была уменьшена до 10 мг/сут. При этом в дальнейшем нежелательных лекарственных реакций у этих пациентов отмечено не было, гипохолестеринемический эффект был полным (достижение целевых уровней).

В целом фармакотерапия симвастатином в дозе 20 мг/сут оказалась наиболее эффективной в группах больных с медленным и очень медленным фенотипами окисления, где был достигнут выраженный гипохолестеринемический эффект. Эффективность среди лиц с медленным фенотипом окисления достоверно отличалась от таковой группы очень медленного фенотипа только по показателю ХС ЛПНП (p<0,05), по показателю ОХС различия были недостоверны.

Таблица 5. Особенности терапии безафибратом больных ИБС с ГТГ в зависимости от фенотипа окислительного метаболизма

Характеристика	Фенотип окислительного метаболизма		
	Быстрый	Медленный	Очень медленный
Количество больных с гипотриглицеридемическим эффектом, %	67	90*	
Побочные эффекты (диспепсия, 3-кратное увеличение уровня трансаминаз)	–	–	+
Необходимость изменения суточной дозы (мг)	нет	нет	200

Примечание. + – наличие нежелательных лекарственных реакций; – – отсутствие нежелательных лекарственных реакций; * – различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Полученные результаты свидетельствовали о высокой значимости фенотипа окислительного метаболизма для реализации гипOLIпидемического эффекта симвастатина. Представлялось интересным оценить эту значимость и в группе 8-недельной фармакотерапии аторвастатином (липтонормом) в дозе 10 мг/сут.

При изучении взаимосвязи между степенью изменения основных показателей липидного спектра и фенотипом окислительного метаболизма в группе лиц, принимавших аторвастатин в дозе 10 мг/сут, определилась следующая динамика (табл. 3).

Анализ взаимосвязи между степенью снижения атерогенных фракций аторвастатином и фенотипом окислительного метаболизма выявил преобладание больных с меньшим гипOLIпидемическим эффектом среди лиц с быстрым фенотипом окисления по сравнению с группами медленных и очень медленных «окислителей». Во всех подгруппах гипOLIпидемический эффект был достигнут без побочных эффектов. Среди лиц с быстрым фенотипом окисления эффективность препарата была статистически значимо ниже по сравнению с подгруппами медленного и очень медленного фенотипа по всем показателям липид-транспортной системы ($p < 0,05$).

В целом можно сказать, что в исследовании выявлена существенная зависимость эффективности статинов от фенотипа окислительного метаболизма, определенного по фармакокинетике тест-препарата.

Нами оценена возможность прогнозирования эффективности и безопасности терапии безафибратом (безалипом) среди пациентов с ИБС, имевших ГТГ. Анализировалась эффективность гипотриглицеридемического эффекта действия безафибрата и ее взаимосвязь с фенотипом окисления (см. табл. 3).

Анализ степени снижения триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) выявил следующую закономерность: снижение этих показателей в группе больных с медленным и очень медленным фенотипами окисления достоверно превышало аналогичные показатели по сравнению с группой быстрых «метаболизаторов» (табл. 4).

Количество пациентов, достигших целевого гипотриглицеридемического эффекта (табл. 5), было достоверно больше среди лиц с медленным и очень медленным фенотипами по сравнению с больными, имевшими быстрый фенотип окислительного метаболизма. У больных с очень медленным фенотипом регистрировались побочные эффекты и требовалось снижение суточной дозы безафибрата.

Проведенный анализ взаимосвязи между степенью снижения уровня ТГ безафибратом и исходными показателями окисления выявил четкое преобладание доли больных с отсутствием или недостаточным гипотриглицеридемическим эффектом среди лиц с быстрым фенотипом окисления по сравнению с

группой медленных «окислителей». В группе больных с быстрым фенотипом окисления прием безафибрата в дозе 600 мг/сут вызывал умеренный гипотриглицеридемический эффект у 67% ($p < 0,05$) пациентов.

В группе пациентов с очень медленным фенотипом окисления прием безафибрата в дозе 600 мг/сут в первые же дни вызывал такие побочные эффекты, как диспепсические явления, слабость и боли в мышцах, повышение активности трансаминаз в более чем 3 раза от исходного уровня. У всех пациентов данной группы снижение дозы безафибрата до 200 мг/сут позволило добиться умеренного гипотриглицеридемического эффекта, при этом нежелательные реакции не возникали.

Фармакотерапия безафибратом в дозе 600 мг/сут оказалась наиболее эффективной в группе больных с медленным фенотипом окисления, где выраженный гипотриглицеридемический эффект достигнут у подавляющего числа пациентов без развития побочных эффектов.

Таким образом, в липидологических исследованиях было показано, что в группе лиц с медленным фенотипом окисления вероятен выраженный гипOLIпидемический эффект при лечении средними дозами препаратов, трансформирующихся путем окислительного метаболизма. В группе лиц с очень медленным фенотипом следует ожидать полного гипOLIпидемического эффекта, однако у них повышен риск возникновения нежелательных реакций при применении средних доз препаратов, в связи с чем стартовая индивидуальная доза должна быть уменьшена. В группе пациентов с быстрым фенотипом окисления средние дозы могут не оказать достаточного гипOLIпидемического действия, и поэтому стартовые индивидуальные дозы у этой категории больных необходимо увеличивать.

Проведенные исследования позволяют заключить, что определение скорости окислительного метаболизма по фармакокинетике препарата-маркера расширяет возможности индивидуализации фармакологической коррекции атерогенных ГЛП у больных ИБС.

Выводы

При быстром фенотипе окисления средние дозы препаратов могут не оказать необходимого клинического эффекта, поэтому стартовую суточную дозу у этой категории больных необходимо увеличивать по сравнению со средней. Наличие медленного фенотипа окисления позволяет ожидать выраженного клинического эффекта. Очень медленный фенотип окислительного метаболизма позволяет предполагать возникновение нежелательных лекарственных реакций при достаточном клиническом эффекте, в связи с чем стартовая суточная доза препарата может быть уменьшена.

Предлагаемый методический подход позволяет осуществлять правильный выбор индивидуальных доз в начале лечения, предупреждать побочные эффекты у медленных «окислителей», избежать малоэффективного варианта терапии у быстрых «окислителей».

Применение относительно дешевого, необременительного для врача и пациента метода определения фенотипа окислительного метаболизма по показателям фармакокинетики препарата-маркера может позволить оптимизировать терапию многих заболеваний лекарственными средствами, имеющими сходные фармакометаболические пути в организме.

Литература

1. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. М.: Триада-Х, 2000.
2. Арчаков А.И. Цитохромы P-450, лекарственная болезнь и персонализированная медицина. Ч. I. АИ Арчаков, АВ Лисица, НА Петушкова, ИИ Карузина. *Клин. мед.* 2008; 4: 4–8.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999.
4. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Комитет экспер-

- тов ВНОК. (Российские рекомендации, IV пересмотр). М., 2010.
5. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М.: Реафарм, 2004.
6. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины: рук-во для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
7. Кукес В.Г., Палеев С.Н., Сычев Д.А. Методология персонализированной медицины: старые идеи и новые возможности. *Врач.* 2008; 1: 3–6.
8. Кукес В.Г., Сычев Д.А., Журавлева М.В. и др. Клинико-фармакологические подходы к выбору статинов. *Клинич. фармакол. и тер.* 2005; 14 (3): 56–61.
9. Мищенко Е.В. Фармакоэкономическое обоснование применения омега-3 при язвенной болезни. *Курский науч.-практ. вестн. Человек и его здоровье.* Курск, 2003; 4: 65–8.
10. Недогада С.В. Выбор статина для гиполлипдемической терапии с позиций клинической фармакологии и доказательной медицины. *Кардиоваск. тер. и профилактика.* 2008; 7 (1): 17–23.
11. Kannel WB. The Framingham Study: historical insight on the impact of cardiovascular risk factors in men versus women. *J Genet Specif Med.* 2002; 5 (2): 27–37.
12. Kannel WB, Wilson PW, Nam BH, D'Agostino RB. Risk stratification of obesity as a coronary risk factor. *Am J Cardiol* 2002; 90 (7): 697–701.

Возможности терапии астенических состояний при сердечно-сосудистой патологии (результаты клинического исследования ЭТАЛОН)

А.В.Андрющенко¹, А.Б.Смулевич³, А.Л.Сыркин¹, Д.А.Бескова³, Д.В.Романов¹, Ф.Ю.Копылов¹, М.А.Арипов²

¹Первый МГМУ им. И.М.Сеченова; ²Институт кардиохирургии им. В.И.Бураковского РАМН, Москва;

³Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Резюме. При кардиологической патологии, в частности ишемической болезни сердца (ИБС), часто отмечаются астенические расстройства: простые симптомокомплексы или сложные психопатологические образования в виде астении с тревожными, депрессивными и соматоформными нарушениями. Разработка методов лечения в соответствии с современными направлениями дифференцированной фармакотерапии в психокордиологии требует определения базисных подходов для купирования расстройств этого круга. Проведено рандомизированное контролируемое открытое исследование в трех крупных кардиологических центрах. Путем специально разработанного скрининга отобраны 108 находящихся на стационарном и амбулаторном лечении пациентов с астеническими нарушениями, развившимися на фоне ИБС (стенокардия, постинфарктное состояние, состояние после аортокоронарного шунтирования или стентирования). В терапевтическую фазу были включены 90 больных. По результатам исследования основной группы пациентов, получавших Ладастен и стандартную кардиотропную терапию (n=58), и контрольной, продолжающих получать стандартную кардиотропную терапию (n=32), с помощью психометрического инструмента (CGI, MFI-20, VAS-A, HADS, PGI, SF-36), а также клинических и лабораторных/инструментальных методов исследования психической и соматической патологии подтверждены эффективность и безопасность для больных ИБС антиастенического средства Ладастен.

Ключевые слова: истощаемость, соматогенная астения, астено-депрессивные расстройства, астено-невротические расстройства, сердечно-сосудистая патология, ишемическая болезнь сердца, аортокоронарное шунтирование, Ладастен, психокордиология.

Possibilities in therapy for asthenic states in cardiovascular disease (results of the ETALON clinical trial)

A.V.Andryushchenko¹, A.B.Smulevich³, A.L.Syrkin¹, D.A.Beskova³, D.V.Romanov¹, F.Yu.Kopylov¹, M.A.Aripov²

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University;

²V.I.Burakovsky Institute of Cardiosurgery, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

³Mental Health Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Summary. In cardiac pathology, coronary heart disease (CHD) in particular, there are frequently asthenic disorders, such as simple symptom complexes or complex psychopathological entities as asthenia with anxiety, depressive, and somatoform disorders. To develop treatment options in accordance with the current areas of differential pharmacotherapy in psychocardiology requires that basic approaches be determined to arrest the disorders of this spectrum. A randomized, controlled, open-label study was conducted in 3 large cardiology centers. A specially developed screening procedure was used to select 108 in- and outpatients with asthenic disorders that had developed in the presence of CHD (angina pectoris, postinfarction state, condition after aortocoronary bypass grafting or stenting). Ninety patients were included in the therapeutic phase. The efficacy and safety of the antiasthenic agent Ladasten in CHD patients were confirmed by the results of an examination of the study group of patients receiving Ladasten and standard cardiotropic therapy (n=58) and the controls continuing to have standard cardiotropic therapy (n=32), by applying a psychometric tool (CGI, MFI-20, VAS-A, HADS, PGI, and SF-36) and clinical and laboratory/instrumental studies of mental and somatic diseases.

Key words: burnout, somatic asthenia, asthenodepressive disorders, asthenoneurotic disorders, cardiovascular diseases, coronary heart disease, aortocoronary bypass surgery, Ladasten, psychostimulant, psychocardiology.

Сведения об авторах

Андрющенко Алиса Владимировна – канд. мед. наук, зав. лаб. по изучению клинико-эпидемиологических проблем психосоматических расстройств научного центра психического здоровья РАМН. E-mail: alissia.va@gmail.com

Арипов Марат Асанович – д-р мед. наук, проф. ин-та кардиохирургии им. В.И.Бураковского РАМН.

Бескова Дарья Александровна – канд. психолог. наук, вед. науч. сотр. научного центра психического здоровья РАМН

Копылов Филипп Юрьевич – д-р мед. наук, проф., кафедра профилактической и неотложной кардиологии ФППОВ Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Романов Дмитрий Владимирович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Смулевич Анатолий Болеславович – акад. РАМН, проф., зав. отд. пограничной психической и психосоматической патологии научного центра психического здоровья РАМН

Сыркин Абрам Львович – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой профилактической и неотложной кардиологии ФППОВ Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Введение

Современные междисциплинарные исследования в кардиологии показывают высокую распространенность сочетанных с соматическим заболеванием психических расстройств. Частота непсихотических расстройств при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) достигает 60% и более [1–3]. В первую очередь это касается астенических, депрессивных, тревожных, органоневротических и ипохондрических нарушений. Психопатологические расстройства непсихотического уровня, будучи фактором риска, могут существенно ухудшать прогноз ССЗ за счет утяжеления и хронификации соматических нарушений, а также снижения возможностей социально-профессиональной реабилитации и качества жизни пациентов [4]. При этом расстройства астенического спектра проявляются как самостоятельными синдромами, так и выступают в рамках более сложных психопатологических образований [5]. По данным авторов, перекрывание астении другими симптомокомплексами (тревожными, депрессивными, соматоформными) отмечается в 10–47% случаев и более [6, 7]. Астенические расстройства у больных ССЗ не сводятся к симптоматике тяжелой соматогенной астении, в частности к проявлениям выраженной физической истощаемости, полностью соотносимым с уровнем соматических нарушений [8–10]. Анализ клинического материала подтверждает необходимость выделения не только тяжелой соматогенной астении, но и более легких нарушений – астеноневротических и астенодепрессивных расстройств, формирующихся как нозогенные расстройства, взаимосвязанные с относительно нетяжелыми формами ССЗ.

Актуальность разработки стандартных подходов антиастенического лечения при ССЗ не вызывает сомнений в связи с очевидной значимостью вышеупомянутой проблемы и отсутствием определенности в отношении средств первого выбора [11]. Соответственно требуется выделение эффективных и безопасных по результатам рандомизированных (двойных слепых и пр.) и натуралистических (приближенных к реальной ситуации) исследований препаратов, приемлемых для базисного лечения широкого круга астенических расстройств. В настоящее время, как правило, проводится эклектичная симптоматическая коррекция астении с помощью препаратов разных психофармакологических классов (ноотропов, бензодиазепинов, антидепрессантов новых поколений), обнаруживающих в спектре своих клинических эффектов психостимулирующие свойства. Следует отметить, что такой подход оправдан в основном при проявлениях астении в структуре сложных психопатологических образований (тревожно-депрессивных, ипохондрических, шизотипических), когда используется не только монотерапия антидепрессантами из групп СИОЗС (флуоксетин, эсциталопрам, циталопрам) или СИОЗСиН (венлафаксин, милнаципран), но и комбинации с антипсихотиками (сульпирид, флупентиксол, арипипразол, зипрасидон). В большинстве же случаев достаточно монотерапии антиастеническим средством, что максимально точно соответствует принципам «щадящего» подхода с использованием психофармакотерапии, разработанным для общемедицинской сети.

В результате экспериментальных исследований, осуществленных с конца 1970-х годов сотрудниками ГУ НИИ фармакологии РАМН им. В.В.Закусова, и кли-

нических работ, проведенных в клиниках Москвы, Санкт-Петербурга и других российских городов, разработан и в последние годы внедрен в медицинскую практику принципиально новый антиастенический препарат Ладастен, обнаруживающий наряду с основным активирующим и дополнительное селективное анксиолитическое свойство. Обобщенные данные по результатам исследований Ладастена, включая проведенные после регистрации препарата в РФ, позволяют представить его как эффективное средство для лечения неврастения и соматогенной астении в дозах от 50 до 200 мг/сут и прогнозировать способность к лечению астенических расстройств у больных с сердечно-сосудистой патологией [12–14]. С учетом особенностей кардиологической патологии при выборе Ладастена для тестирования учитывался ряд особенностей его действия. Так, в доклинических исследованиях Ладастена показан его основной эффект – избирательное воздействие на нарушения концентрации внимания и системы сложного сенсомоторного реагирования без резкого повышения двигательной активности и т.д., а также при приеме Ладастена не зафиксировано проявлений зависимости и отчетливого синдрома отмены.

В клинических исследованиях отмечено, что активирующее действие Ладастена позволяет в короткие сроки достигать значительной редукции гиперестетической составляющей астенического синдрома (вплоть до полного восстановления показателей), в том числе эмоциональной неустойчивости, истощаемости умственной деятельности, повышенной физической утомляемости, сниженной общей активности и работоспособности. При этом полученный эффект остается стабильным на фоне курсовой терапии и сохраняется (согласно данным катамнеза) после ее прекращения.

Результаты плацебо-контролируемого исследования, проведенного на выборке 20 больных с астеническими симптомокомплексами, ассоциированными с ССЗ, подтвердили не только высокую эффективность препарата, но также благоприятный профиль переносимости, согласно которому кардиологические больные не обнаружили значимых отличий от группы здоровых добровольцев [15]. Свидетельств неблагоприятных лекарственных взаимодействий с соматотропными препаратами (антиангинальными, антикоагулянтами, антиаритмическими, дезагрегантами, статинами), используемыми в кардиологии в качестве стандартной терапии, не получено.

В соответствии с перспективой оптимизации терапии при ССЗ с помощью оригинального антиастенического средства Ладастен разработано и проведено многоцентровое исследование эффективности и переносимости данного препарата у больных с ИБС как наиболее тяжелой и распространенной формой сердечно-сосудистой патологии.

Цель исследования – оценить эффективность, безопасность и переносимость препарата Ладастен при лечении астенических нарушений, формирующихся у пациентов с ИБС.

Материалы и методы

Исследование проводилось как проспективное рандомизированное контролируемое открытое, предполагающее добровольное участие пациентов с кардиологической патологией, отобранных кардио-

логом и психиатром в соответствии с критериями включения. Выборка сформирована по обращению в клиники кардиологии ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздравсоцразвития РФ, ГНИЦ профилактической медицины Минздравсоцразвития РФ, Института кардиохирургии им. В.И.Бураковского НЦ ССХ. На этапе скрининга обследованы 108 находящихся на стационарном и амбулаторном лечении пациентов с астеническими нарушениями, развившимися на фоне ИБС. Из них в терапевтическую фазу исследования были включены 90 пациентов, которые соответствовали следующим критериям:

- возраст от 18 до 75 лет;
- широкий круг соматических нарушений, связанных с ИБС, – стенокардия напряжения I–III функционального класса (ФК), состояния после инфаркта миокарда, постинфарктный кардиосклероз, послеоперационный период после аортокоронарного шунтирования (АКШ) или стентирования, с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I–IIб, в том числе с сопутствующей гипертонической болезнью I–III стадии, 1–2-я степень повышения артериального давления (АД) (до 179/109 мм рт. ст. включительно);
- коморбидные непсихотические, психические и психосоматические расстройства, включающие проявления астенического спектра: соматогенная астения, нозогенные астеноневротические и астенодепрессивные реакции, квалифицируемые в соответствии с диагнозами Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) и оригинальной систематикой психических расстройств в общей медицине [1];
- тяжесть астенических расстройств не менее 3 баллов по шкале общего клинического впечатления (CGI) на момент включения;
- не менее 5 баллов по визуальной аналоговой шкале для определения параметров астении (VAS-A).

Экспертная оценка состояния пациента, включая диагностику астенических нарушений, проводилась по результатам психометрического скрининга и совместного заключения кардиолога и психиатра после клинического и лабораторного обследования. В качестве психометрического инструмента выбраны шкалы, содержащие объективные и субъективные оценки степени выраженности и клинических особенностей астении и ассоциированных психопатологических нарушений (невротической депрессии, соматоформных нарушений): MFI-20, VAS-A, HADS. Для общей оценки выраженности астенических расстройств на момент скрининга, рандомизации и в динамике на фоне лечения во время всех визитов применялась шкала общего клинического впечатления (CGI: CGI-I и CGI-S), дополнявшаяся субъективной шкалой общего клинического впечатления, заполняемой самим пациентом (PGI). Кроме того, с помощью опросника SF-36 исследовано качество жизни больных путем сравнения исходных и заключительных показателей.

Рандомизированное контролируемое открытое исследование проводилось с формированием основной и контрольной групп. Продолжительность терапевтической фазы в обеих группах составила 4 нед. В основной группе (58 пациентов) назначался Ладастен в дозе 100–150 мг/сут (1 или 2 приема: у-

Таблица 1. Сравнительные характеристики пациентов в основной и контрольной группах: социодемографические и клинические параметры

Показатель	Пациенты, получающие базисную терапию + Ладастен (n=58)		Пациенты, получающие базисную кардиотропную терапию (n=32)		P
	n	% в выборке	n	% в выборке	
Возраст, лет (m±sd)	64,2±9,1		64,3±6,7		н.д.
Мужчины	26	44,8	17	53,1	н.д.
Женщины	32	55,2	15	46,9	н.д.
Сопутствующие соматические заболевания*	46	79,3	25	78,1	н.д.
Продолжительность соматического заболевания, лет (m±sd)	8,3±7,6		6,3±4,5		н.д.
Наличие оперативных вмешательств по основному заболеванию	17	29,3	12	37,5	н.д.
Доля инвалидов по соматическому диагнозу	27	46,6	9	28,1	н.д.

Примечание. *В том числе дисциркуляторная энцефалопатия, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронические обструктивные бронхолегочные заболевания, сахарный диабет типа 2, хронический холецистит/панкреатит.

ром и днем) в сочетании с базисными кардиотропными медикаментами, составляющими стабильную схему терапии ССЗ. У всех больных основной группы начальная суточная доза Ладастена составляла 100 мг. После 2 нед терапии (на 4-м визите) одному больному суточное количество препарата было временно снижено до 50 мг/сут вследствие развившегося на фоне его приема транзиторного обострения хронического гастрита (связь с приемом Ладастена не выявлена) с последующим возвращением к первоначальной дозе. На 2-й (4-й визит) и 3-й (5-й визит) неделях терапии 12 больным доза Ладастена была повышена до 150 мг/сут в связи с сохраняющейся значительной выраженностью астенических расстройств и недостаточной эффективностью лечения. Все включенные в основную группу больные завершили исследование. В контрольной группе (32 пациента) осуществлялась только базисная кардиотропная терапия без назначения Ладастена.

Статистический анализ осуществлен с помощью лицензионного статистического пакета «Statistica 6.0» на общей выборке (n=90), включившей группы пациентов, которые прошли курс терапии Ладастеном, а также больных, взятых для контроля и прошедших все визиты.

Характеристика выборки исследования

Сравнение социодемографических характеристик долевого распределения соматических синдромов и клинической структуры астенических нарушений в целом свидетельствуют о сопоставимости по этим параметрам основной и контрольной группы (табл. 1). Выявленные отличия касаются распределения по полу: женщины/мужчины 2:1 и 1:2 в основной и контрольной группах соответственно.

В группе пациентов, получавших терапию Ладастеном, отмечено следующее распределение по клиническим формам ИБС: стенокардия напряжения II ФК – 16 (27,6%) пациентов; стенокардия напряжения III ФК – 16 (27,6%) пациентов; постинфарктный кардиосклероз (включая как больных с постинфарктной аневризмой, так и без нее) – 12 (20,7%) пациентов; хроническая ИБС (включая пациентов с нарушениями ритма сердца) – 14 (24,1%) человек. Всего фибрилляция предсердий отмечена у 15 (25,9%) пациентов: пароксизмальная форма – у 9 (15,5%) больных, постоянная форма – у 6 (10,3%) больных. ХСН в стадии IА отмечена у 7 (12,1%) больных. Гипертоническая болезнь выявлена у 38 (65,5%) пациентов: II ста-

дия – у 28 (48,3%) больных, III стадия – у 10 (17,2%) больных. Хирургическое лечение ИБС проведено 17 (29,3%) пациентам.

В контрольной группе отмечено относительно сходное с основной распределение по формам ИБС: стенокардия напряжения II ФК – 11 (34,4%) больных, стенокардия напряжения II ФК – 8 (25,0%) больных; постинфарктный кардиосклероз – 7 (21,9%) больных, хроническая ИБС (включая пациентов с нарушениями ритма сердца) – 6 (18,9%) больных. Фибрилляции предсердий выявлены у 7 (21,9%) больных: пароксизмальная форма – у 5 (15,6%), постоянная – у 2 (6,3%) больных. ХСН в стадии IА выявлена у 3 (9,3%) пациентов. Гипертоническая болезнь отмечена у 23 (71,9%) пациентов: II стадия – у 15 (46,9%), III стадия – у 8 (25,0%) больных. Хирургическое лечение ИБС проведено 12 (37,5%) пациентам.

Данные табл. 2, позволяющие сравнить распределение астенических расстройств в основной и контрольной группах (включая психометрические показатели во время стартового визита), могут интерпретироваться в плане отсутствия значимых различий перед началом терапии. Наиболее часто в обеих группах отмечалась соматогенная астения различной степени тяжести.

Таким образом, группы оказались сопоставимы по распределению астенических расстройств в соответствии с данными основных клинических и психометрических параметров.

Результаты исследования

Оценка эффективности терапии

По результатам лечения пациентов основной и контрольной групп больных с ИБС (в том числе сочетанные формы с ХСН и гипертонической болезнью) и коморбидными астеническими расстройствами получены следующие сведения об эффективности Ладастена. Данные, представленные на рис. 1, наглядно демонстрируют, что средние значения суммарного группового балла по шкале оценки астении MFI-20 и средние групповые баллы по 5 субшкалам в ходе терапии Ладастеном к окончанию лечения в обеих группах статистически значимо снижаются по сравнению со стартовым визитом. Однако редукция расстройств в контрольной и основной группах идет разными темпами. Средние групповые баллы по субшкалам, а также сумма баллов по шкале оценки астении MFI-20 в основной группе в ходе терапии статистически значимо снижается по сравнению со стар-

Таблица 2. Сравнительные характеристики астенических расстройств в основной и контрольной группах

Показатель	Пациенты, получающие базисную кардиотропную терапию + Ладастен (n=58)		Пациенты, получающие базисную кардиотропную терапию (n=32)		P
	n	% в выборке	n	% в выборке	
Диагноз					
Соматогенная астения	44	75,9%	26	81,3%	н.д.
Нозогенная реакция или развитие	14	24,1%	6	18,7%	н.д.
Оценка тяжести астении по шкале CGI-S при включении					
Болезнь средней тяжести	48	82,8%	24	75,0%	н.д.
Значительно и тяжело болен	10	17,2%	8	25,0%	н.д.
Исходный средний суммарный балл по MFI-20	74,0±11,7		72,5±13,6		н.д.



товым визитом с очень большой степенью достоверности ($p<0,01$), начиная с 1-й недели терапии (3-й визит). Достоверное ($p<0,05$) снижение баллов в группе контроля наблюдается через 2 нед соматотропной терапии по субшкалам и суммарному показателю, кроме субшкал «снижение мотивации» и «психическая астения». Статистически значимые различия между основной и контрольной группами регистрируются на 2-й неделе терапии (4-й визит) по суммарному показателю и всем субшкалам теста, кроме субшкалы «психическая астения»¹, сохраняются до конца терапии.

Снижение среднего суммарного балла (рис. 1) по всем шкалам VAS-A в основной группе по сравнению с исходным значением было статистически значимо с большой степенью достоверности (шкала «физическая астения» – $p=0,001$, шкала «психическая астения» – $p=0,012$, шкала «социальное функционирование» – $p=0,001$) уже на 1-й неделе терапии (3-й визит). Достоверное снижение среднего балла в контрольной группе достигается по шкале «физическая астения» ($p=0,001$) только через 2 нед соматотропной терапии и сохраняется до конца лечения на том же уровне, достоверное улучшение по шкале «психическая астения» регистрируется лишь на 6-м визите ($p=0,46$). Различия между основной и контрольной группами регистрируются на 2-й неделе терапии (4-й визит): шкала «физическая астения» ($p=0,023$), шкала «психическая астения» ($p=0,011$), шкала «социальное функционирование» ($p=0,018$).

Анализ динамики показателей самооценки по шкалам MFI-20 и VAS-A согласован с клинической оценкой экспертов, свидетельствующей о быстрой и сбалансированной редукции различных составляющих астении в основной группе. Больные с соматогенной астенией отмечали быстрое исчезновение выраженной физической истощаемости, что позволило им справляться с дозированными в соответствии с реабилитационным процессом нагрузками. На фоне эффективной терапии заметно увеличивалась активность больных в первой половине дня (уменьшалось количество жалоб, связанных с различными проявлениями астении). В вечернее время заметного снижения активности не отмечалось. Большинство пациентов достаточно быстро восстанавливали навыки самообслуживания и повседневной деятельности.

Изучение эффективности Ладастена представляло интерес также в связи с наличием у препарата анксиолитических свойств. При исходной оценке психического состояния помимо астенических расстройств у больных обеих групп выявлены депрессивные и тревожные проявления. Данные оценки по субшкалам «депрессия» и «тревога» HADS в обеих группах свидетельствуют об исходной субсиндромальной степени их выраженности, не достигающей завершенных психопатологических феноменов. По завершении терапии наблюдается статистически значимая редукция среднего суммарного балла по обоим субшкалам в основной группе ($p<0,0001$), а также клинически значимое улучшение (снижение среднего балла менее 7) по субшкале «депрессия». Межгрупповые различия финальных показателей обеих субшкал в основной и контрольной группах также являются статистически значимыми ($p<0,0001$).

Переходя к данным, касающимся общей оценки астенических нарушений, следует отметить показатели динамики среднего суммарного балла по шкале CGI-S. Статистически значимое улучшение с очень большой степенью достоверности ($p<0,0001$) по субшкале CGI-S достигалось на 2-й неделе терапии Ладастеном в основной группе (4-й визит). Межгрупповые различия также регистрировались на 2-й неделе терапии (4-й визит, $p<0,0001$). Статистически достоверное улучшение в контрольной группе наступало лишь через 4 нед

¹Следует отметить исходно низкие (клинически незначимые – менее 12) баллы по субшкале «психическая астения» в обеих группах, что соответствует особенностям выборки с астеническими расстройствами соматогенного генеза.

Рис. 2. Доля (%) респондеров по шкале CGI-S («не болен» или «пограничное состояние») через 4 нед терапии в основной группе.

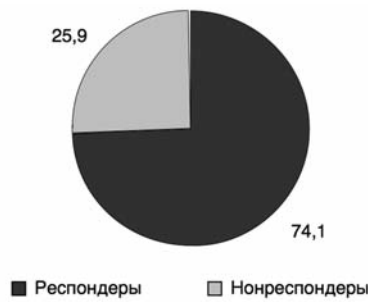
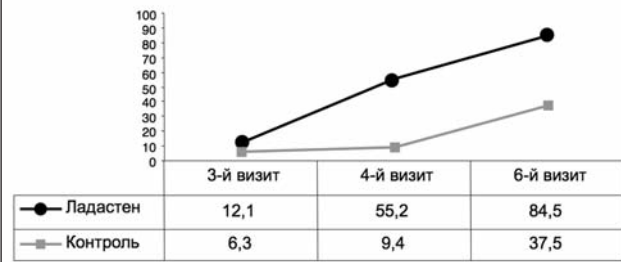


Рис. 3. Динамика доли больных (%) с достоверным улучшением в ходе терапии Ладастеном, по данным CGI-I.



терапии (6-й визит, $p < 0,01$). Если в начале лечения исходный балл в обеих группах свидетельствовал о преобладании умеренно выраженных астенических нарушений, то через 2 нед терапии в основной выборке отмечено существенное улучшение с преобладанием «пограничных» или «легкой степени» нарушений. Через 4 нед терапии в основной группе доля больных, состояние которых квалифицировалось по CGI-S как «не болен» или «пограничное», достигала 74,1% (рис. 2). В целом с учетом всех респондеров, т.е. больных, ответивших на лечение (оценка по CGI-S включает «не болен», «пограничное состояние», «легко болен»), их доля составила 91,4%.

Анализ динамики показателей по субшкале CGI-I (рис. 3) также выявил значимый прирост доли больных с «выраженным» и «очень выраженным» улучшением по шкале CGI-I, наблюдавшийся во время 4-го визита по сравнению с 1-й неделей терапии (3-й визит, $p < 0,0001$) в основной группе. Статистически достоверное увеличение числа респондеров в контрольной группе наблюдалось к концу лечения ($p < 0,01$). Межгрупповые различия регистрировались на 1-й неделе терапии и продолжали нарастать в ходе лечения ($p < 0,0001$). Через 4 нед терапии доля больных, изменение состояния которых квалифицировалось по CGI-I как улучшение «выраженное» и «очень выраженное», составила 84,5% (рис. 2, 3).

Также задачей исследования являлось изучение влияния терапии астенических расстройств Ладастеном на качество жизни больных с кардиологической патологией. Во время завершающего визита по всем субшкалам опросника качества жизни SF-36 в обеих группах обнаружено значимое ($p < 0,05$) повышение показателей качества жизни, при этом выявлено достоверное различие по всем показателям шкалы в основной и контрольной группах ($p < 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии дополнительной терапии Ладастеном не только на различные сферы жизнедеятельности пациентов, но и на интегральный показатель качества жизни.

В целом результаты настоящего исследования свидетельствуют о выявленных статистически значимых различиях между основной и контрольной группами по экспертной и субъективной оценкам астенических проявлений, а также качества жизни на заключительном визите: более существенное улучшение показателей в группе пациентов, получавших Ладастен. Сравнение динамики

среднего балла по шкале PGI, отражающего субъективную оценку степени улучшения состояния самим больным, и динамики экспертной оценки по CGI-I показало высокую согласованность мнений врача и пациента об эффективности Ладастена. К концу лечения (28-й день) у 81,0% больных основной группы отмечено совпадение с мнением врача о степени улучшения в результате терапии. По данным экспертной оценки, в группе получавших Ладастен отмечена стабильность отношения больных к соблюдению рекомендованной соматотропной терапии. Наряду с этим необходимо отметить высокую комплаентность при приеме Ладастена, что является отражением ряда наблюдаемых позитивных тенденций (в том числе быстрой редукции соматических жалоб, очевидно, носящих функциональный органоневротический характер), связанных с целенаправленным лечением астении. Приверженность терапии и соблюдение медицинских рекомендаций в свою очередь обеспечивают существенное повышение возможности социально-профессиональной адаптации и качества жизни больных с ИБС.

Оценка переносимости и безопасности

С целью оценки переносимости и безопасности (табл. 3) проводилось комплексное лабораторное (клиническое, биохимическое) и специализированное кардиологическое обследование, включающее суточный мониторинг ЭКГ и АД, а также эхокардиографическое исследование.

В табл. 3 представлены средние значения исходных и заключительных параметров, сравнение которых свидетельствует о том, что Ладастен не влияет на абсолютное большинство показателей клинического и биохимического анализа крови. Отсутствие значимой динамики исследованных параметров в ходе терапии свидетельствует о высокой безопасности Ладастена для изученной группы больных ИБС. Обнаруженные статистические различия ограничиваются показателями «гемоглобин» (в ходе терапии наблюдается повышение уровня гемоглобина), а также «конечный систолический размер» (по данным эхокардиографии), что, по мнению экспертов-кардиологов, не является клинически значим.

Оценка переносимости Ладастена путем регистрации нежелательных явлений, возникших в ходе терапии, свидетельствует об их относительно невысокой частоте. При этом такие нежелательные явления, как

Таблица 3. Сравнительная оценка средних значений исходных и заключительных лабораторных и инструментальных показателей в группе больных, получавших Ладастен

Показатель	До лечения	После лечения	p
Гемоглобин, г/дл	135,4±11,3	138,7±11,4	0,014
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	7,0±2,0	7,0±1,8	н.д.
СОЭ, мм/ч	14,8±9,5	12,2±8,0	н.д.
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	229,6±60,4	230,1±50,2	н.д.
Общий холестерин, мг/дл	5,6±1,5	5,4±1,4	н.д.
Креатинин, мкмоль/л	93,7±22,4	90,7±15,7	н.д.
Глюкоза, ммоль/л	5,8±0,9	5,9±1,1	н.д.
АСТ, ед/л	22,9±7,9	22,4±11,9	н.д.
АЛТ, ед/л	25,4±13,5	23,3±5,7	н.д.
ЧСС, уд/мин	69,4±9,5	68,6±8,0	н.д.
Холестерин, ммоль/л	5,7±1,8	5,9±1,9	н.д.
ЖЭС	140,4±287,0	192,4±353,1	н.д.
НЖЭС	453,7±937,5	583,8±1296,3	н.д.
КСР, см	32,3±2,4	32,8±2,9	0,014
КДР, см	48,3±3,4	49,1±3,1	н.д.
ЛП, см	41,0±3,3	41,3±2,9	н.д.
ТМЖП, см	11,2±1,1	11,4±1,0	н.д.
ТЗСЛЖ, см	11,0±1,0	11,2±0,9	н.д.
Е/А	0,8±0,3	0,8±0,2	н.д.
Фракция выброса	55,5±5,4	55,4±4,9	н.д.

Примечание. ЖЭС – желудочковые экстрасистолы, НЖЭС – наджелудочковые экстрасистолы, КСР – конечный систолический размер, КДР – конечный диастолический размер, ЛП – левое предсердие, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, Е/А – отношение скорости раннего наполнения (Е) к скорости позднего наполнения (А) трансмитрального кровотока. НД – недостоверно.

повышение АД и головная боль, следует оценивать с учетом особенностей соматической почвы больных, включенных в исследование.

Повышение активности в вечернее время и расстройство засыпания, отмеченные в одном случае, были связаны с динамикой конституциональной циклотимии. Анксиолитические свойства препарата, носящие селективный характер, не сопровождалось миорелаксирующими и седативными побочными эффектами.

В данном исследовании не получено данных о связи нежелательных явлений с комбинированной соматотропной терапией и приемом Ладастена. Таким образом, в целом подтверждена хорошая переносимость препарата при его использовании в сочетании со стандартными кардиотропными средствами, назначаемыми этой категории больных.

Заключение

Ладастен является эффективным препаратом для лечения астенических расстройств, формирующихся при сердечно-сосудистой патологии (ИБС, гипертоническая болезнь): соматогенной астении, астено-невротических и астенодепрессивных расстройствах. Доля респондеров, ответивших на лечение, среди больных с астеническими расстройствами составляет более 80% (91,4% по данным CGI-S; 84,5% – CGI-I; 81,0% – CGI), в том числе более 30% – лица, достигшие полной ремиссии за 4 нед терапии.

Терапия с использованием Ладастена способствует быстрой редукции не только расстройств астенического спектра, но также легких и субсиндромальных тревожно-депрессивных и соматоформных

проявлений, сочетающихся с астеническими нарушениями в структуре непсихотической психической патологии.

В качестве преимущества использования Ладастена в общемедицинской практике выступает высокая согласованность субъективных (мнение пациента) и объективных (мнение врача) оценок результатов терапии (высокая степень совпадения данных по оценкам терапевтической динамики шкал CGI-I и CGI), что в сочетании с хорошей переносимостью позволяет прогнозировать высокую комплаентность больных при приеме препарата.

Оценка возможностей присоединения Ладастена к схемам сочетанной соматотропной терапии подтвердила безопасность использования этого препарата в комплексном лечении больных с сердечно-сосудистой патологией. Оценка переносимости Ладастена выявила низкую частоту нежелательных явлений, связанных с его приемом. Серьезных нежелательных явлений не зафиксировано. Побочные эффекты не являлись причиной досрочного прерывания терапии.

Своевременная терапия астенических нарушений обуславливает комплексное повышение качества жизни больных ССЗ. Без специализированной терапии редукция астенических нарушений замедлена, что не только влияет на общее состояние и препятствует реабилитационному процессу, но и затрудняет адекватное ситуации восстановление привычного уровня функционирования.

Обобщая данные, полученные при проведении исследования ЭТАЛОН, следует отметить сопоставимость данных исследования с результатами, получен-

ными ранее [12, 14, 16], что позволяет рекомендовать применение Ладастена в стационарных и амбулаторных условиях для лечения широкого круга астенических нарушений у пациентов с ССЗ.

Литература

1. Смуглевич АБ, Андриющенко АВ, Бескова ДА. Клинико-эпидемиологическая программа «СИНТЕЗ: распространенность и структура психических расстройств в общей медицине (актуальные вопросы и перспективы). В кн. Психические расстройства в клинической практике. М., 2011; с. 230–310.
2. Bemmingboven D, Kaduk A, Wiegand U et al. Influence of anxiety on the course of heart disease after acute myocardial infarction – risk factor or protective function? *Psychother Psychosom* 2006; 75 (1): 56–61.
3. Üstün TB, Sartorius N. *Mental illness in general health care: an international study*. Chichester 1995: 378.
4. Смуглевич АБ, Сыркин АЛ. Психокardiология. М., 2005.
5. Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В. и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования. *Кардиология*. 2007; 3.
6. Khan A et al. Placebo Response and Antidepressant Clinical Trial outcome. *J Nervous Mental Dis* 2003; 19: 211–8.
7. Kroenke K, Jackson JL, Chamberlin J. Depressive and anxiety disorders in patients presenting with physical complaints: clinical predictors and outcome. *Am J Med* 1997; 103: 339–47.
8. Белокрылова М.Ф. Психосоматические расстройства сердечно-сосудистой системы (клинические, социально-психологические и реабилитационные аспекты). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2000.
9. Смуглевич АБ, Дубницкая ЭБ. Астения и коморбидные психические расстройства. *Психиатр. и психофармакотер.* 2009; 4: 4–7.
10. Ormel J, Von Korff M, Burger H et al. Mental disorders among persons with heart disease – results from World Mental Health surveys. *Gen Hosp Psychiatry* 2007; 29 (4): 325–34.
11. Аведисова АС. Антиастенические препараты как терапия первого выбора при астенических расстройствах. *Рус. мед. журн.* 2004; 12 (22): 1290–2.
12. Аведисова АС, Куликова ТЮ, Михайлова ОИ. Безопасность и терапевтическая эффективность препарата Ладастен у больных с неврастенией и соматогенной астенией. *Психические расстройства в общей медицине*. 2009; 1: 57–61.
13. Вознесенская ТГ, Фокина НМ, Чубарь АВ, Карпова ГИ. Эффективность Ладастена в терапии астенических расстройств у пациентов с психовегетативным синдромом. *Cons. Med.* 2010; 12 (2): 64–71.
14. Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Телешова Е.С. и др. Новый препарат со стимулирующими и анксиолитическими свойствами Ладастен при лечении неврастении (результаты сравнительного клинического исследования с плацебо). *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова*. 2009; 109 (5): 20–6.
15. Смуглевич АБ, Андриющенко АВ, Бескова ДА. Новый подход к терапии неврастении и соматогенной астении (результаты многоцентрового исследования эффективности и безопасности Ладастена). *Психиатр. и психофармакотер.* 2009; 1: 18–26.
16. Сафарова Т.П. Клинико-фармакологическое обоснование дифференцированной психофармакотерапии больных с астеническими расстройствами. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1997.

БЫСТРОЕ И БЕЗОПАСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АСТЕНИИ

Ладастен® обладает уникальным спектром фармакологической активности, что обеспечивает эффективное воздействие на все проявления астенического синдрома.

Ладастен® применяется при астенических состояниях различного генеза, в том числе соматогенных и после перенесенных инфекционных заболеваний.



www.ladasten.ru

повышает работоспособность

устраняет дневную сонливость

восстанавливает активность

Левитра: многогранность действия, перспективы применения

А.Л.Вёрткин, Л.Ю.Моргунов, Е.И.Звягинцева

ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет
Минздравсоцразвития РФ

Резюме. Варденафил (Левитра) – ингибитор фосфодиэстеразы типа 5, традиционно используемый для лечения эректильной дисфункции. Применение Левитры при сочетанной, особенно кардиоваскулярной, патологии, а также в комбинированной терапии, безопасно, однако изучено не в полной мере. Перспективы применения Левитры при лечении различных соматических заболеваний достаточно широки.

Ключевые слова: Левитра, варденафил, эректильная дисфункция, безопасность, сердечно-сосудистый.

Levitra: many-sidedness of action, prospects for use

A.L.Vertkin, L.Yu.Morgunov, E.I. Zvyagintseva

Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russian Agency for Health Care

Summary. Vardenafil (Levitra) is a phosphodiesterase type 5 inhibitor traditionally used to treat erectile dysfunction. The use of Levitra in comorbidity, cardiovascular one in particular, and in combination therapy is safe, but has not been fully studied. The prospects for using Levitra are rather extensive in the treatment of various somatic diseases.

Key words: Levitra, vardenafil, erectile dysfunction, safety, cardiovascular.

Сведения об авторах

Вёрткин Аркадий Львович – д-р мед. наук, проф. ГОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития РФ

Моргунов Леонид Юльевич – д-р мед. наук, проф. ГОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития РФ

Звягинцева Елена Игоревна – аспирант каф. терапии, клинич. фармакологии и скорой медицинской помощи ГОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития РФ

Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5), внедренные в практику с 1996 г., произвели революцию в лечении эректильной дисфункции (ЭД). Изначально разработанные для лечения ишемической болезни сердца (ИБС), эти препараты, как оказалось, улучшают эректильную функцию и поэтому в дальнейшем их стали использовать именно в таком качестве.

ЭД распространена достаточно широко, а ее частота зависит от возраста мужчины. Нарушения эрекции у мужчин в 30-летнем возрасте выявлены почти в 16% случаев, в 40 лет они достигают 39, в 50 лет – 67, а в 70 лет – уже 83%. Этиология расстройств эрекции разнообразна и многофакторна, но преобладают, как правило, органические формы [1].

Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5) наиболее эффективны при лечении ЭД. Механизм их действия основан на блокаде гидролиза циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), что приводит к резкому росту его концентрации. В результате происходит активация цГМФ-зависимой протеинкиназы с последующим фосфорилированием ионных каналов, вследствие чего снижается концентрация кальция в гладкомышечных клетках, и возникает их релаксация. Сами ингибиторы ФДЭ-5 не вызывают эрекцию, а лишь облегчают ее развитие в результате действия эндогенного оксида азота (NO), который выделяется из нервных окончаний и эндотелиальных клеток, стимулируя синтез цГМФ с помощью фермента гуанилатциклазы. Расслабление гладкомышечных клеток приводит к расширению артерий и синусов кавернозных тел, что обеспечивает необходимый для эрекции приток артериальной крови [2].

Появление Левитры, действующей длительно в отличие от силденафила, «работающего» лишь в течение 4 ч и, таким образом, ставящего пациентов в зависимость от лимита времени, отпущенного на интимную близость, осуществило прорыв в лечении ЭД. Левитра (варденафил) – ингибитор ФДЭ-5, более мощный и селективный, чем силденафил, быстро всасывается после приема внутрь и начинает действовать уже через 15–25 мин, а эффект продолжается не менее 8 ч.

Варденафил является концептуально привлекательным препаратом с плеiotропным эффектом, что позволяет использовать его не только для терапии ЭД, но и других социально значимых заболеваний. К сожалению, существует крайне мало данных о долгосрочном использовании ингибиторов ФДЭ-5 и их влиянии на различные органы и системы.

Воздействие варденафила на эректильную функцию изучено уже достаточно хорошо. Безопасность и эффективность варденафила в реальной клинической практике была подтверждена, в частности, в международном открытом проспективном неинтервенционном исследовании с участием почти 74 тыс. мужчин из 47 стран Европы, Азиатско-Тихоокеанского региона и Латинской Америки. Мужчины с ЭД различной степени тяжести страдали артериальной гипертензией (АГ) (32,0%), сахарным диабетом (СД) (22,1%), нарушениями липидного обмена (14,6%) и сердечно-сосудистыми заболеваниями (42,2%). Процент пациентов, принимавших варденафил, был достаточно высок, независимо от степени ЭД. Улучшение эректильной функции отметили 97% пациентов с легкой ЭД, 96,2% – с умеренной и 85,5% – с тяжелой.

Улучшение происходило независимо от имеющейся сопутствующей соматической патологии. Более 90% пациентов сообщили, что довольны или очень довольны эффективностью варденафила и заявили о своем намерении продолжать его прием после окончания исследования. Эти данные свидетельствуют об эффективности варденафила при лечении ЭД в реальных условиях, который может использоваться в качестве препарата 1-й линии в терапии ЭД у пациентов с имеющейся соматической патологией [3].

У пациентов с различными формами ЭД факторы сердечно-сосудистого риска чрезвычайно распространены. ЭД связана с широким спектром заболеваний, имеющих общие сосудистые процессы. Основным механизмом в большинстве клинических случаев является эндотелиальная дисфункция, т.е. недостаточная вазодилатация в ответ на эндотелийзависимые стимулы всей сосудистой сети и артерий полового члена. Из-за такой тесной связи сердечно-сосудистых заболеваний и ЭД необходимо оценить, могут ли эти пациенты страдать от сердечно-сосудистых заболеваний, включая АГ или ишемию миокарда. С другой стороны, необходимо решить, следует ли рекомендовать терапию сексуальной активности без значительного увеличения сердечно-сосудистых рисков сердечно-сосудистым больным, нуждающимся в лечении ЭД. Нужно учитывать, что многие лекарственные препараты, используемые для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в частности АГ, могут ухудшить сексуальную функцию. Важно отметить, что лечение АГ при этом не следует прекращать, поскольку она сама по себе может способствовать изменению половой функции. Следовательно, необходимо применять альтернативные антигипертензивные режимы с учетом индивидуальных особенностей пациента и минимальными побочными эффектами на сексуальную функцию. Необходимо также помнить, что ингибиторы ФДЭ-5, например варденафил, хорошо сочетаются с антигипертензивной терапией и, как правило, хорошо переносятся даже при снижении АД до 90/60 мм рт. ст. [4].

ЭД часто связана с СД, сердечно-сосудистой патологией, АГ, дислипидемией, ожирением, депрессией, хронической обструктивной болезнью легких и патологией нижних мочевых путей. Хотя этиология ЭД многофакторна, некоторые из вышеуказанных сопутствующих заболеваний могут быть основной ее причиной. Кроме того, ЭД может служить полезным маркером различных заболеваний, включая ИБС, АГ и СД. Тщательное медицинское обследование пациентов с ЭД обоснованно и целесообразно, поскольку приводит к ранней диагностике и лечению сопутствующих заболеваний. И, наоборот, пациенты с сердечно-сосудистой патологией, СД, ожирением, депрессией могут иметь недиагностированную ЭД, своевременное выявление которой позволяет не только вовремя устранить любые проблемы эрекции, но и начать необходимое лечение основного заболевания.

Именно поэтому одновременно возникла озабоченность проблемами воздействия варденафила на сердечно-сосудистую систему и началась разработка вопросов, касающихся безопасности ее влияния на органы и системы. В первую очередь это касалось воздействия варденафила на АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС), электрофизиологию сердца и

развитие возможных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

ЭД напрямую связана с факторами риска сердечно-сосудистых и других сопутствующих заболеваний. Учитывая потенциальный риск, связанный с сексуальной активностью у больных ИБС, на I Принстонской конференции были разработаны основные принципы оценки и ведения пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями и ЭД. Эти принципы были обновлены на II Принстонской конференции (2006 г.) на основе современных данных, касающихся связи между ЭД и сердечно-сосудистыми заболеваниями после появления новых ингибиторов ФДЭ-5, в частности варденафила. Резюмируя решения конференции, можно констатировать, что, несмотря на необходимость тщательной оценки сердечно-сосудистых рисков, сексуальная активность безопасна для большинства таких пациентов. Однако при этом у всех пациентов с жалобами на ЭД необходимо тщательно оценивать наличие кардиальных факторов риска (например, ожирения, АГ, гиперлипидемии). Одновременно было рекомендовано рассмотреть вопрос о возможной альтернативе варденафила нитратам, используемым при лечении острого коронарного синдрома у пациентов, принимающих ингибиторы ФДЭ-5 [5].

Является ли ИБС противопоказанием для применения варденафила? Безусловно, нет! FDA расценивает ингибиторы ФДЭ-5 как эффективное средство лечения некоторых сердечно-сосудистых и сосудистых легочных заболеваний. Ингибиторы ФДЭ-5, как оказалось, обладают протективным действием на миокард за счет своего антигипертрофического воздействия и позитивного влияния на апоптоз, а также повышения толерантности к ишемии. Ингибиторы ФДЭ-5 с успехом применяют и для лечения идиопатической легочной гипертензии [6].

Хотя варденафил широко используется в качестве первой линии терапии ЭД, его эффективность и безопасность в сочетании с имеющимся эффектом расщепления цГМФ позволили предпринять ряд попыток для определения влияния на сердечно-сосудистую систему и оценки потенциальной выгоды в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Оказалось, что варденафил обладает существенным потенциалом для расширения показаний к применению. Накопленные данные показывают, что терапевтический потенциал варденафила распространяется на миокард, коронарные и периферические артерии, механизмы воспаления, окислительного стресса, тромбоза, фиброза, а также процессы восстановления у неврологических пациентов. Таким образом, оказалось возможным использовать ингибиторы ФДЭ-5 у пациентов с сердечной недостаточностью и ИБС [7].

Варденафил обладает мощным кардиопротективным эффектом. Это было успешно продемонстрировано в эксперименте, где исследовалось его влияние при инфаркте миокарда (ИМ), а также во время реперфузии на модели собак в условиях экстракорпорального кровообращения. Предварительное введение варденафила привело к значительно более высокому росту уровня цГМФ и содержанию аденозинтрифосфата при ИМ и в условиях искусственного кровообращения, лучшему ремоделированию левого и правого желудочков сердца. Таким образом, применение варденафила существенно улучшило эндоте-

лиальную функцию миокарда, а его наблюдаемый кардиопротективный эффект предполагает наличие новых терапевтических подходов в кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии [8].

ЭД служит чувствительным индикатором сердечной недостаточности и ранним маркером ИБС и среди пациентов с ИБС составляет до 75% [1]. Ингибиторы ФДЭ-5 улучшают сердечный выброс, усиливают и продлевают гемодинамические эффекты оксида азота у больных с хронической застойной сердечной недостаточностью. В настоящее время изучают возможные положительные эффекты ингибиторов ФДЭ-5 у пациентов с ИМ и эндотелиальной дисфункцией как *in vitro*, так и в реальной клинической практике [9].

Известно, что распространенность ЭД возрастает при наличии у пациента гипертонической болезни. Из-за возможных потенцирующих эффектов терапии, направленной на снижение АД, препараты для лечения ЭД таким пациентам, как правило, назначают неохотно. Однако безопасность варденафила у пациентов с АГ была доказана многими клиническими исследованиями. Проведенные широкомасштабные клинические испытания варденафила показали, что он улучшает эректильную функцию у мужчин с гипертонией и никаких существенных изменений на уровень АД и сердечно-сосудистую систему не отмечено [10]. Ингибиторы ФДЭ-5 обладают скромными гемодинамическими эффектами как на давление заклинивания в легочных капиллярах, так и на систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД). В состоянии покоя они уменьшают АД в среднем на 9/8 мм рт. ст., в ряде случаев до 12/5 мм рт. ст. в результате сосудорасширяющего действия, однако ни о каких клинически значимых побочных эффектах не сообщалось. Не было отмечено никаких неблагоприятных эффектов варденафила у больных с ишемией при физической нагрузке, однако выявлен антиангинальный эффект ингибиторов ФДЭ-5 (возрастало время между приступами стенокардии при его приеме). Эти данные подтверждают безопасность препаратов у больных с хронической ИБС, а также их эффективное протективное воздействие на эндотелий сосудов [11].

Как известно, дислипидемия часто сопутствует ЭД, но информация о том, насколько она препятствует терапии ЭД, крайне скудна. M.Mineg и соавт. в течение 12 нед изучали воздействие варденафила на ЭД у пациентов с метаболическим синдромом, имеющих повышенный уровень триглицеридов и липопротеидов низкой и очень низкой плотности. Часть пациентов получали статины, вторую часть составила контрольная группа мужчин, имеющих нарушения липидного спектра и не получающих соответствующего лечения. Варденафил оказался эффективным у мужчин с дислипидемией независимо от терапии статинами [12].

ЭД является многофакторным осложнением СД, и длительное время многочисленные стратегии были направлены на ее преодоление. Применение варденафила при лечении ЭД у таких пациентов оказало несомненный и ожидаемый эффект. Анализ восьми рандомизированных контролируемых исследований, в которых приняли участие в общей сложности 976 мужчин с СД и 741 из групп контроля, подтвердил эффективность и безопасность терапии ЭД. Не

отмечено ни одного летального исхода, а неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты были зарегистрированы лишь в одном исследовании. Достаточно редко отмечались побочные эффекты терапии – головная боль, диспепсия, миалгия, нарушение зрения и боли в спине (в порядке убывания частоты). Общее соотношение риска развития каких-либо неблагоприятных реакций составило 4,8 (ДИ 95%; от 3,74 до 6,16) в группе, получающей ингибиторы ФДЭ-5 по сравнению с контролем. Таким образом, были получены достаточные доказательства того, что ингибиторы ФДЭ-5 эффективны при лечении СД и ЭД [13].

Преимущества варденафила были продемонстрированы в рандомизированном двойном слепом перекрестном клиническом исследовании у мужчин с такими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, как ЭД, СД, АГ и/или гиперлипидемия. Оценивались предпочтения пациентов в отношении эффективности и безопасности ингибиторов ФДЭ-5 варденафила и силденафила. Был выполнен проспективный анализ двух исследований, в которых 530 мужчин получали варденафил в дозе 20 мг в течение 4 нед, а 527 – силденафил в дозе 50 мг 2 раза в день; оценивали эректильную и сексуальную функции. Оценка эффективности каждого периода лечения включала определение эректильной (расчет Международного индекса эректильной функции – МИЭФ) и сексуальной функций, на протяжении всего исследования собирались данные о неблагоприятных событиях. По сравнению с исходной ЭФ достигнуто превосходство варденафила над силденафилом. Пациенты, принимающие варденафил, также имели более высокий процент положительных ответов в отношении сексуальной функции, оцениваемой по различным шкалам [14].

Варденафил избирательно подавляет ФДЭ-5, присутствующую в сосудистой, и гладкомышечной тканях, а также в тромбоцитах. Действие препарата на уровне таких тканей приводит к успешному терапевтическому применению его у пациентов, страдающих легочной гипертензией. Варденафил подавляет ФДЭ-5 в сосудистой сети легких, что вызывает расширение кровеносных сосудов и снижает легочное сосудистое давление. Кроме того, при использовании в сочетании с ингибиторами простагландинов ингибиторы ФДЭ-5 осуществляют вазодилатацию в легочных сосудах, и, следовательно, уменьшают давление в легочной артерии и сосудистое сопротивление. Проведенные исследования ингибиторов ФДЭ-5 показали мягкое снижение АД, увеличение сердечного индекса и коронарного кровотока у экспериментальных животных, а также в клинических исследованиях [15].

Долгосрочное воздействие варденафила при стойкой легочной гипертензии изучено пока недостаточно, и подобные исследования проводятся. Так, K.Aizawa и соавт. продемонстрировали 5 пациентов, получавших варденафил по поводу легочной гипертензии. 1 пациент страдал первичной легочной гипертензией, 2 – рецидивирующей тромбоэмболией мелких ветвей легочной артерии, 1 – синдромом Эйзенменгера (дефектом межжелудочковой перегородки) и 1 – вторичной легочной гипертензией после операции закрытия дефекта межжелудочковой перегородки. При приеме 5 мг варденафила значительно

снизились легочное сосудистое и системное сосудистое сопротивление, одновременно увеличился сердечный выброс. При приеме поддерживающей дозы варденафила (от 10 до 15 мг) в течение 3 мес значительно снизились системное сосудистое сопротивление и уровень мозгового натрийуретического пептида плазмы. Это экспериментальное исследование подтвердило, что длительная пероральная терапия варденафилом может быть безопасной и эффективной при лечении пациентов с легочной гипертензией [16].

Варденафил имеет еще более разнообразный потенциал для дальнейшего расширения показаний к применению. Накопленные данные показывают, что его терапевтический потенциал распространяется на сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные, кожные заболевания и патологии нервной системы, его можно с успехом применять при множестве патологических состояний, таких как синдром Рейно, портальная гипертензия и инсульт.

Интересным представляется экспериментальное исследование, выполненное для определения влияния варденафила на портальную гемодинамику у пациентов с циррозом печени. В нем приняли участие 18 пациентов с циррозом печени и 18 здоровых добровольцев. После приема 10 мг варденафила проводилось доплеровское исследование внутрипеченочного кровотока и кровотока в чревном стволе, а также измерение АД и частоты сердечного ритма непосредственно перед исследованием, через час и 48 ч с момента приема препарата. 5 пациентам выполняли инвазивное измерение давления в печеночных венах. Кровоток в воротной вене возрос в среднем на 26%, также отмечено увеличение индекса сопротивления в печеночной артерии и достоверное снижение градиента венозного внутрипеченочного давления. Системное АД снизилось незначительно. Таким образом, доказано, что варденафил увеличивает внутрипеченочный кровоток и снижает давление в воротной вене, что определяет новую терапевтическую стратегию для лечения портальной гипертензии [17].

Терапевтический подход у пациентов с дисфункцией сфинктера Одди направлен на уменьшение сопротивления оттока желчи и панкреатического сока. Варденафил, ингибируя активность ФДЭ-5, снижает уровень цГМФ, что приводит к расслаблению гладкой мышцы сфинктера. Проспективное исследование, в котором приняли участие 20 пациентов с дисфункцией сфинктера Одди, продемонстрировало достоверное снижение базального давления в сфинктере с 59,5 до 26,9 мм рт. ст. после введения 10 мг варденафила; средняя амплитуда при этом снизилась со 132,2 до 66,2 мм рт. ст. Таким образом, варденафил может оказать несомненный эффект у пациентов с холестазом [18].

Клинические данные подтвердили, что помимо классического воздействия на эректильную функцию варденафил может воздействовать на тонус сосудов легких, сердца и других тканей, а также улучшать ряд симптомов, связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Поэтому исходя из возможного гипотетически широкого применения ингибиторов ФДЭ-5 в определении профиля безопасности важным фактором выступает их потенциал для лекарственных взаимодействий. Обзор специальной литературы, проведенный с использованием данных



5 мг/10 мг/20 мг таблетки, покрытые оболочкой

Левитра® — для уверенности в быстром достижении эффекта независимо от возраста, степени тяжести и причины эректильной дисфункции^{1,2}

Краткая информация по медицинскому применению препарата Левитра*

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой. **Состав:** ЛЕВИТРА® 5 мг, 10 мг и 20 мг. Каждая таблетка содержит 5 мг, 10 мг или 20 мг Варденафила. **Показания к применению:** эректильная дисфункция. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата; одновременное применение с нитратами или донаторами оксида азота и с ингибиторами протеаз ВИЧ. Препарат не показан для применения у женщин, новорожденных и детей. **С осторожностью:** у пациентов с врожденным удлинением интервала QT; анатомической деформацией полового члена; заболеваниями, предрасполагающими к приапизму; тяжелым нарушением функции печени; заболеванием почек в терминальной стадии; артериальной гипотензией; перенесенным инсультом и инфарктом миокарда; нестабильной стенокардией; наследственными дегенеративными заболеваниями сетчатки; склонностью к кровотечениям; обострением язвенной болезни; аортальным и субаортальным стенозом. **Побочное действие:** головокружение, головная боль, «приливы» (ощущение жара, покраснение кожи лица, «горячие вспышки»), застойная гиперемия слизистой оболочки носа, диспепсия, тошнота. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата. *Актуальная версия инструкции от 12.02.2009.*

Регистрационный номер П № 015037/01

1. Ziegler D, et al. Efficacy and safety of flexible-dose vardenafil in men with type 1 diabetes and erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2006 Sep; 3(5):883-91.
2. van Ahlen H, et al. Safety and efficacy of vardenafil, a selective phosphodiesterase 5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction and arterial hypertension treated with multiple antihypertensives. *J Sex Med.* 2005 Nov; 2(6):856-64.

Телефон доверия по вопросам мужского здоровья: **8-800-200-10-15**
www.mensland.ru



Bayer HealthCare

ЗАО «БАЙЕР»

107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2
Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02

из источников MEDLINE с 1998 по 2007 гг., показал, что использование нитратов остается единственным противопоказанием для всех ингибиторов ФДЭ-5. Варденафил также не рекомендован для пациентов, принимающих антиаритмики типа 1А (например, хинидин и прокаинамид) или типа 3 (соталол, амиодарон). В отличие от ранних сообщений недавние исследования показали, что применение α -адреноблокаторов и варденафила допустимо с определенной степенью осторожности, но противопоказаний для их сочетанного использования нет. Кроме того, меры предосторожности следует соблюдать при сочетанном применении антиретровирусных ингибиторов протеазы и антибиотиков-макролидов, что связано с особенностями их метаболизма. С другой стороны, как показали исследования, статины и тестостерон с ингибиторами ФДЭ-5 оказывают синергетический эффект на сексуальную активность [19].

Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое перекрестное исследование, посвященное влиянию сочетанной терапии доксазозина и 10 мг варденафила на гемодинамический статус больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и ЭД, показало отсутствие клинически значимой гипотонии или иных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. 37 пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и ЭД получали доксазозин в дозе 4 и 8 мг соответственно. Сочетание доксазозина и варденафила привело к снижению максимального САД в положении стоя в среднем на 6,18 мм рт. ст. (95%, ДИ 12,02–0,33, $p=0,039$), и только у 1 пациента САД бессимптомно снизилось до 85 мм рт. ст. [20].

Поскольку ингибиторы ФДЭ-5 относятся к мягким вазодилаторам, сочетанный их прием у пациентов с АГ, получающих β -блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, антагонисты кальция, диуретики, приводит, как правило, к незначительному дополнительному снижению АД без существенного увеличения побочных эффектов. У некоторых пациентов развивается ортостатическая гипотензия, когда ингибиторы ФДЭ-5 используют в сочетании с α -блокаторами (как правило, применяемыми у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы). Некоторые исследования показывают, что взаимодействие переносится лучше при долгосрочном приеме α -адреноблокаторов. Таким образом, правильное использование сочетанной терапии гипотензивными препаратами и варденафилом высокоэффективно и безопасно [21].

Ингибиторы ФДЭ-5 не всегда эффективны в лечении ЭД у пожилых мужчин. Причиной этого является возрастной дефицит андрогенов, сниженный уровень тестостерона отмечается у 32–35% мужчин с ЭД. Монотерапия препаратами тестостерона при ЭД дисфункции приводит к улучшению качества эрекции лишь в 40–60% случаев [22]. Хотя варденафил и является мощным средством сексуальной адаптации мужчин с ЭД, от 20 до 50% пациентов отмечают недостаточно хорошие результаты от монотерапии данным препаратом. Качество эрекции значительно улучшается при комбинированном применении варденафила и тестостерона. Применение тестостерона в комбинации с ингибиторами ФДЭ-5 может улучшить эрекцию у 80% таких пациентов [23].

Как ни парадоксально, но изучалась эффективность применения варденафила у женщин. Для изучения влияния варденафила на когнитивные, аффективные и физиологические стороны половой функции женщин, страдающих от сексуальной дисфункции, было проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое перекрестное исследование 28 пациенток с низкой сексуальной чувствительностью. Комбинация варденафила с тестостероном вызвала улучшение всех показателей сексуальной функции. Авторы указали, что для женщин с низким уровнем сексуального желания активация центральных механизмов вследствие воздействия комбинации тестостерона и варденафила может быть перспективным и новым методом лечения [24].

Таким образом, плейотропные эффекты варденафила открывают новые горизонты в лечении не только ЭД, но и вносят значительный вклад в лечение соматических заболеваний. Применение варденафила в терапии кардиоваскулярных заболеваний потенциально безопасно, а продуманный учет лекарственного взаимодействия при сочетанной патологии лишь расширит области ее применения.

Литература

1. Porst H, Scharlip I. History and epidemiology of male sexual dysfunction. *Standart practice in sexual medicine*. Ed. Porst H And Buwal J 2006: 43–8.
2. Corbin JD, Francis SH. Pharmacology of phosphodiesterase-5 inhibitors. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 453–9.
3. Van Ahlen H, Zumbo J, Stauch K, Hanisch JU. The Real-Life Safety and Efficacy of vardenafil (REALISE) study: results in men from Europe and overseas with erectile dysfunction and cardiovascular or metabolic conditions. *J Sex Med* 2010; 7 (9): 3161–9.
4. Reffelmann T, Kloner RA. Sexual function in hypertensive patients receiving treatment. *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2 (4): 447–55.
5. Rosen RC, Jackson G, Kostis JB. Erectile dysfunction and cardiac disease: recommendations of the Second Princeton Conference. *Curr Urol Rep* 2006; 7 (6): 490–6.
6. Guazzi M, Samaja M. The role of PDE5-inhibitors in cardiopulmonary disorders: from basic evidence to clinical development. *Curr Med Chem* 2007; 14 (20): 2181–91.
7. Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Rokkas K, Stefanadis C. Cardiovascular effects of phosphodiesterase type 5 inhibitors. *J Sex Med* 2009; 6 (3): 658–74.
8. Szabó G, Radovits T, Veres G et al. Vardenafil protects against myocardial and endothelial injuries after cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 36 (4): 657–64.
9. Kapur V, Chien CV, Fuess JE, Schwarz ER. The relationship between erectile dysfunction and cardiovascular disease. The role of PDE-5 inhibition in sexual dysfunction and cardiovascular disease. *Rev Cardiovasc Med* 2008; 9 (3): 187–95.
10. Li HJ. Efficacy and safety of vardenafil in the treatment of erectile dysfunction in men with hypertension. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2006; 12 (10): 953–6.
11. Jackson G. Hemodynamic and exercise effects of phosphodiesterase 5 inhibitors. *Am J Cardiol* 2005 26; 96 (12B): 32–36M.
12. Miner MM, Barnes A, Jamming S. Efficacy of phosphodiesterase type 5 inhibitor treatment in men with erectile dysfunction and dyslipidemia: a post hoc analysis of the vardenafil statin study. *J Sex Med* 2010; 7 (5): 1937–47.
13. Vardi M, Nini A. Phosphodiesterase inhibitors for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 24 (1): CD002187.
14. Rubio-Auriales E, Porst H, Eardley I, Goldstein I; Vardenafil-Sildenafil Comparator Study Group. Comparing vardenafil and sildenafil in the treatment of men with erectile dysfunction and risk factors for cardiovascular disease: a randomized, double-blind, pooled crossover study. *J Sex Med* 2006; 3 (6): 1037–4.
15. Schwarz ER, Kapur V, Rodriguez J, Rastogi S et al. The effects of chronic phosphodiesterase-5 inhibitor use on different organ systems. *Int J Impot Res* 2007; 19 (2): 139–48.
16. Aizawa K, Hanaoka T, Kasai H et al. Long-term vardenafil therapy improves hemodynamics in patients with pulmonary hypertension. *Hypertens Res* 2006; 29 (2): 123–8.

17. Deibert P, Schumacher YO, Ruecker G, Opitz OG et al. Effect of vardenafil, an inhibitor of phosphodiesterase-5, on portal haemodynamics in normal and cirrhotic liver – results of a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23 (1): 121–8.
18. Cheon YK, Cho YD, Moon JH et al. Effects of vardenafil, a phosphodiesterase type-5 inhibitor, on sphincter of Oddi motility in patients with suspected biliary sphincter of Oddi dysfunction. *Gastrointest Endosc* 2009; 69 (6): 1111–6.
19. Corona G, Razzoli E, Forti G, Maggi M. The use of phosphodiesterase 5 inhibitors with concomitant medications. *J Endocrinol Invest* 2008; 31 (9): 799–808.
20. Ng CF, Wong A, Cheng CW et al. Effect of vardenafil on blood pressure profile of patients with erectile dysfunction concomitantly treated

- with doxazosin gastrointestinal therapeutic sy1. *Kloner RA. Pharmacology and drug interaction effects of the phosphodiesterase 5 inhibitors: focus on alpha-blocker interactions. Am J Cardiol* 2005; 96 (12B): 42–6M.
22. Shabsigh R. The role of testosterone in the cavernous tissues and its neural supply. *World J Urol* 1997; 15: 21–6.
23. Corona G, Maggi M. The role of testosterone in erectile dysfunction. *Nat Rev Urol* 2010; 7 (1): 46–56.
24. Van der Made F, Bloemers J, Yassem WE et al. The influence of testosterone combined with a PDE5-inhibitor on cognitive, affective, and physiological sexual functioning in women suffering from sexual dysfunction. *J Sex Med* 2009; 6 (3): 777–90.

Применение Эслидина у больных сахарным диабетом типа 2

М.В.Журавлева

ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздравсоцразвития РФ

Резюме. В статье обсуждаются вопросы рациональной фармакотерапии сахарного диабета (СД) типа 2, применение гепатопротекторов в качестве лекарственных препаратов, способных улучшать обменные процессы в печени и снижать риск сердечно-сосудистых и гепатобилиарных осложнений у больных СД типа 2. Отмечены эффективность и достоверный профиль безопасности комбинированного препарата Эслидин® в качестве гепатопротектора.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, дислипотеинемия, неалкогольная жировая болезнь печени, жировой гепатоз, эссенциальные фосфолипиды, Эслидин®.

Use of Eslidin in patients with type 2 diabetes mellitus

M.V.Zhuravleva

Department of Clinical Pharmacology and Internal Propedeutics, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University

Summary. The paper discusses the problems of rational pharmacotherapy for type 2 diabetes mellitus (T2DM), the use of hepatoprotectors as agents that are beneficial for improving hepatic metabolic processes and reducing a risk for cardiovascular and hepatobiliary complications in patients with T2DM. It notes the efficacy and reliable safety profile of the combination drug Eslidin® as a hepatoprotector.

Key words: type 2 diabetes mellitus, dyslipoproteinemia, nonalcoholic fatty liver disease, fatty hepatosis, essential phospholipids, Eslidin®.

Сведения об авторе

Журавлева М.В. – д-р мед. наук, проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М.Сеченова Минздравсоцразвития РФ. E-mail: mvzhuravleva@mail.ru

Сахарный диабет 2-го типа (инсулинонезависимый диабет) – метаболическое заболевание, характеризующееся хронической гипергликемией, которая развивается в результате нарушения секреции инсулина или механизмов его взаимодействия с клетками тканей (ВОЗ, 1999 г.).

Это хроническое заболевание проявляется нарушением углеводного обмена с развитием гипергликемии, а также липидного обмена с развитием атеросклероза. Поскольку основной причиной смерти и инвалидизации пациентов являются осложнения системного атеросклероза, сахарный диабет (СД) типа 2 иногда называют сердечно-сосудистым заболеванием [1, 2].

Распространенность СД имеет четкую тенденцию к увеличению, в первую очередь в возрастных группах старше 40 лет. Каждые 15 лет число пациентов с этим

заболеванием удваивается, что происходит в основном за счет роста количества больных СД типа 2.

В 2000 г. во всем мире насчитывалось более 200 млн больных СД типа 2. Согласно прогнозам ВОЗ, к 2030 г. их число увеличится более чем вдвое и достигнет 438 млн человек [3]. В европейских странах доля больных диабетом превысит 5% населения [4]. Если же к этой картине добавить растущую распространенность ожирения в развитых странах мира, учитывая возрастание достатка в странах, переживающих этап развития экономики (например, Китай, Индия, Россия), то очевидно, что мир стоит перед лицом пандемии диабета, которая имеет далеко идущие последствия как для правительств и систем здравоохранения многих стран, так и для отдельных лиц и общества в целом [5].

Согласно прогнозам ситуация усугубится к 2030 г., когда в Евразии будет проживать более половины общего числа больных СД типа 2 во всем мире [6, 7]. Прогнозируется значительное увеличение взрослой популяции лиц с диабетом и в США – с 17,1 до 30,3 млн человек к 2030 г.

Распространенность метаболического синдрома (МС) достигает 14–24%, а в отдельных странах, таких как США, около 30–35% населения имеют его проявления. Не вызывает сомнения факт, что МС влияет на развитие СД типа 2 и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [8]. До недавнего времени диагностика и лечение МС были прерогативой кардиологов и эндокринологов, однако возрастающий интерес к проблемам МС со стороны различных исследователей расширил понятие этого заболевания и область его изучения.

Одним из ассоциированных с МС заболеваний является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), протекающая в виде стеатоза печени и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

Сегодня известно более 40 различных факторов внутреннего или внешнего характера развития диабета. В одних случаях наблюдается недостаточность функции β -клеток, что ведет к инсулинодефициту; в других ситуациях функция этих клеток сохраняется или даже усиливается, но выделяемый ими инсулин по разным причинам не может эффективно использоваться организмом. Результат одинаков: в крови появляется избыток глюкозы (гипергликемия). Печень в свою очередь теряет способность нормально утилизировать глюкозу и превращать ее в гликоген. Все это усиливает нарушение углеводного обмена, сопровождающегося нарушением других обменных процессов, в том числе и белкового и жирового [9, 10].

Пусковым фактором в развитии этого эндокринного недуга могут стать также физические и психические травмы. К факторам риска относится и прогрессирующий атеросклероз, особенно осложненный гипертонией или ишемической болезнью сердца (ИБС). Большое значение в развитии СД придают избыточной массе тела. При хроническом переизбытке инсулярный аппарат регулярно испытывает перегрузки и в конце концов «устает», что приводит часто к неполноценной его работе. Следует подчеркнуть, что у тучных людей диабет иногда протекает мало- или бессимптомно, но при этом всегда развиваются и прогрессируют те или иные его осложнения.

Острые и хронические панкреатиты также способны привести к развитию СД. При этом воспалительный процесс может захватывать и β -клетки инсулярного аппарата [11, 12].

Диабет типа 2 составляет 85–90% от всех типов СД и наиболее часто развивается у людей старше 40 лет, и, как правило, ассоциирован с ожирением.

У больных с ожирением в течении СД наблюдаются те же стадии в развитии инсулиновой недостаточности, что и у больных с нормальным весом: относительная и абсолютная. Кроме того, при ожирении в период, предшествующий появлению инсулиновой недостаточности, отмечается инсулинорезистентность (ИР), т.е. нечувствительность к инсулину. Это и понятно, если учесть, что у лиц с избыточным весом продукция собственного инсулина, как правило, повышена, что подтверждается специальными лабора-

торными исследованиями (к примеру, анализ на пептид) [13].

У больных СД типа 2 довольно быстро наступает угнетение защитно-приспособительских и компенсаторных возможностей организма. В первую очередь из-за углеводного голодания страдает печень – главная «биохимическая лаборатория» человека. Она перестает фиксировать в своих клетках углеводы, в связи с чем резко обедняется гликогеном – важнейшим источником энергии. Вследствие этого в печень устремляется жир из жировых депо. Кроме того, жир начинает усиленно синтезироваться и за счет углеводов, что в еще большей степени усугубляет тяжесть углеводных нарушений. Извращается и синтез ХС, тесно связанного с обменом жиров, что способствует прогрессирующему развитию атеросклеротических процессов [8].

Возникающая при диабете недостаточная продукция (СД типа 1) или дефект действия инсулина (СД типа 2) приводит к нарушению всех видов обмена веществ, развитию ангиопатии, нейропатии и поражению других органов и систем. Кроме того, активируются пути метаболизма глюкозы, независимые от инсулина: полиоловый, глюконатный и гликопротеиновый. Это является причиной развития нейропатии и поражения сосудов.

Поражение коронарных, церебральных и периферических сосудов представляет собой основу макрососудистых осложнений СД типа 2 и во многом определяет прогноз заболевания.

Атеросклероз коронарных сосудов и как следствие ИБС – ведущая причина высокой смертности больных диабетом. Частота развития ИБС у мужчин, страдающих диабетом, в 2, а у женщин в 3 раза превышает частоту встречаемости ИБС в общей популяции. Установлено, что в возрасте от 30 до 55 лет от ИБС погибают 35% больных диабетом, в то время как в общей популяции ИБС является причиной смерти только у 8% мужчин и 4% женщин этой же возрастной категории. Причина столь высокой встречаемости склероза коронарных сосудов у больных диабетом заключается в том, что помимо обычных факторов риска развития ИБС, общих для всей популяции, при СД имеются дополнительные специфические неблагоприятные атерогенные факторы [1, 2].

Дислипидемия при СД имеет те же признаки, что и при синдромах, протекающих с ИР. Последняя, как и ожирение, особенно верхней половины туловища, являются постоянными компонентами патогенеза СД типа 2. Это сочетается с нарушениями содержания липидов: увеличением количества ЛПОНП и скорости их образования; повышенным содержанием триглицеридов (ТГ) и ЛПОНП-апо В; снижением холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), которые содержат больше ТГ, но меньше, чем в норме, аполипопротеина А-1, что, вероятно, объясняет снижение длительности их жизни (укорочение периода полураспада); гипертриглицеридемией, повышением уровня НЭЖК, увеличением плотных частиц липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) маленького размера, повышением уровня окисленных ЛПНП и снижением ЛПВП [14]. Гиперлипидемия, свойственная большинству больных декомпенсированным диабетом, является ведущим фактором риска диабетических ангиопатий, а также затрудняет стабильную компенсацию диабета. Стойкая

гиперлипидемия, гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия служат ведущими звеньями формирования поражений сердечно-сосудистой и гепатобилиарной систем.

Европейская группа по изучению ИНСД разработала критерии степени компенсации жирового обмена (табл. 1).

Пациентам с СД рекомендуются строгое соблюдение диеты, снижение веса и достижение удовлетворительной компенсации углеводных нарушений. Уровень ОХС крови не должен превышать 6,5 ммоль/л, а ТГ – 2,2 ммоль/л. Если указанных целевых уровней показателей липидного обмена достичь не удастся, рекомендуется прием лекарственных препаратов, нормализующих липидный спектр крови (статины, никотиновая кислота, фибраты, ингибиторы гидроксиметилглютарил коэнзим А-редуктазы – мевакор, правахол и др.).

Пусковым механизмом служит избыточный липогенез, приводящий к «перенасыщению» печеночных клеток липидами. Для мобилизации их из печени необходимо повышенное количество фосфолипидов. В то же время нарушение физико-химического состава желчи, отмечаемое у больных СД, ведет к замедлению печеночно-кишечного кругооборота желчи и создает условия для развития холестатического синдрома, что приводит к более глубоким нарушениям на уровне гепатоцитов, свидетельством которых является измененный фосфолипидный спектр крови. Сопутствующая СД хроническая гипоксия существенно влияет на обмен ФЛ сыворотки и клеток, следствием чего, по-видимому, является изменение антиокислительной активности мембранных фосфолипидов в результате уменьшения количества легкоокисляющейся фракции ФТЭА в лимфоцитах [11, 15].

Фармакотерапия СД типа 2

Основными компонентами лечения СД типа 2 являются диетотерапия, расширение физической активности, сахароснижающая терапия, профилактика и лечение поздних осложнений заболевания. Поскольку большинство пациентов с СД типа 2 страдают ожирением, диета должна быть направлена на снижение веса (гипокалорийная) и профилактику поздних осложнений, в первую очередь макроангиопатии (атеросклероза).

Сегодня в клинической практике применяют пероральные сахароснижающие препараты различных классов: производные сульфонилмочевины, бигуаниды, ингибиторы α -глюкозидаз, прандиальные регуляторы гликемии, тиазолидиндионы, комбинированные препараты.

Патогенетический механизм развития СД и изучение модели контроля гомеостаза глюкозы в организме (рис. 1) являются основой разработки и проведения фармакотерапии СД.

Механизмы действия основных классов лекарственных препаратов различны, но в целом направлены на устранение трех основных метаболических нарушений, приводящих к гипергликемии: нарушение секреции инсулина поджелудочной железой, периферическая ИР, избыточная продукция глюкозы печенью. Дополнительный механизм действия – замедление всасывания глюкозы в тонком кишечнике, за счет чего уменьшается постпрандиальный подъем гликемии [1, 16].

Эслидин®

Эссенциальные фосфолипиды + метионин

Новый гепатопротектор с гиполлипидемическим действием



РУ ЛСР-001048/08

- Нормализует все виды обмена:
 - жировой
 - белковый
 - углеводный
- Восстанавливает целостность клеток печени
- Снижает концентрацию холестерина крови
- Уменьшает отложение в печени нейтрального жира



НИЖФАРМ

Произведено ОАО «Нижфарм», Россия
тел.: +7 (831) 278 80 88 www.stada.ru

Показатели в сыворотке крови (ммоль/л)	Компенсация		
	хорошая	удовлетворительная	плохая
ОХС	<5,2	5,2–6,5	>6,5
ТГ	<1,7	1,7–2,2	>2,2
ЛПВП	>1,1	0,9–1,1	<0,9



Поскольку изменения образа жизни не позволяют осуществлять метаболический контроль в течение длительного времени, на первом этапе одномоментно следует назначать метформин, практически на этапе установления диагноза. Метформин рекомендуется и на начальных этапах фармакологического лечения при отсутствии специальных противопоказаний, в связи с его влиянием на уровень гликемии, отсутствием прибавки веса и/или гипогликемии, обычно при низком уровне побочных эффектов, хорошей переносимостью и относительно низкой стоимостью.

Оправданным считается применение комбинированной терапии на ранних и последующих этапах заболевания. Следует отметить, что наиболее предпочтительны комбинации пероральных сахароснижающих препаратов, воздействующих на оба патофизиологических дефекта СД типа 2 (например, метформин в сочетании с сульфонилмочевиной, сульфонилмочевина в комбинации с эксенатидом). Наиболее эффективной комбинацией является инсулин в сочетании с метформином.

Фосфолипиды при СД

Согласно данным ВОЗ за последние 20 лет во всем мире наметилась отчетливая тенденция к росту числа заболеваний печени, обуславливающих высокую смертность населения. Сегодня в мире число больных с различной гепатобилиарной патологией превышает 2 млрд человек.

Резкому увеличению числа больных с хроническими заболеваниями печени способствовали как увеличение уровня заболеваемости вирусными и токсическими (алкогольными и медикаментозными) гепатитами и существенный рост числа больных с ожирением и СД – основными причинами развития НАЖБП.

У больных СД, осложненным жировой дистрофией печени, выявляют более тяжелые метаболические на-

рушения, чем у больных СД с неповрежденной печенью. Жировая дистрофия печени у диабетиков не сопровождается болевым синдромом, диспептические признаки умеренно выражены и неспецифичны.

Печень выполняет важнейшую роль в обмене углеводов и липидов в организме. Вся глюкоза, поступившая в организм (через слизистую оболочку рта и кишечника) и прошедшая реабсорбцию в почечных канальцах, через систему портальных вен поступает в печень [17]. Активная печеночного фермента глюкокиназы, который обеспечивает фосфорилирование глюкозы и ее поступление в цитозоль, не уменьшается по мере накопления продукта этой реакции – способность печени к захвату глюкозы из крови практически неограничена [15]. Под влиянием инсулина в печени происходит полимеризация глюкозы с образованием гликогена, который является основной формой депонирования углеводов в организме человека [7, 18, 19]. Любая ситуация с выраженным дефицитом глюкозы в периферических тканях (голодание, дефицит инсулина у больных диабетом) вызывает выброс контринсулярных гормонов и мобилизацию гликогена печени; образовавшаяся при этом глюкоза быстро поступает в кровь, следовательно, уровень глюкозы в крови во многом зависит от функционального состояния печени, состоятельности печеночного депо глюкозы [6, 20].

Основные компоненты гепатоцеллюлярных липидов представлены ТГ, субстратами для синтеза которых являются жирные кислоты и глицерофосфат. Накопление жиров в печени может быть следствием избыточного поступления свободных жирных кислот (СЖК) в печень или усиленного их синтеза самой печенью из ацетилкоэнзима А, особенно при избытке последнего. Источниками глицерофосфата в гепатоците служат глицерин, образующийся при гидролизе липидов и глюкоза, которая в ходе гликолиза превращается в фосфатидную кислоту, запускающую реакции синтеза ТГ. Таким образом, продукция ТГ в гепатоците прямо зависит от содержания в нем жирных кислот, ацетилкоэнзима А и глюкозы [14]. Если образование ТГ превалирует над синтезом липопротеинов и секрецией последних из гепатоцита в виде ЛПОНП, происходит накопление жира в гепатоците, что ведет к усилению процессов свободнорадикального окисления липидов с накоплением продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и развитием некрозов печеночных клеток [9, 21].

Актуальность применения гепатопротекторов у больных СД связана не только с этиопатогенезом основного заболевания, но и с наличием коморбидной патологии, различных симптомо- и синдромокомплексов, требующих медикаментозной коррекции. Гепатотоксические эффекты часто встречаются у лиц, длительно принимающих лекарственные препараты, неблагоприятно воздействующие на печень. Действие гепатопротекторов направлено на восстановление гомеостаза в печени, повышение ее устой-

чивости к действию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности и стимуляцию в печени процессов регенерации.

Аминокислоты и их производные

К аминокислотам или их производным относят метионин и адеметионин. Эти соединения играют важнейшую роль в биохимических реакциях трансметилирования, транссульфатирования и аминопропилирования, участвуют в биосинтезе фосфолипидов – служат источником эндогенных субстратов для фосфолипидов, глутатиона, таурина и других биологически активных соединений. Адеметионин играет ключевую роль в метаболизме ксенобиотиков, что объясняет его клиническую эффективность как средства сопровождения при использовании потенциально гепатотоксических препаратов. Применение метионина и адеметионина усиливает элиминацию свободных радикалов и других токсических метаболитов из гепатоцитов, стимулирует процессы регенерации. Несомненным преимуществом является наличие отчетливого гепатопротекторного действия практически при любой патологии печени, в том числе при высоких показателях цитолиза и синдроме холестаза.

Эссенциальные фосфолипиды

Препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ), восстанавливают структуру и функции клеточных мембран, обеспечивают торможение процесса деструкции клеток, поэтому их использование при заболеваниях печени патогенетически обосновано. Гепатопротективное действие достигается путем непосредственного встраивания молекул ЭФЛ в фосфолипидный бислой мембран поврежденных гепатоцитов, что приводит к восстановлению его барьерной функции.

К концу 2001 г. было выполнено 106 экспериментов с 30 различными типами моделей на 7 различных видах животных. Такими моделями были главным образом химическая и лекарственная интоксикация, например хроническая интоксикация тетрагидридом углерода, постоянное применение этанола или органических растворителей, а также парацетамола, тетрациклина и индометацина. Микроскопические признаки показали уменьшение или отсутствие жировой дистрофии клеток печени либо уменьшение или отсутствие некроза гепатоцитов. Были выявлены довольно значимые улучшения биохимических показателей: влияние на окисление липидов, активность трансаминаз, на метаболизм гепатоцита, холинэстеразу и сывороточные липиды. Было отмечено усиление регенерации клеток печени и уменьшение образования соединительной ткани, что особенно важно для клинициста.

В отличие от других гепатопротекторов в отношении эффективности ЭФЛ имеется достаточная доказательная база. Так, к концу 2001 г. были опубликованы результаты 186 клинических испытаний с участием 11 206 больных. Среди этих испытаний были выполнены 18 двойных слепых исследований; 132 исследования, проведенные с целью оценки 3 групп критериев (субъективные, клинические и биохимические); 42 исследования, дополнительно оценивавших гистологические признаки; 4 исследования, в которых были использованы дополнительно ко всем перечисленным выше критериям электронно-мик-

роскопические признаки. 15 исследований были выполнены на новорожденных и детях. Доза препарата ЭФЛ в день для перорального приема составляла 525–2700 мг со степенью очистки фосфатидилхолина 72–76% и 2700–6000 мг со степенью очистки фосфатидилхолина 92–96%. Продолжительность лечения – от нескольких недель при внутривенном введении до 5 лет при пероральном приеме. Основными показаниями к лечению ЭФЛ были острый вирусный, хронический гепатит, жировая дистрофия печени, токсическое повреждение и цирроз печени.

Исследования последних лет продемонстрировали положительный эффект ЭФЛ, направленный на коррекцию жирового обмена и окисления ЛПНП. Так, в клинических исследованиях получены положительные результаты использования ЭФЛ для уменьшения уровня гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии у больных СД [5]. Обнадеживающие результаты были получены при применении ЭФЛ у больных с ИБС на фоне инсулинозависимого СД, а также у пациентов с ИБС при некорректируемой диете [7].

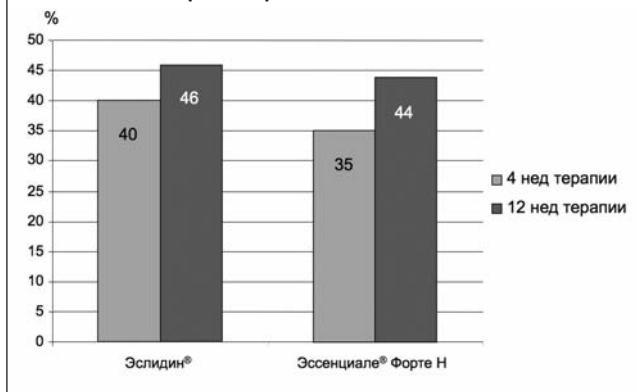
Препараты ЭФЛ обладают способностью конкурентно замещать эндогенный фосфатидилхолин клеточных мембран. Помимо мембраностабилизирующего эффекта препараты ЭФЛ повышают энзиматическую активность и текучесть биологических мембран, что приводит к нормализации их проницаемости и улучшению обменных процессов.

Нормализующее влияние ЭФЛ на состав клеточных мембран проявляется снижением вязкости мембран, улучшением функции рецепторов, в том числе инсулиновых; увеличением активности липопротеинлипазы, повышающей внутрисосудистое расщепление хиломикрон и ЛПОНП, и, наконец, увеличением активности лецитин-холестеринацилтрансферазы, участвующей в эстерификации ХС в составе ЛПВП.

Необходимым участником метаболизма холина и ЭФЛ является метионин – классический донатор подвижных метильных групп. С увеличением содержания холина возрастают синтез эндогенных фосфолипидов и уменьшение отложения в печени нейтрального жира. Недостаточность холина и метионина ведет к развитию жирового перерождения печени у экспериментальных животных. Метионин участвует в обмене серосодержащих аминокислот, в синтезе эпинефрина, креатинина и других биологически активных соединений, преобразует действие гормонов, витаминов (В₁₂, аскорбиновой, фолиевой кислот), ферментов, белков, участвует в реакциях метилирования, дезаминирования, декарбоксилирования [19]. Метионин и ФЛ, будучи источниками эндо- и экзогенных фосфолипидов, усиливают действие друг друга, а следовательно, улучшают функциональное состояние клеток печени и оказывают гепатопротекторный эффект. Кроме того, метионин-зависимое метилирование ФЛ усиливает поляризацию мембран, вызывает непрерывный переход ФЛ с внутренней части бислоя мембран на внешний, что увеличивает текучесть мембран гепатоцитов – ключевой фактор регуляции образования желчи. Анализ литературных источников позволяет сделать важный в практическом плане вывод: одновременно с ФЛ необходимо назначать коферменты (витамины), участники перечисленных выше реакций [22].

Таким лекарственным средством является Эслидин®. Этот комбинированный препарат содержит в своем

Рис. 2. Оценка динамики нормализации АлАТ на фоне лечения гепатопротекторами.



составе в качестве активных компонентов эссенциальные фосфолипиды (липоид ППЛ-400, в пересчете на 100% содержание полиненасыщенных фосфолипидов из соевого лецитина – фракция PPL) 300 мг и метионин 100 мг. Эслидин® разрешен к медицинскому применению в Российской Федерации с 2008 г. в качестве гепатопротекторного средства. Препарат обладает многофункциональной активностью, благодаря которой применяется в гепатологии при жировой дистрофии печени различной этиологии; гепатите и циррозе печени; токсическом поражении печени алкогольной, наркотической и лекарственной этиологии; вторичных нарушениях функции гепатоцитов.

Проведенное клиническое исследование по изучению сравнения эффективности и переносимости Эслидина® и Эссенциале® Форте Н при 12-недельном применении у больных НАСГ показало, что применение Эслидина® в терапии НАСГ вызывает клинико-лабораторное улучшение, включая снижение уровня трансаминаз (рис. 2), уменьшение размеров печени при гепатомегалии, снижение частоты выявления болевого и астенического синдромов, а также улучшение качества жизни пациентов, сопоставимые с препаратом сравнения [18].

На фоне терапии Эслидином® положительные результаты терапии были зафиксированы у 92,5% пациентов, что, несомненно, является выраженным фармакодинамическим эффектом. В группе сравнения положительный эффект отмечен у 67,5% пациентов.

Важным положительным моментом исследования можно считать отсутствие влияния исследуемого препарата Эслидин® на электролитный состав крови.

Отсутствие значимых нежелательных явлений, аллергических реакций и статистически достоверных изменений клинических параметров крови и мочи у пациентов обеих групп за время наблюдения свидетельствует о хорошей переносимости и безопасности исследуемого препарата.

В последние годы врачи общей практики отмечают значительное увеличение гепатотоксического действия лекарственных средств различных фармакологических групп (салицилаты, антибиотики, диуретики, антиаритмические, противотуберкулезные и др.). При этом защитное действие Эслидина® обусловлено в том числе процессами метилирования токсичных промежуточных продуктов на уровне II фазы детоксикации ксенобиотиков, а также предупреждением снижения уровня внутриклеточного глутатиона и повышением концентрации тиолов в реакциях транссульфурирования. Это способствует пред-

отвращению накопления токсичных метаболитов, что особенно важно при лекарственных поражениях печени.

Заключение

Современная сахароснижающая терапия не позволяет достигнуть полной нормализации всех видов обмена веществ у большинства больных СД. Это диктует необходимость комплексной терапии, включающей средства, способствующие более полной и стойкой нормализации не только углеводного, но и всех других видов обмена. Жировая дистрофия печени требует адекватной коррекции, поэтому целесообразно дополнительно включать антиоксиданты и гепатопротекторы в состав комплексной терапии СД типа 2. Таким образом, применение Эслидина® в качестве гепатопротектора при СД вполне обоснованно с точки зрения механизмов патогенеза данной патологии. Важным фактором является отсутствие выраженной токсичности у препаратов этой группы и небольшое число побочных эффектов даже при грубом поражении паренхимы печени.

Препарат снижает клинико-биохимическую активность заболевания, улучшает качество жизни пациентов, характеризуется хорошей переносимостью и безопасностью.

В заключение необходимо отметить, что современный комплексный препарат Эслидин® гепатопротекторного действия способен усиливать детоксицирующие эффекты, положительно влиять на ведущие метаболические процессы в организме, способствуя уменьшению воспалительного процесса, замедлению развития фиброза и формирования цирроза печени, улучшению прогноза больных СД типа 2, улучшению качества жизни пациентов.

Литература

1. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Красильникова Е.И. Использование эссенциальных фосфолипидов в лечении больных ишемической болезнью сердца и инсулиннезависимым сахарным диабетом. *Кардиология*. 1998; 1: 25–27.
2. Abittan Ch, Lieber CS. Alcohol liver disease. *Clin Perspect Gastroenterol* 1999; 257–63.
3. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047–53.
4. Shwartz B. Cost-effectiveness of citagliptin-based treatment regimens in European patients with type 2 diabetes and haemoglobin A_{1c} above target on metformin monotherapy. *Diabetes Obesity and metabolism* 2008; 10 (Suppl. 1): 43–55.
5. Ушкалова Е.А. Место эссенциальных фосфолипидов в современной медицине. *Фарматека*. 2003; 10 (73): 10–5.
6. Буеверов А.О. Место гепатопротекторов в лечении заболеваний печени. *Рус. мед. журн.* 2001; 3 (1).
7. Шульпекова Ю.О. Эссенциальные фосфолипиды в лечении заболеваний печени. *РМЖ*. 2003; 11 (5).
8. Туркина Т.И., Марченко Л.Ф., Сапелькина Л.В. Эссенциальные фосфолипиды в комплексном лечении детей, больных сахарным диабетом 1-го типа. *Мед. научн. и уч.-метод. журн.* 2002; 9: 82–7.
9. Гуревич К.Г. Какие фосфолипиды «эссенциальнее»? *Клинич. фармакол.* 2004; 1: 1–5.
10. Rivera-Penera T, Gugig R, Davis J et al. Outcome of acetaminophen overdose in pediatric patients and factors contributing to hepatotoxicity. *J Pediatr* 1997; 130: 300–4.
11. Гундерманн К., Кундилович М. Применение «эссенциальных» фосфолипидов при сахарном диабете. *Обзор международных результатов*. *Пробл. эндокринолог.* 1994; 40 (3): 59–62.
12. Niederau C, Strohmeyer G, Heinges T et al. Polyunsaturated phosphatidylcholine and interferon alpha for treatment of chronic hepatitis B and C: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepato-Gastroenterology* 1998; 45: 97–804.

13. Lieber CS, Robin SL, Li J et al. Phosphatidylethanolamine protects against fibrosis and cirrhosis in the baboon. *Gastroenterology* 1994; 106: 152–9.
14. Резникова М.М. Лечение эритродермий. *РМЖ*. 1998; 6 (6).
15. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук.: Пер. с англ. Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухоморова. М.: ГЭОТАР Медиа, 1999.
16. Klimov AN, Konstantinov VO, Lipovetsky BM et al. «Essential» phospholipids versus nicotinic acid in the treatment of patients with type IIb hyperlipoproteinemia and ischemic heart disease. *Cardio-vasc Drugs Ther* 1995; 9: 779–84.
17. Lata J, Dastyk M Jr, Senkyrik M et al. Protective effect of essential phospholipids on liver injury due to total parenteral nutrition. *Vnitř Lek* 2001; 47: 599–603.

18. Журавлева М.В. Эслидин – новое средство в терапии диффузных заболеваний печени. *Cons. Med.* 2009; (8).
19. Скотков С.А. Фосфолипиды и их значение в организме человека. *Фарматека*. 2001; 7: 26–30.
20. Henry JA, Moloney C, Rivas C, Goldin RD. Increase in alcohol related deaths: is hepatitis C a factor? *Clin Pathol* 2002; 55: 704–7.
21. Ernst E. Serious adverse effects of unconventional therapies for children and adolescents: a systematic review of recent evidence. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 72–80.
22. Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Caravati EM et al. 1998 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 1999; 17: 435–87.

Питание, атерогенные гиперлипидемии и статины

М.Г. Бубнова

ФГУ ГНИЦ профилактической медицины Минздрава России, Москва

Резюме. В статье рассматриваются вопросы диетических подходов к коррекции атерогенных нарушений липидного спектра крови. Обозначены цели антиатеросклеротического питания и его основные антиатерогенные составляющие. Показана важность модификации жирового состава потребляемой пищи для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. В статье рассматриваются тактика назначения статинов и подходы к правильному выбору их адекватных доз (на примере аторвастатина) в первичной и вторичной профилактике ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: питание, гиперлипидемия, ишемическая болезнь сердца, аторвастатин.

Diet, atherogenic hyperlipidemia and statins

M.G. Bubnova

State Research Center for Preventive Medicine. State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Summary. The article deals with the dietary approaches to correcting the atherogenic lipid profile. The purpose of an antiatherosclerotic diet and its main antiatherogenic components are designated. The importance of modifying the fat composition of food consumed to prevent cardiovascular disease is demonstrated. The article discusses the tactics of statins use and approaches to the proper selection of its appropriate doses (for example, atorvastatin) in both primary and secondary prevention of coronary heart disease.

Key words: diet, hyperlipidemia, coronary heart disease, atorvastatin.

Сведения об авторе

Бубнова Марина Геннадьевна – д-р мед. наук, проф., руководитель отд. реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии, руководитель лаб. профилактики атеросклероза и тромбоза ФГУ ГНИЦ ПМ. E-mail: mbubnova@gnicpm.ru

В большинстве развитых стран мира сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смерти людей старше 40 лет. В России вклад ССЗ в общую смертность составляет около 55% [1], при этом стандартизованные показатели смертности от ССЗ у россиян в 3–4 раза выше, чем у жителей стран Западной Европы [2]. В структуре смертности от ССЗ лидируют заболевания, обусловленные атеросклерозом: ишемическая (коронарная) болезнь сердца (ИБС/КБС) и мозговой инсульта, поэтому при разработке профилактических программ, основанных на концепции факторов риска (ФР), приоритетны именно эти патологии.

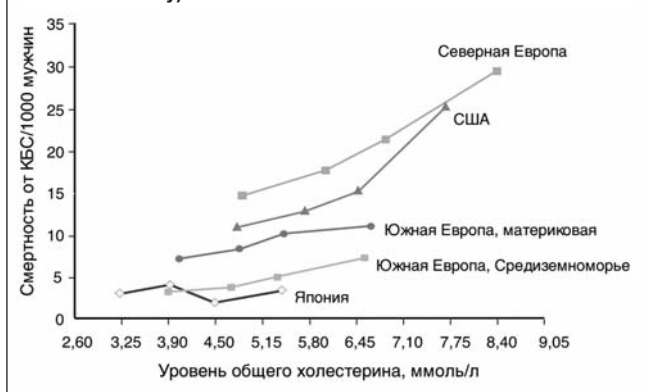
Важной составляющей профилактических программ является изменение образа жизни, в первую очередь оздоровление питания, повышение физиче-

ской активности (ФА) и отказ от курения. Характер питания влияет на развитие КБС, преимущественно усугубляя выраженность таких мощных ФР, как гиперлипидемия (ГЛП), дислипидемия (ДЛП), артериальная гипертензия (АГ), ожирение и сахарный диабет (СД).

В 2010 г. Американская Ассоциация Сердца (ААС) опубликовала новую стратегию дальнейшего улучшения здоровья населения и снижения заболеваемости до 2020 г. [3]. В ней впервые введено понятие «идеальное кардиоваскулярное (сердечно-сосудистое) здоровье», которое определяется как:

1) наличие идеального поведения здоровья, т.е. одновременное присутствие четырех благоприятных факторов, связанных с образом жизни, – некурение в течение последнего года, индекс массы тела

Смертность от КБС в разных регионах мира за 25 лет в зависимости от уровня ХС у населения (исследование Seven Countries Study).



(ИМТ) менее 25 кг/м², ФА на целевых уровнях и рациональное питание в соответствии с современными рекомендациями;

- 2) наличие идеальных факторов здоровья, т.е. одновременное присутствие трех факторов – уровень общего холестерина (ОХС) без лечения <5,2 ммоль/л, артериальное давление (АД) <120/<80 мм рт. ст. без лечения, отсутствие СД и уровень глюкозы натощак <5,5 ммоль/л;
- 3) отсутствие клинических ССЗ, включая ИБС, инсульт, сердечную недостаточность и т.п.

Человек среднего возраста с идеальным кардиоваскулярным здоровьем имеет большую вероятность дольше прожить без ССЗ и низкий риск развития некардиальной патологии, включая рак, СД, хронические заболевания легких и почек. Данные Фрамингемского исследования показали, что у мужчин и женщин в возрасте 50 лет с оптимальными уровнями четырех ФР (без лечения уровни ОХС <4,6 ммоль/л и АД <120/<80 мм рт. ст., некурящие и без СД) вероятность развития заболеваний, связанных с атеросклерозом, составляла 5%, тогда как у других с 2 и более неблагоприятными ФР этот риск был значительно выше (50% для женщин и 69% для мужчин) [3].

АСС констатирует, что в США процент людей с идеальным кардиоваскулярным здоровьем (оптимальными уровнями семи факторов здоровья без лечения) очень низок: не курили никогда или не курят в течение последнего года 73% американцев, имеют ИМТ <25 кг/м² 33%, уровень ОХС в крови <5,2 ммоль/л – 45%, АД <120/<80 мм рт. ст. – 42%, концентрацию глюкозы в крови <5,5 ммоль/л – 58% [3]. В России ситуация с контролем кардиоваскулярных ФР более драматична и как следствие высоки показатели смертности от ССЗ и продолжительность жизни людей ниже. В США с 2004 по 2008 г. удалось сократить смертность от ИБС на 30,7%, увеличить количество лиц с контролируемым АД на 29,4%, снизить распространенность курения на 15,8% и уменьшить число людей с высоким уровнем ОХС на 24,5% [3]. Это во многом связывают с широко проводимой в США на уровне всей нации кампанией по оздоровлению образа жизни, в том числе питания.

Развитие у человека гиперхолестеринемии (ГХС) и ДЛП, выявляемых в крови натощак или постпрандиально (после еды), в значительной степени зависит от особенностей его питания. Потребление населением продуктов, богатых ХС и насыщенными жирами, напрямую связано с высоким риском развития

атеросклероза и повышенной смертностью от ССЗ (ИБС) [4, 5].

Исследование в семи странах (Seven Countries Study), продолжавшееся 25 лет, доказало данное положение и также установило, что повышение уровня общего ХС в сыворотке крови на 0,5 ммоль/л увеличивает риск смерти от ИБС на 17% [5]. При этом было определено, что самые высокие показатели смертности зарегистрированы в странах, где у населения в крови определен наиболее высокий уровень ОХС (см. рисунок). В пищевом рационе населения этих стран преобладало избыточное потребление насыщенных жиров и ХС. Самая низкая смертность была в Японии, где население питается преимущественно растительной пищей и в крови обследуемых определялся пониженный уровень ОХС. Вполне благоприятные показатели смертности оказались в странах Средиземноморья, население которых употребляет больше рыбы, морских продуктов и оливкового масла.

Одной из причин самой низкой летальности в мире от ССЗ у жителей Японии и Франции считают именно повышенное потребление с пищей полиненасыщенного жира в виде α-линоленовой жирной кислоты (ЖК).

Анализ характера питания москвичей

У москвичей на начало 1990-х годов в суточном рационе преобладали жиры (около 40% от общей калорийности пищевого рациона). При этом доля насыщенных жиров в пище на 2/3 превышала рекомендуемую норму их потребления, а поступление пищевого ХС было в 1,8 раза выше [6]. За последнее десятилетие ситуация практически не изменилась. Питание россиян остается калорийным, богатым жиром (более 30% от общей калорийности рациона), особенно насыщенным с низким содержанием фруктов и овощей.

В ГНИЦ ПМ проводилось исследование по оценке статуса питания 117 мужчин–жителей Москвы в возрасте 30–65 лет посредством краткого частотного опросника для врачей клинической практики [7].

Оказалось, что лица, потребляющие повышенное количество животных (насыщенных) жиров, реже включали в свой пищевой рацион зерновые продукты и овощи ($r=-0,66, p<0,001$). При возрастании же частоты потребления зерновых продуктов и овощей увеличивалось потребление растительных масел и рыбы ($r=0,64, p<0,001$). В питании лиц, чаще употребляющих алкоголь, преобладали продукты с высоким содержанием насыщенного жира ($r=0,50, p<0,05$), но реже зерновые продукты и овощи ($r=-0,38, p<0,05$), а также растительные масла и рыба ($r=-0,56, p<0,05$). Повышенное потребление зерновых продуктов и овощей сочеталось с высоким уровнем ФА ($r=0,47, p<0,05$) мужчин (физические нагрузки не менее 30 мин 3 и более раз в неделю).

Установлено, что частое потребление москвичами продуктов, богатых насыщенными жирами, ведет к выраженным атеросклеротическим поражениям коронарных артерий (КА) по данным коронароангиографии ($r=0,59, p=0,008$ с индексом стеноз в КА и $r=0,42, p=0,023$ с количеством пораженных КА). В то же время преобладание в пищевом рационе пациентов растительных масел и рыбы связано с меньшей степенью поражения КА ($r=-0,44, p=0,045$ с индексом стеноз в КА).

Таким образом, анализ питания москвичей показал, что состав пищевого рациона напрямую связан с изменениями показателей, вовлекаемых в атеротромбогенез: преобладание в питании зерновых продуктов, овощей, растительных масел и рыбы вызывает позитивные антиатерогенные и антикоагуляционные сдвиги в крови, и, напротив, повышенное потребление с пищей ХС и животных жиров негативно влияет на системы липидного транспорта и гемостаза.

Очевидно, что коррекцию нерационального питания населения и переход к сбалансированному по составу жиров, углеводов и белка пищевому рациону следует рассматривать как один из реальных путей профилактики ССЗ, обусловленных атеросклерозом. Однако сегодня следует констатировать, что внедрение в России рационального питания и диетических рекомендаций с целью снижения уровня ХС в крови – серьезная трудноразрешимая социально-экономическая проблема.

Антиатеросклеротическое питание

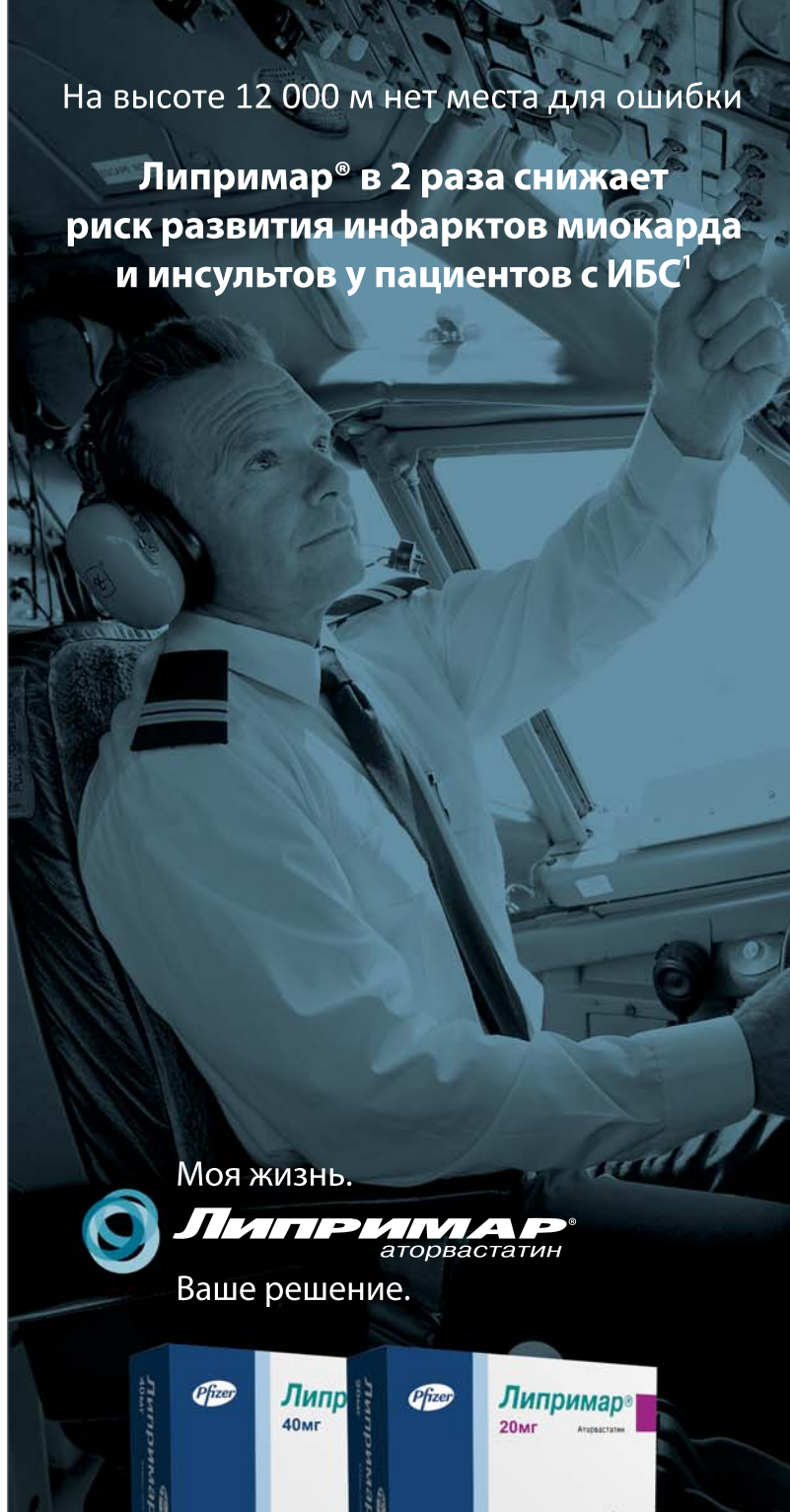
Цель антиатеросклеротического питания – снижение уровня ОХС в крови за счет атерогенного ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) при сохранении физиологической полноценности пищевого рациона, сбалансированности питания и его адекватной калорийности для уменьшения риска развития КБС и других заболеваний, обусловленных атеросклерозом.

Основопологающими элементами антиатеросклеротического питания являются:

- разнообразие пищевого рациона пациента, необходимого для обеспечения потребностей организма в энергии, сохранения здоровья и состоящего из пищевых продуктов всех групп – фруктов и овощей, обезжиренных и маложирных молочных продуктов, хлеба и хлебобулочных изделий из цельного зерна, макаронных изделий из твердых сортов пшеницы, бобовых, тощего мяса, птицы без кожи, морской рыбы;
- ограничение потребления продуктов с высоким содержанием жира, особенно насыщенного, и ХС;
- увеличение потребления продуктов, выводящих насыщенные жиры и ХС из организма, а именно свежих овощей и фруктов, бобовых, богатых растворимыми пищевыми волокнами, пектиновыми веществами и станолами;
- употребление пищи, содержащей мало простых (рафинированных) углеводов (для профилактики ожирения и СД);
- ограничение потребления соли (до 5 г/сут) и увеличение продуктов, богатых калием (томаты, киви, мясо, бобовые, овес и т.д.), магнием (зерновые, бобовые, морковь, красный перец, морская капуста), что поможет контролировать уровни АД;
- ориентация пациента на изменение характера питания в течение длительного времени;
- изменение пищевых привычек пациента и его обучение методам самоконтроля за питанием и просвещение по вопросам здорового питания;
- желательное сочетание диеты с систематическими физическими нагрузками умеренной интенсивности или бытового характера (АСС рекомендует 150 мин еженедельно ФА умеренной интенсивности или 75 мин в неделю от умеренной до повышенной ФА).

На высоте 12 000 м нет места для ошибки

Липримар® в 2 раза снижает риск развития инфарктов миокарда и инсультов у пациентов с ИБС¹



Моя жизнь.



ЛИПРИМАР®
аторвастатин

Ваше решение.



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛИПРИМАР®

Аторвастатин – селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, синтетическое гиполипидемическое средство. Показания к применению: первичная гиперхолестеринемия (гетерозиготная семейная и несемейная гиперхолестеринемия (IIa тип по Фредериксону); комбинированная (смешанная) гиперлипидемия (IIa и IIb типы по Фредериксону); дисбеталипопротеинемия (III тип по Фредериксону) (в качестве дополнения к диете); семейная эндогенная гипертриглицеридемия (IV тип по Фредериксону), резистентная к диете; гомозиготная семейная гиперхолестеринемия при недостаточной эффективности диеты и других нефармакологических методов лечения. **Первичная профилактика** сердечно-сосудистых осложнений у пациентов без клинических признаков ИБС, но имеющих несколько факторов риска ее развития – возраст старше 55 лет, никотиновая зависимость, артериальная гипертензия, сахарный диабет, низкие концентрации ХС-ЛПНП в плазме крови, генетическая предрасположенность, в т. ч. на фоне дислипидемии; **Вторичная профилактика** сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения суммарного показателя смертности, инфаркта миокарда, инсульта, повторной госпитализации по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; активное заболевание печени или повышение активности «печеночных» трансаминаз (АСТ и АЛТ) в плазме крови неясного генеза более, чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; возраст до 18 лет. С осторожностью применяют у пациентов, злоупотребляющих алкоголем; у пациентов, имеющих в анамнезе заболевание печени. При беременности и в период лактации Липримар® противопоказан. **Способ применения и дозы:** внутрь, в любое время суток, независимо от приема пищи. Доза препарата варьируется от 10 мг до 80 мг 1 раз в сутки и титруется с учетом исходного содержания ХС-ЛПНП, целей терапии и индивидуального эффекта на проводимую терапию. Максимальная суточная доза – 80 мг. Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия – стартовая доза – 10 мг 1 раз в сутки; гомозиготная семейная гиперхолестеринемия – стартовая доза – 80 мг 1 раз в сутки. У пациентов с недостаточностью функции почек дозу необходимо снижать и постоянно контролировать АСТ и АЛТ; у пациентов с недостаточностью функции почек и у пожилых пациентов коррекции дозы не требуется. **Побочное действие:** Липримар® обычно хорошо переносится; побочные реакции, как правило, легкие и преходящие: бессонница, головная боль, астенический синдром, тошнота, боль в животе, диспепсия, запор, метеоризм; крапивница, кожный зуд; миалгия; миопатия; пациентам необходимо предупредить о том, что им следует немедленно обратиться к врачу при появлении необъяснимых болей или мышечной слабости, особенно если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой. **Форма выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг. По 14, 30 и 100 таблеток в картонной упаковке. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту. Одобрено Росздравнадзором 02.06.2009, Рег. удостовер. П № 014014/01. Для получения полной информации о назначении обращайтесь, пожалуйста, в Московское представительство корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» (США).

1. Coronary Heart Disease Prevention: The Greek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE). Curr Med Res Opin 2002; 18:220-228.
Липримар® – зарегистрированная марка корпорации "Пфайзер Эйч Си Пи Корпорейшн".

Представительство корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» (США)
Россия, 109147, Москва, ул. Таганская д. 17-23, тел. (495) 258-55-35, факс (495) 258-55-38.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Полезность диетических вмешательств в первичной профилактике ССЗ подтверждена проведенными рандомизированными исследованиями, в том числе и результатами 5-летнего исследования The Oslo Study, включающего 1232 мужчин с высоким риском развития ИБС при нормальном уровне АД [8]. Оказалось, что уменьшение общей калорийности суточного пищевого рациона до 2000 ккал, потребления жиров практически в 2 раза (с 44,1 до 27,9%, $p < 0,01$), преимущественно насыщенных (с 18,2 до 8,2%, $p < 0,01$), а также количества пищевого ХС (с 527 до 289 мг/сут, $p < 0,01$) сопровождалось снижением суммарного риска сердечно-сосудистых событий – внезапной смерти, фатального и нефатального инфаркта миокарда (ИМ) на 42% ($p = 0,038$).

Полезность антиатеросклеротического питания у больных после перенесенного ИМ показана в исследовании The Lyon Diet Heart Study [9]. Основой диеты было рапсовое масло, обогащенное α -линолевой ЖК. Больные получали средиземноморскую диету: потребляли больше хлеба, красных плодов, зелени, рыбы и фруктов, меньше мяса, добавляли в салаты оливковое масло и принимали красное вино вместе с пищей. За 5 лет такого питания отмечено снижение смертности от КБС на 81,4% ($p < 0,02$), общей смертности – на 60% ($p < 0,02$). В настоящее время средиземноморский тип питания признан оптимальным для профилактики атеросклеротических заболеваний [10].

Холестерин

ХС – структурный элемент всех клеточных мембран органов и тканей человека, предшественник синтеза желчных кислот и стероидных гормонов. ХС в достаточном количестве образуется в организме взрослого человека. При повышенном потреблении ХС с пищей активность клеточных рецепторов к ЛПНП подавляется, что замедляет удаление из кровотока атерогенных ЛПНП – основных транспортеров ХС в периферические ткани, в том числе в стенки артерий. В результате уровни ОХС и ХС ЛПНП в сыворотке крови повышаются: в среднем каждые 100 мг пищевого ХС увеличивают его концентрацию в крови на 10 мг/дл (0,26 ммоль/л) [11].

ХС содержится в продуктах животного происхождения, но особенно его много в жирных сортах мяса, молочных продуктах, меньше в морепродуктах. Из последних особенно богаты ХС печень рыбы, например консервированной трески, креветки и кальмары (соответственно количество ХС в 100 г готового продукта 746, 166 и 95 мг). Содержание ХС в различных продуктах питания представлено в табл. 1.

Рекомендуется снижать потребление пищевого ХС насколько это возможно [12]. Диета, направленная на снижение атерогенных показателей системы липопротеидов, должна содержать ограниченное количество не только ХС (<300 мг/день), но и насыщенных ЖК и транс-изомеров.

Основные типы пищевого жира

Проведенные исследования констатировали, что для риска развития КБС/ИБС важное значение имеет именно тип потребляемого жира, чем его общее количество в пищевом рационе [13]. Замена насыщенного жира на ненасыщенный оказалась более эффективной в снижении риска ИБС, чем простое уменьшение количества потребляемого жира. В ис-

следовании Nurses` Health Study показано, что чем выше величина отношения полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) к длинноцепочечным насыщенным жирным кислотам (НЖК), тем ниже риск развития ИБС: при соотношении ПНЖК/НЖК 0,23 относительный риск развития ИБС 0,23, соответственно при 0,49 – 0,68, а при 0,60 – 0,58, [14].

Насыщенные жирные кислоты

Жиры играют важную роль в энергетическом обеспечении организма человека (1 г жира дает 9 ккал энергии, тогда как 1 г углеводов и белка – 4 ккал), способствуют всасыванию жирорастворимых витаминов и являются источником незаменимых (эссенциальных) жирных кислот (ЖК), необходимых для построения мембран клеток и синтеза биологически активных веществ. В состав жиров входят ЖК, различающиеся по количеству двойных связей, т.е. атомам углерода, ненасыщенных водородом: НЖК, мононенасыщенные ЖК (МНЖК) и ПНЖК. НЖК придают жиру твердую консистенцию, а МНЖК и ПНЖК – более мягкую, вплоть до жидкой [15].

НЖК различаются по влиянию на уровни ОХС и ХС ЛПНП. Эти атерогенные липидные показатели особенно повышаются при избыточном потреблении НЖК, содержащих 12–16 атомов углерода. Существенный гиперхолестеринемический эффект оказывают избыточное потребление с пищей (более 10% общей калорийности) лауриновой (С 12:0), миристиновой (С 14:0) и пальмитиновой (С 16:0) кислот. По данным метаанализа 60 контролируемых исследований лауриновая кислота, являющаяся основным компонентом тропических масел (кокосового и масла пальмовых семян), вызывает более заметное повышение уровней общего ХС и ХС ЛПНП в крови (соответственно на 0,052 и 0,069 ммоль/л на каждый 1% лауриновой кислоты от общего количества энергии), чем другие НЖК [16]. Из-за такого выраженного атерогенного действия потребление лауриновой кислоты с пищей целесообразно резко ограничить.

Миристиновая (С 14:0) и пальмитиновая кислоты (С 16:0) входят в состав жиров животного и растительного происхождения: кокосового, пальмового и пальмоядрового масел. Они повышают уровни ОХС и ХС ЛПНП в крови в меньшей степени, чем лауриновая кислота. Относящаяся к НЖК стеариновая кислота (С 18:0) практически не оказывает влияния на концентрацию ОХС в крови. Более того, замена в рационе пальмитиновой кислоты на стеариновую может даже привести к некоторому снижению уровня ХС ЛПНП в сыворотке крови. В то же время отмечено, что под влиянием стеариновой кислоты может происходить некоторое снижение уровня антиатерогенного холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и повышение концентрации липопротеина (α) [13]. Согласно формуле A.Keys ограничение потребления НЖК в 2 раза эффективнее снижает концентрацию ОХС в крови, чем только повышение потребления ПНЖК [17]. В ряде международных рекомендаций указывается желательное потребление жира в количестве около 30% калорийности пищи, но из них не более одной трети приходится на насыщенные жиры [10].

Повышение уровня ОХС и ХС ЛПНП в крови при потреблении пищи, богатой НЖК, связывают с подавлением активности печеночных рецепторов к

Таблица 1. Содержание ХС и различных жирных кислот в 100 г готового продукта и их энергетическая ценность

Название продукта	Жирные кислоты, г			ХС, мг	Энергетическая ценность, ккал
	Насыщенные	Мононенасыщенные	Полиненасыщенные		
Жиры					
Масло сливочное	50	27	1	190	748
Говяжий жир	51	41	3	110	897
Свиной жир	40	46	1	100	897
Бараний жир	51	40	4	100	897
Растительные масла					
Подсолнечное	11	24	60	0	899
Кукурузное	13	24	58	0	899
Оливковое	16	67	12	0	898
Мясные продукты					
Говядина без жира	7	7	1	94	267
Свинина без жира	4	6	1	89	227
Баранина без жира	10	9	2	98	282
Утка	16	22	2	91	480
Колбаса сырокопченая	15	19	4	112	464
Колбаса вареная нежирная	7	9	2	60	226
Колбаса вареная жирная, сосиски	10	13	3	60	304
Курица без кожи					
мясо белое	1	1	1	79	155
мясо темное	2	2	2	89	170
Рыба					
Морская жирная (скумбрия, сардины, сельдь, семга, палтус)	3	6	4	88	228
Морская нежирная (треска, хек, минтай)	0,5	0,3	1	65	106
Рыба речная	1,1	2,3	1,4	67	150
Молочные продукты					
Молоко, кефир 3% жирности	2	1	0,1	14	59
Творог 18% жирности	11	6	0,7	57	229
Обезжиренный творог	0,3	0,1	–	9	89
Мороженое сливочное	6	3	0,4	35	184
Сыр 30% жирности	19	9	0,8	91	368

ЛПНП. В последние годы участие пищевых НЖК в атерогенезе также объясняют вовлеченностью в этот процесс ремнантов хиломикрон (ХМ), транспортирующих в кровотоки пищевые жиры.

Постприандиальная ГЛП

У каждого человека после еды пищевые жиры – триглицериды (ТГ) в верхнем отделе тонкого кишечника подвергаются эмульгированию и гидролизу посредством липаз до неэстерифицированных ЖК и моноглицеридов, абсорбируемых энтероцитами. В энтероцитах происходит ресинтез ТГ и образование ХМ, способных доставлять в клетки артериальной стенки около 25% всего транспортируемого ХС. Метаболизм ХМ и их ремнантов в постприандиальный период, т.е. в период, следующий за приемом пищи, имеет большое значение в доставке компонентов пищевого жира к периферическим тканям и может существенно влиять на концентрацию и состав других липопротеидов.

Нарушение постприандиального метаболизма ремнантов ХМ проявляется развитием атерогенной постприандиальной ГЛП, которая различается по выраженности и продолжительности. Доказано, что развитие постприандиальной (пищевой) ГЛП вно-

силь свой вклад в развитие атеросклероза и ассоциировано с прогрессированием КБС [18–21]. В течение суток большую часть времени человек находится именно в состоянии ГЛП после приема пищи, иными словами, человек есть постприандиальный субъект.

Результаты исследований, проведенных в ГНИЦ ПМ, позволили сформировать понятие синдрома нарушенной толерантности к пищевым жирам, который ассоциируется с развитием атерогенной постприандиальной ГЛП и характеризует низкую усвояемость пищевого жира у конкретного человека. [22]. В качестве теста для определения толерантности липид-транспортной системы к пищевым жирам использовали стандартную пищевую жировую нагрузку. О низкой толерантности липид-транспортной системы к пищевым жирам свидетельствует развитие следующих изменений в системе липидного транспорта после жировой нагрузки: отсутствие благоприятного снижения уровня ОХС и ХС ЛПНП или даже их повышение к 6-му часу; сохранение высокой концентрации ТГ вплоть до 6 ч; снижение концентрации ХС ЛПВП и аполипопротеин (апо) АI через 3 и 6 ч; повышение уровня апо В и величины отношения апо В/апо АI к 3 и 6-му часам.

Оказалось, что утилизация пищевого жира организмом человека генетически детерминирована фенотипом апо Е [23]. Так, у лиц с фенотипом апо Е₄ является более высокий уровень постпрандиальной липемии, что согласуется с более активной абсорбцией жировых компонентов пищи в кишечнике при этом фенотипе Е₄ по сравнению с фенотипами апо Е₃ и Е₂. Можно полагать, что лица, имеющие фенотип апо Е 4/3 (апо Е₄), предрасположены к развитию синдрома нарушенной толерантности к пищевым жирам и высокочувствительны к атерогенному действию пищевых липидов.

Результаты проведенного исследования показали, что развитие синдрома нарушенной толерантности к пищевым жирам ассоциируется с гормональными нарушениями (повышение концентрации инсулина и кортизола на фоне снижения уровня тестостерона и соматотропного гормона), протромбогенными эффектами (повышение активности VII фактора коагуляции, концентрации фибриногена, протромбина и ингибитора тканевого активатора плазминогена типа 1, увеличение агрегационной активности тромбоцитов на фоне снижения фибринолитической активности крови и уровня антипротромбина-III) и сосудистыми изменениями – развитие вазоконстрикции в ответ на пробу с реактивной гиперемией (манжеточную пробу) и дисфункцией эндотелия.

Ограничением потребления ХС в питании удается снизить уровень ОХС в плазме крови на 10–15%. Сокращение потребления общего жира (с 40 до 30% общей калорийности рациона) или насыщенных жиров (до 7–10% общей калорийности питания) дает дополнительное снижение уровня ОХС в крови еще на 15–20%.

Трансизомеры

За последнее десятилетие возросло потребление гидрогенизированных растительных масел (трансизомеры), получаемых в процессе производства твердых маргаринов, которые очень удобны для приготовления замороженных полуфабрикатов и кондитерских изделий. Уровень трансизомеров в твердых маргаринах может достигать 60%. Кроме маргаринов важным источником трансизомеров является жареная пища (fast food).

По своей химической структуре трансизомеры ЖК – это трансформы МНЖК, ведущие себя в обмене липопротеидов как атерогенные НЖК. Доказано, что их повышение потребления (более 1%) увеличивает риск развития и прогрессирования КБС за счет негативных сдвигов в системе липидного транспорта: значительного повышения уровней атерогенных липидов и липопротеидов (ОХС, ХС ЛПНП, ТГ и ЛП-а) при снижении уровня ХС ЛПВП [13, 24]. Трансизомеры ЖК могут негативно влиять на метаболизм эссенциальных ЖК и простагландины, содействуя тромбогенезу и развитию инсулинорезистентности.

Сливочное масло, являющееся излюбленным жиром современного населения, богато и ХС, и насыщенными жирами. Но даже по совету врача людям с высоким риском атеросклеротических заболеваний часто трудно заменить его жидкими растительными жирами. Тогда на помощь приходят маргарины. Так, употребление (в ограниченном количестве, намазывая на хлеб не более 5 г) «мягких» маргаринов, выпускаемых в тубиках (маргарин-спред) и пластмассовых

коробочках, с низким содержанием насыщенного жира и трансизомеров ЖК (менее 1%), оказывает положительный эффект на липидный спектр крови и может снижать риск ССЗ, обусловленный атеросклерозом [25]. В то же время следует быть внимательными, поскольку некоторые маргарины, иногда называемые мягкими маслами и изготовленные с использованием технологии гидрогенизации ненасыщенных ЖК, могут содержать свыше 10% трансизомеров ЖК и не полезны в употреблении.

Ненасыщенные ЖК

Ненасыщенные ЖК, содержащиеся в растительных маслах, относят к антиатеросклеротическим факторам питания. ω -6 ПНЖК линолевая (С 18:2) входит в состав подсолнечного, кукурузного, хлопкового масел. Минимальная суточная потребность человека в линолевой кислоте составляет 2–6 г, что эквивалентно 10–15 г подсолнечного масла (2–3 чайные ложки). Оптимальным считается потребление линолевой кислоты 6% общей калорийности питания. Показано, что в странах с низким потреблением линолевой кислоты (<4% общей калорийности питания) и низким ее содержанием в организме риск развития КБС повышен [14].

Наиболее важный представитель семейства ω -3 ПНЖК – α -линоленовая (С 18:3), источником которой являются льняное, рапсовое и соевого масла, а также хлеб из муки грубого помола (с кусочками зерна). Линолевая и α -линоленовая ПНЖК не синтезируются в организме человека и поэтому незаменимы для его роста, развития и сохранения сердечно-сосудистого здоровья.

ω -3 ПНЖК эйкозапентаеновая (С 20:5) и докозагексаеновая (С 22:6) входят в состав рыбьего жира. Они не являются для человека незаменимыми и могут синтезироваться в организме из α -линоленовой кислоты, которой для этих целей требуется от 5 до 10%. Особенно богата эйкозапентаеновой и докозагексаеновой ПНЖК морская и океаническая рыба (скумбрия, сардины, тунец лосось, макрель, сельдь, палтус и т.д.). ПНЖК существенно снижают концентрацию ТГ (в меньшей степени ОХС), уровни АД и склонность к тромбообразованию, улучшают функцию эндотелия, что сопряжено с уменьшением риска развития жизнеопасных аритмий (фибрилляции желудочков сердца), КБС, внезапной и коронарной смерти [26].

Вероятность появления КБС снижается на 11% при потреблении рыбы 1–3 раза в месяц, на 15% при потреблении рыбы 1 раз в неделю и на 38% при потреблении рыбы 5 и более раз в неделю. Исследование в 7 странах показало, что у мужчин, употреблявших 30 г рыбы ежедневно, риск смерти от ИБС был на 50% ниже, чем у мужчин, редко включавших ее в свой рацион питания [5].

Исследование GISSI Prevenzione Trial продемонстрировало впечатляющий эффект применения ω -3 ПНЖК из рыбьего жира для больных с недавно перенесенным ИМ [27]. Больные (n=2835) принимали 1 г/день ω -3 ПНЖК в течение 12 мес. Общая смертность к концу года снизилась на 28% ($p=0,027$), риск внезапной смерти – на 47% ($p=0,0136$), смертность от КБС – на 28% ($p=0,081$) в сравнении с контрольной группой без вмешательства в диету.

В питание необходимо также вводить оливковое масло, содержащее в достаточном количестве анти-

Таблица 2. Дозозависимые эффекты аторвастатина у пациентов с первичной ГЛП IIa и IIb типов

Доза	Изменение уровня от исходного				
	ОХС	ХС ЛПНП	ТГ	Апо В	ХС ЛПВП
Плацебо	4	4	10	3	-3
10 мг	-29	-39	-19	-32	6
20 мг	-33	-43	-26	-35	9
40 мг	-37	-50	-29	-42	6
80 мг	-45	-60	-37	-50	5

атерогенную МНЖК – олеиновую кислоту [28]. Данная МНЖК снижает уровни ХС и ТГ крови, а также может повышать концентрацию ХС ЛПВП. Много олеиновой кислоты в оливковом (77%) и рапсовом (58%) маслах. Растительные масла не содержат ХС, но являются высококалорийными, поскольку это 100% жир, а значит их потребление в большом количестве (более 10% калорийности пищевого рациона) может увеличивать массу тела. В связи с этим в порцию салата желателно добавлять не более 1 чайной ложки масла.

Изменение жирового состава питания с заменой НЖК и трансформ ЖК на МНЖК и ПНЖК способствует снижению уровня в крови ОХС и ХС ЛПНП до 5–10%. Это не так мало, поскольку при снижении уровня ОХС в крови до 10%, можно ожидать уменьшения смертности от КБС на 38%.

Диета и начало терапии статинами

Диету антиатерогенного характера в первичной профилактике КБС следует обязательно рекомендовать лицам с различными нарушениями липидного спектра крови (ГЛП, ДЛП), а также пациентам с умеренным и высоким риском развития ССЗ [29, 30]. При этом чем выраженнее ГЛП, тем строже должна быть рекомендуемая диета. Для выявления скрытых (латентных) нарушений в системе липидного транспорта пациентам следует выполнять тест с пищевой стандартной жировой нагрузкой [31].

Повторно уровни липидов и липопротеидов крови желателно определять через 1 и 3 мес после модификации питания. При отсутствии гипохолестеринемического эффекта диеты или снижения величины сердечно-сосудистого риска (с высокого до умеренного или низкого) следует перейти к липидкорректирующей терапии и назначить препараты первого выбора – статины. Пациентам с общим риском смертности от ССЗ по системе SCORE выше 10% за 10 лет чаще требуется терапия статинами.

Пациентов, достигших целевого уровня ОХС (или ХС ЛПНП) на диете, целесообразно в дальнейшем консультировать по вопросам питания: первый год – 4 раза, а второй год – 2 раза. Уровень в крови ОХС и ХС ЛПНП им необходимо определять перед каждым посещением врача с целью последующего обсуждения возможных изменений в липидном спектре крови.

Правильности питания пациента следует уделять пристальное внимание. Более того, антиатеросклеротическое питание показано и практически здоровым лицам во избежание появления у них коронарных ФР и поддержания идеального кардиоваскулярного здоровья.

Назначение статина в первичной и вторичной профилактике КБС – не повод к нарушению диетических рекомендаций или отказа от них. Пациентам

с атеросклерозом разной локализации и его клиническими проявлениями (ИБС, цереброваскулярная болезнь, перемежающаяся хромота и т.д.) рекомендуется назначать статины уже в момент постановки диагноза (на 1-м визите к врачу) одновременно с более выраженной модификацией питания – большим ограничением потребления продуктов, богатых ХС, НЖК и трансизомерами ЖК. У пациентов с ССЗ антиатерогенное питание должно быть обязательным компонентом всех терапевтических мероприятий и соблюдаться пациентом на протяжении всей жизни.

Аторвастатин и выбор доз

Сегодня одним из самых мощных синтетических ингибиторов активности ключевого фермента биосинтеза ХС 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА)-редуктазы является аторвастатин – кислота, действующая как активный препарат [32]. Аторвастатин имеет низкую абсорбцию (в пределах 30%), но из-за высокой степени связывания с белками (>98%) время достижения его максимальной концентрации в крови (t_{max}) короткое (через 1–2 ч). Прием пищи не влияет на гиполитидемическую активность аторвастатина, и его можно принимать в любое время дня [33]. Препарат растворяется в жире и активно метаболизируется. Его ингибирующий эффект в отношении ГМГ-КоА-редуктазы на 70% обусловлен активными метаболитами. В отличие от других статинов у аторвастатина наибольший (14 ч) период полувыведения, а у его метаболитов 20–30 ч. Аторвастатин и его метаболиты преимущественно выводятся печенью (98%). Поскольку заболевания почек не оказывают влияния на концентрацию аторвастатина в плазме, то у больных с нарушением их функции изменения дозы препарата не требуется. Как и другие липофильные статины аторвастатин биотрансформируется в печени под действием изофермента цитохрома P450 – CYP 3A4. Отличительным свойством аторвастатина является отсутствие его взаимодействия с циметидином и варфарином.

Аторвастатин эффективен при первичной ГХС, включая гомозиготную и гетерозиготную форму семейной ГХС, комбинированной ГЛП (по Фредриксону IIa и IIb типы), ГЛП IV типа, первичной дисбеталипопротеидемии (по Фредриксону III тип ГЛП). Применение аторвастатина в широком диапазоне доз (от 10 до 80 мг) позволяет добиться стабильной коррекции ГЛП и ДЛП с достижением целевых уровней липидов крови, в первую очередь ХС ЛПНП, у большинства больных (табл. 2) [34]. Оригинальный аторвастатин имеет внушительную базу клинических доказательств, включающую в себя рандомизированные плацебо-контролируемые и сравнительные исследования, в том числе по так называемой «агрессивной терапии».

Таблица 3. Дозы статинов, назначаемые больным стабильной ИБС в реальной клинической практике (российские программы)

Статины	АТР-Survey-Russia (n=1653), 2001 г.	ПЕРСПЕКТИВА (n=2768), 2010 г.
Ловастатин	21,1 мг	18,6 мг
Симвастатин	14,7 мг	18,5 мг
Аторвастатин	–	14,2 мг

Таблица 4. Стартовые дозы оригинального аторвастатина, апробированные в многоцентровых клинических исследованиях, и цели ХС ЛПНП

Состояния	Стартовая доза аторвастатина	Цель уровня ХС ЛПНП	Основания для выбора дозы (исследования/рекомендации)
<i>Первичная профилактика (отсутствие ИБС)</i>			
АГ без ИБС с умеренным ССР ¹ по системе SCORE 1–4% Без ИБС с высоким ССР>5% Без ИБС, но с одним выраженным фактором риска	10 мг (титрование дозы, если требует уровень ХС ЛПНП)	<3,0 ммоль/л	ASCOT-LLA [38]
		<2,5 ммоль/л	Рекомендации ЕОК ²
<i>Вторичная профилактика</i>			
Острый коронарный синдром (нестабильная стенокардия, ИМ)	80 мг	<2,0 ммоль/л, возможно <1,8 ммоль/л	MIRACL [39] PROVE-IT TIMI 22 [40]
После эндоваскулярного вмешательства и реконструктивных операций на сердце	80 мг	<2,0 ммоль/л, возможно <1,8 ммоль/л	AVERT [41] рекомендации ЕОК/EACTS, 2010 [42]
Стабильная ИБС	А. стартовая доза должна снижать ХС ЛПНП на 50%, т.е. 40 мг Б. при хорошей переносимости и недостижении цели ХС ЛПНП увеличить дозу до 80 мг	<2,0 ммоль/л	ALLIANCE [43]
		<2,0 ммоль/л	TNT [44] IDEAL [45]
Неосложненные формы ИБС с низким уровнем ХС ЛПНП<2,0 ммоль/л	20 мг	возможно до 1,1 ммоль/л	GREACE [46]
Подготовка к эндоваскулярному вмешательству	80 мг за 12 ч и 40 мг за 2 ч до вмешательства	<2,0 ммоль/л	ARMYDA-ACS [47] ARMYDA-RECAPTURE [48]
После ТИА ³ и ишемического мозгового инсульта (и при ИБС, и без ИБС)	80 мг	<2,0 ммоль/л, возможно <1,8 ммоль/л	SPARCL рекомендации AAC, 2008
После ТИА ³ и ишемического мозгового инсульта (и при ИБС, и без ИБС)	80 мг	<2,0 ммоль/л, возможно <1,8 ммоль/л	SPARCL рекомендации AAC, 2008

Примечание. ¹ССР – сердечно-сосудистый риск; ²ЕОК – европейское общество кардиологов; ³ТИА – транзиторная ишемическая атака.

Главный вопрос, который требует немедленного ответа: как правильно выбрать дозу статина для конкретного пациента? Данные ряда российских программ, выполняемых в реальной клинической практике, указывают на назначение, например, пациентам с ИБС неадекватных доз статинов в течение 10-летнего периода (табл. 3) [35, 36]. И как следствие высокие средние уровни атерогенных липидов и липопротеидов: в исследовании ПЕРСПЕКТИВА ОХС – 5,6 ммоль/л, ХС ЛПНП – 3,6 ммоль/л и ТГ – 1,74 ммоль/л. Количество пациентов с ИБС, достигающих целевых уровней липидов на терапии «неработающими» дозами статинов, оказывается ничтожно малым: уровень ОХС<4,5 ммоль/л определялся у 17,2% пациентов, ХС ЛПНП<2,5 ммоль/л – у 21,5% пациентов и ХС ЛПНП<1,8 ммоль/л – только у 3,9% пациентов.

Согласно современным рекомендациям стартовую дозу статина следует подбирать не только в зависимости от исходного уровня ХС ЛПНП и ответа пациента на проводимую терапию, но и (главное!) с учетом величины сердечно-сосудистого риска (ССР), диагноза и цели лечения. Возможность дифференцированного подхода к выбору доз аторвастатина, апробированных в крупных рандомизированных исследованиях и назначаемых пациентам с учетом нозологии, представлена в табл. 4.

Заключение

В настоящее время имеется потенциальная возможность коррекции нарушений в системе транспорта липидов, определяемых натошак и в посттранспортируемый период путем модификации питания –

ограничения потребления продуктов, богатых ХС, изменения жирового состава пищи и добавления в пищевую рацион ряда компонентов, обладающих антиатерогенным действием.

Антиатеросклеротическое питание – важный фундамент первичной и вторичной профилактики ССЗ, обусловленных атеросклерозом. Диетические вмешательства в комплексе со статинами, назначаемыми сегодня с учетом диагноза пациента и его сердечно-сосудистого риска, позволяют достичь существенно-терапевтического эффекта и вполне реальны для нашего населения.

Литература

- Оганов Р.Г. Факторы риска и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. *Качество Жизни. Медицина.* 2003; 2: 10–15.
- Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. *Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических инфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваск. тер. и профилактика.* 2002; 3: 4–8.
- Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D et al. *Defining and Setting National Goals for Cardiovascular Health Promotion and Disease Reduction. The American Heart Association's Strategic Impact Goal Through 2020 and Beyond.* *Circulation* 2010; 121: 586–613.
- McGee DL, Read DM, Yano K et al. *Ten-year incidence of coronary heart in the Honolulu Heart Program: relationship to nutrient intake.* *Am J Epidemiol* 1984; 119: 667–76.
- Keys A, Menotti A, Karvonen MJ et al. *The diet and 15 years death rate in the serum countris study.* *Am J Epidemiol* 1986; 124: 903–15.
- VII всероссийский конгресс «Здоровое питание населения России». 2003. АК Батуринов. *Материалы конгресса.*
- Киселева Н.Г., Перова Н.В., Олферьев А.М., Митяев А.А. и др. *Оценка «пищевого риска» дислипидемий с помощью опросника, адаптированного для врачебной практики.* *Кардиология.* 1998; 10: 91–5.

8. Hjermann I, Byre KV, Holme I, Leren P. Effect of diet and smoking intervention on the incidents of coronary heart disease. Report from the Oslo Study Group of a randomized trial in healthy men. *Lancet* 1981; 12: 1303–10.
9. Longenil de M, Renand S, Mamelle N et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of CHD. *Lancet* 1994; 343: 1454–9.
10. Coronary heart disease: reducing the risk. The scientific background for primary and secondary prevention of coronary heart disease. A worldwide view prepared by International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease in cooperation with the International Atherosclerosis Society. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1998; 8: 205–72.
11. Grundy SM. Dietary treatment of hyperlipidemia. I Hypercholesterolemia and atherosclerosis. Pathogenesis and prevention edited by D. Steinberg, J.M. Olefsky. New York. Churchill Livingstone 1987: 169–93.
12. Kris-Etherton PM et al. Summary of the scientific conference on dietary fatty acids and cardiovascular health: conference summary from the nutrition committee of the American Heart Association. *Circulation* 2001, 103: 1034–9.
13. Hu FB, Manson JA, Willett WC. Types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a critical review. *Am J Clin Nutr* 2001; 20 (1): 5–19.
14. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JA et al. Dietary saturated fat and their food sourced in relation to the risk of coronary heart disease in women. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 1001–8.
15. Nestel P. Saturated and trans fatty acids and coronary heart disease. *Eur Heart J* 1999; 1 (Suppl. S): S19–S23.
16. Mensink, Zock et al. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1146–55.
17. Keys A, Anderson JT, Grande F. Serum cholesterol response to changes in the diet. IV Particular saturated fatty acids in the diet. *Metabolism* 1965; 14: 776–87.
18. Mamo JCL, Yu KCW, Elsegood CL et al. Is atherosclerosis exclusively a post-prandial phenomenon? *Clin Exp Pharmacop Physiol* 1997; 24: 288–93.
19. Karpe F, Steiner G, Uffelman K et al. Postprandial lipoproteins and progression of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1994; 106: 83–97.
20. Patsch JR, Miesenbock G, Hopferwieser T et al. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease: studies in the post-prandial state. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 1336–45.
21. Stampfer MJ, Krauss RM, Blanche PJ et al. A Prospective Study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1996; 276: 882–8.
22. Бубнова МГ, Оганов РГ. Нарушенная толерантность к пищевым жирам и ее значение в атеротромбогенезе. *Тер. арх.* 2004; 1: 73–8.
23. Perova NV, Metelskaya VA, Bubnova MG et al. Association of apo E polymorphism with nutritional and drug-induced changes in lipoproteins. *Eur J Lab Med* 1997; 5: 1–5.
24. Katan MB. Trans fatty acids and plasma lipoproteins. *Nutrition Reviews* 2000, 58: 188–91.
25. Oomen CM, Ocke MC et al. Association between trans fatty acid intake and 10-year risk of coronary heart disease in the Zutphen Elderly Study: a prospective population-based study. *Lancet* 2001; 357: 746–51.
26. Din JN et al. Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease – fishing for natural treatment. *BMJ* 2004; 328: 30–5.
27. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lancet* 1999; 354: 447–55.
28. Kris-Etherton PM. Monounsaturated fatty acids and risk of coronary heart disease. *Circulation* 1999; 100: 1253–8.
29. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; 24 (17): 1601–10.
30. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Implications of recent clinical trial for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227–39.
31. Бубнова МГ, Перова НВ, Аронов ДМ. Синдром нарушенной толерантности к атерогенным пищевым жирам: клинико-биохимические проявления, метод выявления. *Медицинская технология.* 2010. Разрешение ФС № 2010/073 от 16 марта 2010 г.
32. Chin-Dusting J PF, Shaw JA. Lipids and atherosclerosis: clinical management of hypercholesterolaemia. *Exp Opin Pharmacother* 2001; 2: 419–30.
33. Naoumova R, Dunn S, Rallidis L et al. Prolonged inhibition of cholesterol synthesis explains the efficacy of atorvastatin. *J Lipid Res* 1997; 38: 1496–500.
34. Jones P, Kafonek S, Laurora I et al. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The Curves study). *Am J Cardiol* 1998; 81: 582–7.
35. Eastaugh JL, Calvert MJ, Freemantle N. Highlighting the need for better patient care in stable angina: results of the international Angina Treatment Patterns (ATP) Survey in 7074 patients. *Family Practice* 2005; 22: 43–50.
36. Бубнова МГ, Аронов ДМ, Оганов РГ, Рудоманов ОГ и др. (от имени исследователей). Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной практике. Российское исследование ПЕРСПЕКТИВА (ч. I). *Кардиоваск. тер. и профилактика.* 2010; 6: 47–56.
37. Sever P, Dahlöf B, Poulter N et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 363: 1149–58.
38. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711–8.
39. Cannon CP et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–504.
40. Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ et al. for Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 70–6.
41. Wijns W, Kolb P, Danchin N et al. Guidelines on myocardial revascularization. ESC/EACTS Guidelines. *Eur Heart J* 2010; 31: 2501–55.
42. Koren NJ. Statin use in a «real-world» clinical setting: aggressive lipid lowering compared with usual care in the Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events (ALLANCE) trial. *Am J Medicine* 2005; 118 (12A): 165–215.
43. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352 (14): 1425–35.
44. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP et al. High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction. The IDEAL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2005; 294: 2437–45.
45. Athyros VG et al. Effect of atorvastatin on high density lipoprotein cholesterol and its relationship with coronary events: a subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary heart-disease Evaluation (GREACE) Study. *Curr Med Res Opin* 2004; 20 (5) 627–37.
46. Patti G, Pasceri V, Colonna G et al. Atorvastatin Pretreatment Improves Outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention. Results of the ARMYDA-ACS Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1272–8.
47. Sciascio GD, Patti G, Pasceri V. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: Results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for reduction of myocardial damage during angioplasty) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 558–65.
48. Amarenco P et al. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL). *N Engl J Med* 2006; 355: 549–59.

Корректоры метаболизма – важное дополнение в профилактике послеоперационных нехирургических осложнений у больных отделений общей и сосудистой хирургии

А.Л.Вёрткин, Н.О.Ховасова, Т.Г.Литвин

Кафедра клинической фармакологии, фармакотерапии и скорой медицинской помощи МГМСУ

Резюме

В настоящее время существенно возросло количество хирургических больных с тяжелыми коморбидными заболеваниями. Доля пациентов этой категории составляет сегодня от 30 до 50% численности больных в отделениях хирургии. В связи с этим уменьшается оперативная активность, увеличиваются число осложнений и срок госпитализации в хирургическом стационаре. Оценке риска возможных осложнений, не связанных с оперативным лечением, и возможной их профилактике посвящена данная статья.

Ключевые слова: коморбидность, оперативный стресс, индекс коморбидности, риски тромботических послеоперационных осложнений, риски сердечно-сосудистых послеоперационных осложнений, корректоры метаболизма, милдронат.

Metabolic modifiers are an important adjunct to the prevention of postoperative nonsurgical complications in general and vascular surgery unit patients

A.L.Vertkin, N.O.Khovasova, T.G.Litvin

Department of Clinical Pharmacology, Pharmacotherapy, and Emergency Medical Care, Moscow State University of Medicine and Dentistry

Summary. There has been currently a substantial increase in the number of surgical patients with severe comorbidity. The proportion of patients of this category is 30 to 50% of the surgery unit patients. This reduces surgical activity and increases the number of complications and the length of surgical hospital stay. This paper deals with the assessment of a risk for possible complications unassociated with surgical treatment and with their possible prevention.

Key words: comorbidity, surgical stress, comorbidity index, risks for postoperative thrombotic events, metabolic modifiers, mildronate.

Сведения об авторах

Вёрткин Аркадий Львович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи

Ховасова Наталья Олеговна – аспирант, ассистент каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи

Литвин Татьяна Геннадьевна – аспирант, ассистент каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи

Контактная информация: kafedrakf@mail.ru

В городах численностью более 100 тыс. человек сегодня проживает более 66% населения России. Это городское население быстро стареет, что приводит к увеличению нагрузки на всю систему оказания медицинской помощи (Росстат, 2008). Демографические сдвиги в сторону увеличения населения пожилого и старческого возраста отразились на возрастном составе пациентов, в том числе и хирургического профиля (Б.С.Брискин, А.А.Подколзин, 2006). При этом существенно возросло количество хирургических больных с тяжелыми коморбидными и заболеваниями внутренних органов, а также пациентов с обострением терапевтических заболеваний, требующих дифференциального диагноза с острой хирургической патологией. Доля пациентов этой ка-

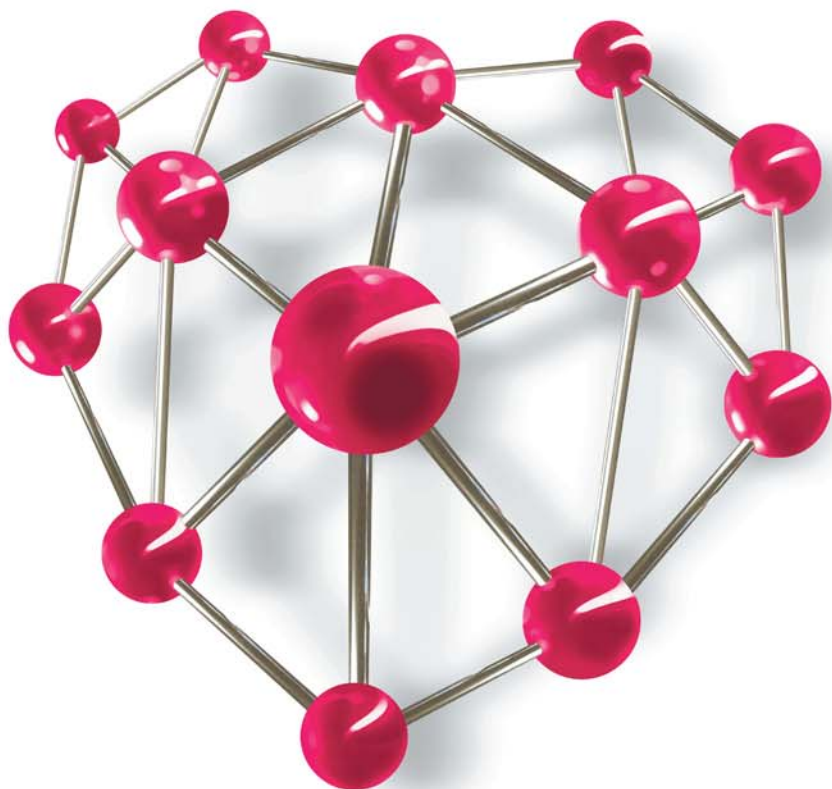
тегории составляет сегодня от 30 до 50% численности больных в отделениях хирургии (О.В.Зайратьянц, 2008; А.Л.Верткин, 2008).

Термин «коморбидность» (от лат. со – вместе, morbus – болезнь) используется для описания двух и более патологических синдромов или заболеваний у одного пациента, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени (M.Akker, 1996).

Коморбидная отягощенность пациентов увеличивает затраты на диагностику и лечение заболеваний, повышает время пребывания в стационаре, является самой частой причиной непрофильной госпитализации больных, утяжеляет течение болезни, снижает оперативную активность в хирургических отделе-

МИЛДРОНАТ®

Антиишемическое средство,
корректирующее метаболизм



Сердце
под защитой

- Выраженная противоишемическая и антиангинальная активность¹
- Доказанная эффективность и безопасность²
- Достоверное снижение количества приступов стенокардии и потребности в нитратах³
- Повышение физической и умственной работоспособности

1 Марцевич, С. Ю., Н. П. Кутишенко, et al. (2005). «ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ МИЛДРОНАТОМ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИАНГИНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ». Кардиоваскулярная терапия и профилактика 4 (4 (приложение)): 205-206.

2 Сергиенко, И. В., В. В. Кухарчук, et al. (2007). «Оценка влияния комбинированной терапии милдронатом на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца». Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 3: 10-14.

3 Шабалин, А. В., Ю. И. Рагино, et al. (2006). «Влияние цитопротекции на окислительные процессы и эндотелиальную функцию у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца». Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 3: 32-36.



Эксклюзивный дистрибутор

ОАО "Фармстандарт"

Россия, г. Долгопрудный, Лихачевский пр-д, д.56

Тел./факс: +7 (495) 970-00-30/32

П №016028/01

П №016028/02

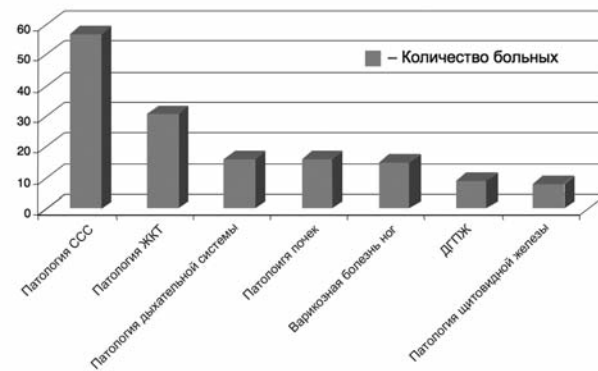
ЛС-001115

Grindex

Рис. 1. Хирургическая заболеваемость, ставшая причиной госпитализации.



Рис. 2. Коморбидная патология у хирургических больных.



ниях, способствует полиорганной недостаточности и риску послеоперационных осложнений. Коморбидность оказывает влияние на прогноз для жизни и увеличивает вероятность летального исхода (B.Keller, 1994; N.Oldridge, 2004).

У пациентов пожилого возраста коморбидная отягощенность является основной причиной развития смертельных осложнений, важнейшими из которых являются пневмония, декомпенсация сердечно-сосудистой патологии, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК) из острых эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Ежегодно число госпитализированных больных в хирургический стационар возрастает. Летальность по основным хирургическим нозологиям несколько снижается, что, безусловно, связано с современными возможностями диагностики и лечения, внедрением малоинвазивных оперативных вмешательств, а от сопутствующей патологии летальность растет.

Таким образом, наряду с широким внедрением мини-инвазивной хирургии и оптимизацией методов интраоперационного ведения пациентов, своевременное выявление и коррекция коморбидной отягощенности является важнейшим методом улучшения течения и прогноза хирургических заболеваний.

По данным многопрофильного стационара скорой помощи, среди больных, умерших в 2008 г. в хирургических отделениях, почти у 1/2 (44,5%) было сочетание острого хирургического заболевания и сердечно-сосудистой патологии (коморбидность). Непосредственной причиной летального исхода в 62,3% являлась декомпенсация кровообращения, у каждого 5-го – ЭЖКТ из острых эрозивно-язвенных повреждений верхних отделов пищеварительного тракта, у каждого 4-го – пневмония, в 7,9% причиной смерти была ТЭЛА нехирургического генеза.

Пациенты, перенесшие оперативное лечение, переживают операционный стресс – состояние полифункциональных изменений, возникающих в организме больного под влиянием агрессивных факторов оперативного вмешательства. При этом меняются функции систем жизнеобеспечения, иммунитета и метаболизма. В отсутствие антистрессовой защиты такие изменения становятся опасными. Во время оперативного вмешательства, особенно в условиях гиповолемии и гипоксии, происходит мощная активация процессов перекисного окисления, возникает

ишемия тканей и органов с генерализованными расстройствами микроциркуляции и метаболизма, что является предпосылками для развития миокардиальной недостаточности.

В этой связи становятся понятны теоретические обоснования применения корректоров метаболизма – препаратов, способных предотвратить негативное воздействие кислородного голодания на жизнеспособность клеток. Милдронат, ингибируя β -окисление жирных кислот и активируя окисление глюкозы в ишемизированном миокарде, способствует оптимизации энергетического метаболизма миокарда. Наиболее изученным в этом плане является милдронат, который предотвращает накопление токсических продуктов обмена веществ в клетке путем переключения метаболизма, в частности кардиомиоцитов, для образования аденозинтрифосфата со свободных жирных кислот на использование глюкозы.

Целью исследования являлась оценка эффективности милдроната в условиях операционного стресса у больных отделений общей и сосудистой хирургии с коморбидной патологией для предотвращения послеоперационных нехирургических осложнений.

Материалы и методы

Исследование проводилось в два этапа: на I этапе изучалась эффективность милдроната у 70 пациентов отделения общей хирургии, на II – у 56 пациентов сосудистой хирургии.

I этап исследования

Среди 70 пациентов, госпитализированных в отделение общей хирургии, были 46 женщин и 24 мужчины в возрасте $66,4 \pm 3,7$ года, из них 30 госпитализированы в плановом порядке, 40 – по экстренным показаниям. Основными причинами их госпитализации были острый холецистит и панкреатит, соответственно в 41 и 16%, а также в 26% – грыжа различной локализации (рис. 1).

При поступлении все пациенты были консультированы терапевтом, который диагностировал сопутствующую коморбидную патологию (рис. 2), представленную артериальной гипертензией – АГ (у 57 больных), хроническими формами ишемической болезни сердца – ИБС (26) и последствиями перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения – ОНМК (7). Среди пациентов с АГ 38 отмечали повышение АД более 10 лет, а 19 (33,3%) – менее 5. При этом постоянную антигипертензивную терапию

амбулаторно получал 31 пациент, в том числе большая часть – комбинированную, нерегулярно лечились 26 больных. В подавляющем большинстве у них на электрокардиограмме (ЭКГ) были выявлены признаки перегрузки и гипертрофии левого желудочка.

Ранее перенесли инфаркт миокарда 12 человек, в том числе у 5 по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) были выявлены зоны гипо- и акинеза различной локализации. Клинические признаки сердечной недостаточности (СН) имели место у 11 больных, в том числе у 8 – 2А, у 2 – 2Б и у 1 – 3-й степени тяжести. Мерцательную аритмию имели 10 человек (нормосистолия у 6 и тахисистолия – у 4), 4 – стенокардию напряжения II функционального класса (ФК). Больные с мерцательной аритмией амбулаторно получали сердечные гликозиды (4 больных), β-блокаторы (4), 2 – лекарственные препараты не принимали. Каждый 2-й больной с хроническими формами ИБС получал препараты ацетилсалициловой кислоты, а каждый 5-й – статины. Однако по данным коагулограммы у 4 больных были выявлены признаки гиперкоагуляции. У 5 больных с ИБС была выявлена гиперхолестеринемия (общий холестерин был выше 5 ммоль/л).

Фоном для сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у большей части больных были атеросклероз аорты и ее ветвей (58,6%), абдоминальное ожирение (61,4%) и почти в 1/3 случаев – сахарный диабет (СД) типа 2 (28,7%), причем у 14 больных в стадии субкомпенсации и у 5 – декомпенсации.

Помимо ССЗ у 16 больных была хроническая obstructивная болезнь легких (ХОБЛ), у 15 – варикозная болезнь ног, у 11 – язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ДПК), у 9 – мочекаменная болезнь и алкогольная поливисцеропатия – у 8. Курили 17 человек, 36 – были инвалидами, в том числе 4 – по онкологическому заболеванию, 32 – по сердечно-сосудистой патологии.

В анамнезе 53 пациента ранее переносили какое-либо оперативное вмешательство: аппендэктомия (22 больных), холецистэктомия (10), грыжесечение (4), резекция или экстирпация щитовидной железы (6), флебэктомия (4) и др.

26 больных поступили в хирургический стационар в удовлетворительном состоянии, 43 – средней тяжести и 1 – в тяжелом. Примерно в 1/2 случаев тяжесть состояния была обусловлена сопутствующей коморбидной патологией. При поступлении у 8 был диагностирован неосложненный гипертонический криз. Из 70 поступивших больных 62 (88,6%) были прооперированы, в том числе в плановом порядке – 35, в экстренном – 16 и отсрочено – 11. Среди оперативных пособий на первом месте по частоте была выполнена холецистэктомия – 29 больных, из них почти в 2/3 (68,9%) случаев – из мини-доступа, в остальных – примерно в равных соотношениях лапароскопически (13,7%) и из классического доступа (17,2%). В 19 случаях выполнялось грыжесечение, в 6 – операции по поводу кишечной непроходимости и спаечной болезни, в единичных наблюдениях – ушивание перфоративной язвы желудка (2 случая), аппендэктомия (1), дренирование сальниковой сумки по поводу деструктивных форм панкреатита (3), панкреатодуоденальная резекция (1) и диагностическая лапаротомия (1). Большая часть оперативных вмешательств (44) выполнялась под эндотрахеальным наркозом,

эпидуральная анестезия использовалась у 11 больных, местное обезболивание – у 7.

У всех пациентов были оценены следующие риски:

1. Риск госпитальных осложнений, обусловленный коморбидностью (индекс коморбидности Чарльсона, предложенный в 1987 г. и основанный на суммации баллов от 1 до 6 за имеющиеся или перенесенные ранее заболевания и возраст).
2. Риски тромботических послеоперационных осложнений (по шкале C.Samama и M.Samama).
3. Риски сердечно-сосудистых послеоперационных осложнений (по Гольдману).

В нашем исследовании низкий индекс коморбидности (до 3 баллов), умеренный (3–6), высокий (7–9) и очень высокий (более 9) имели соответственно 21 (34,3%), 29 (48,6%), 9 (14,3%) и 3 (2,8%) наших больных.

На основании этого индекса терапевтом совместно с хирургом определялась тактика ведения больного: при низком риске оперативное лечение считалось возможным без предварительной подготовки или с минимальной предоперационной подготовкой, при умеренном риске была необходима предварительная предоперационная подготовка, при высоком – оперативное лечение только по жизненным показаниям или отсрочено после компенсации соматической патологии, а при очень высоком – возможность оперативного лечения сомнительна.

После определения риска по индексу коморбидности во всех случаях, когда оперативное лечение было показано, определялись другие риски, связанные непосредственно с операцией и послеоперационным периодом. Для определения степени риска послеоперационных венозных тромбозных осложнений использовали шкалу C.Samama и M.Samama.

По нашим данным, почти 90% оперированных больных имели умеренный риск тромботических осложнений в послеоперационном периоде и только 10,3% – высокий. Соответственно подсчитанному риску проводилась профилактика тромботических осложнений при низком риске: ранняя активизация больных, эластическая компрессия нижних конечностей; при умеренном: назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) однократно в сутки или нефракционированный гепарин (НФГ) 5000 ЕД 2–3 раза в сутки, а при высоком: НМГ в той же дозе или НФГ в дозе 5000–7500 ЕД.

Последним риском, который был оценен, являлся риск сердечно-сосудистых осложнений в послеоперационном периоде по индексу Гольдмана.

Согласно полученным данным у подавляющего большинства наших пациентов вероятность осложнений по индексу Гольдмана находилась в зоне от 1 до 8% (табл. 1). На этом основании всем больным осуществлялась предоперационная профилактика сердечно-сосудистых осложнений по следующим направлениям:

1. Коррекция артериального давления (АД). Антигипертензивная терапия была назначена всем больным с гипертонической болезнью в анамнезе (57 человек), в том числе монотерапия – 21 пациенту, комбинированная – 36, из них комбинацию 2 препаратов различных фармакологических групп – 26 (72,2%), 3 препаратов – 8 (22,2%) и 4 препаратов – 2 (5,6%). Все лекарственные препараты назначались в средних терапевтических дозах. Боль-

Таблица 1. Риск сердечно-сосудистых осложнений по Гольдману

Степень риска	Вероятность осложнений, %	Больные	
		абс.	%
1	1–8	53	90,6
2	3–30	3	5,6
3	14–38	2	3,8
4	30–100	0	0

шинство получали ингибиторы ангиотензинпре-
вращающего фермента (ИАПФ) 31 (54,4%), диуре-
тики – 21 (36,8%), селективные β-блокаторы –
19 (33,3%) и дигидропиридиновые пролонгиро-
ванные блокаторы кальциевых каналов –
9 (15,8%). В 6 случаях у пациентов с внезапным
повышением АД дополнительно применили ни-
федипин, у 1 – капотен и у 1 – эналаприлат внут-
ривенно.

- Профилактика обострения ИБС. Всем больным с ИБС (26 человек) назначались препараты ацетилсалициловой кислоты (тромбоАСС 100 мг или кардиомагнил 75 мг) и липидснижающая терапия (аторвастатин – липтонорм) 10 мг однократно в сутки.
- Контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС) у больных с мерцательной аритмией. У всех больных с мерцанием предсердий (10 человек) достигнута нормосистолия на фоне приема селективных β-блокаторов (8) и дигоксина (6), соответственно в 70 и 20% случаев.
- Кардиотоническая терапия у больных с СН. Из 11 больных с клиническими признаками СН в 5 случаях была назначена диуретическая терапия фуросемидом (40–80 мг).
- Профилактика пневмонии. Всем больным (44 человека), оперированным под эндотрахеальным наркозом, проводились ранняя активизация, дыхательная гимнастика, а при наличии факторов риска развития пневмонии – небулайзерная терапия с бронходилататорами.
- Профилактика острых эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ. Все больные (41 человек) с умеренным, высоким и очень высоким риском по индексу коморбидности Чарльсона получали ингибиторы протонной помпы (омепразол в дозе 20 мг/сут или 40 мг – при наличии эрозивного гастрита или рубцовых изменений ДПК по данным эзофагогастроуденоскопии).
- Профилактика осложнений с помощью корректоров метаболизма. С помощью простой схемы рандомизации больным назначался милдронат по схеме 500 мг на 200,0 мл 0,9% NaCl в течение всего предоперационного периода и 5–7 дней в послеоперационном.

В результате проведенного исследования оказа-
лось, что риск госпитальных осложнений, связанный с коморбидностью, увеличивается с возрастом пропорционально количеству нозологических форм (табл. 2). При этом возрастает и число экстренных госпитализаций. Однако оперативная активность снижается, и в первую очередь за счет плановых вмешательств.

При возрастании индекса коморбидности увеличивается число нехирургических осложнений. Так, констатируется повышение АД от 124,3±8,2/74,5±6,3 мм рт. ст. при низком риске до 160/100 мм

рт. ст. – при очень высоком. При этом у больных с высоким и очень высоким индексом коморбидности чаще возникали неосложненные гипертонические кризы (ГК). При низком и умеренном индексе коморбидности из 58 больных в послеоперационном периоде пневмония развилась у 1 больного, СН – у 2, а при высоком и очень высоком – тахисистолии при мерцательной аритмии (МА), пневмонии и острые эрозивно-язвенные поражения слизистой ЖКТ, причем в 1 случае с ЖКК и постгеморрагической анемией.

Возникновение нехирургических осложнений в послеоперационном периоде определяет более тяжелое течение послеоперационного периода, что удлинит пребывание больного в хирургическом отделении (увеличение койко-дня и снижение оборота койки), а подчас и перевод в отделения реанимации и интенсивной терапии или отделения терапевтического профиля. Возникшие осложнения требуют дополнительных экономических затрат на диагностические процедуры, лекарственные препараты и консультации врачей других специальностей.

Проведение предоперационной подготовки больных способствовало уменьшению частоты обострений ССЗ в послеоперационном периоде (3 ГК в послеоперационном периоде против 7 при поступлении; устранение симптомов СН у 5 больных из 11; снижение частоты появления острых эрозий и язв ЖКТ – только у 3 больных). Однако в послеоперационном периоде увеличилось количество пневмоний, что может свидетельствовать о недостаточной профилактике их развития. Ни в одной группе не было тромбоэмболических осложнений, что может свидетельствовать об адекватности проводимой профилактики.

При низком и умеренном индексе коморбидности все пациенты были выписаны из хирургического отделения, тогда как при высоком индексе 60% больных этой группы были переведены в терапевтическое отделение для продолжения лечения в связи с развитием нехирургических осложнений в послеоперационном периоде. При очень высоком индексе коморбидности 1 больной был переведен в общую реанимацию и на 6-е сутки скончался в связи с развитием ЖКК из острых эрозий и язв верхних отделов ЖКТ на фоне дестабилизации ССЗ. Еще 1 пациентка переведена в отделение кардиореанимации в связи с развитием острого коронарного синдрома, а затем продолжила лечение в кардиологическом отделении и выписана в удовлетворительном состоянии.

Самым коротким был койко-день в группах с низким риском и самым большим – при высоком риске.

Итак, терапевтическая коморбидность у лиц хирургического стационара составляет более 50% и определяет большую длительность госпитализации,

Таблица 2. Характеристика больных с различными рисками коморбидности

Параметры	Низкий риск (до 3 баллов)	Умеренный риск (3–6 баллов)	Высокий риск (7–9 баллов)	Очень высокий риск (более 9 баллов)
Количество больных	24	34	10	2
Средний возраст, лет	61,7±7,3	71,3±7,7	77,2±6,9	79,5±6,4
Мужчины	6	14	3	1
Женщины	18	20	7	1
Среднее количество коморбидных заболеваний	3	4,2	5,8	5
АД, среднее, мм рт. ст.	124,3±10,2/74,5±6,6	131,8±7,4/80±2	135,5±91,8±6,3	160/100
ЧСС, среднее, мм рт. ст.	74,2±5,2	80±2	77,5±4,6	87±3,5
Количество оперированных:	23	33	6	0
– планово	23	12	0	
– экстренно	0	13	3	
– отсрочено	0	8	3	
Количество неоперированных	1	1	4	2
Острые эрозии при поступлении	0	1	4	2, в том числе 1 с ЖКК
ГК	0	1	4	2
МА-тахисистолия	0	1	2	1
НК	0	3	7	1
Пневмония	0	1	2	1
Риск ТЭЛА:				
– умеренный	23	32	1	0
– высокий	0	1	5	0
Риск Гольдмана 1	23	33	3	0
Риск Гольдмана 2	0	0	3	0
Риск Гольдмана 3	0	0	0	2
Острые эрозии, развившиеся в послеоперационном периоде	0	0	3	0
ГК	0	1	2	0
МА	0	1	2	0
СН	0	2	4	0
Пневмония	0	1	6	0
Выписано, n	24	34	4	0
Смерть	0	0	0	1
Перевод	0	0	6	2
Койко-день	9,4	12,25	12,9	6,5

Примечание. НК – недостаточность кровообращения.

объем медикаментозной терапии, оперативную активность, прогноз и экономическую составляющую лечения.

Среди больных, имеющих коморбидную отягощенность, преобладают пожилые пациенты с 4–5 заболеваниями, а лидером по частоте коморбидной патологии является патология сердца и сосудов.

При возрастании индекса коморбидности снижается оперативная активность и возрастает количество нехирургических осложнений у хирургических больных. Поэтому оценка риска коморбидности и соответствующий объем предоперационной медикаментозной подготовки и ведения больных в послеоперационном периоде позволяют снизить число нехирургических осложнений.

Как было указано, часть больных в процессе подготовки к операции и в послеоперационном периоде получала милдронат. Поэтому в завершающей части исследования сравнили исходы в 2 группах: в 1-й (n=42), где наряду со стандартной терапией был добавлен милдронат, и во 2-й (n=28), в котором боль-

ные получали стандартную терапию без милдроната. Как видно из табл. 3, 2 группы оказались сопоставимы по полу, показателям гемодинамики при поступлении, индексу коморбидности Чарльсон и послеоперационным рискам, а также срокам проведения операций. Несколько отличались группы по возрасту, во 2-й группе средний возраст больных оказался несколько выше, чем в 1-й.

После наблюдения в группе милдроната показатели гемодинамики (АД, ЧСС) оказались в пределах референтных значений, но ниже, чем при поступлении больных. В этой группе не было зарегистрировано ни одного ГК в отличие от группы сравнения в группе контроля, где были зарегистрированы ГК у 3 больных, в том числе у 2 – при экстренной и отсроченной операциях у пациентов с умеренным и высоким индексом коморбидности и при плановом оперативном лечении у больного с низким индексом по Чарльсону.

На фоне приема милдроната в послеоперационном периоде у больных с умеренным и высоким рис-

Не оперированы

Таблица 3. Характеристика больных, получавших милдронат		
Параметры	1-е группа (с милдронатом)	2-я группа (без милдроната)
Мужчины	15	9
Возраст, лет	61,8±7,1	70,1±10,1
Женщины	27	19
Средний возраст, лет	66,2±8,2	67,3±7,7
ГК при поступлении	4	3
Тахиформа МА	2	2
АД	135,1±14,1/84±8,0	136,7±11,3/86,3±7,5
ЧСС	75,4±10,8	78,2±9,6
Индекс Чарльсона:	15	9
– низкий		
– умеренный	20	14
– высокий	6	4
– очень высокий	1	1
Риск ТЭЛА:		
– умеренный	34	22
– высокий	2	4
Риск Гольдмана 1	34	24
Риск Гольдмана 2	1	2
Риск Гольдмана 3	1	1
Оперированы планово	20	15
Экстренные операции	11	5
Отсроченные операции	5	6
Консервативное лечение	6	2
Оценка после окончания курса милдроната		
АД, мм рт. ст.	128±4,8/80±3,7	132±8,2/82±5,7
ЧСС, уд. мин	71,8±6,1	79,8±8,6
ГК в послеоперационном периоде	0	3
Тахиформа МА	1	2
СН	3	6
Пневмония	3	3
Острые эрозии	1	2
Выписано, п	41 (97,6%)	21 (75%)
Перевод в терапию	1 (2,4%)	7 (25%)
Перевод в ОР (длительность госпитализации)	0	1 (5 койко-дней)
Перевод в КРО	1 (3 койко-дня)	0
Смерть	0	1
Длительность пребывания в стационаре, койко-день	11,3	10,6

ком в 2 раза реже наблюдались тахисистолическая форма МА, симптомы СН и развитие острых эрозивно-язвенных повреждений слизистой верхних отделов ЖКТ.

В 2 группах одинаково часто встречалась пневмония, причем это осложнение фиксировалось только после операций, выполненных в экстренном порядке, и у неоперированных больных с очень высоким риском при наличии СН.

Мы констатировали развитие осложнений преимущественно у больных с умеренным и высоким коморбидным индексом. Однако в основной группе кардиоваскулярные осложнения (ГК, СН, тахисистолия) встречались реже, чем в группе контроля. С учетом того, что в 2 группах проводилась одинаковая

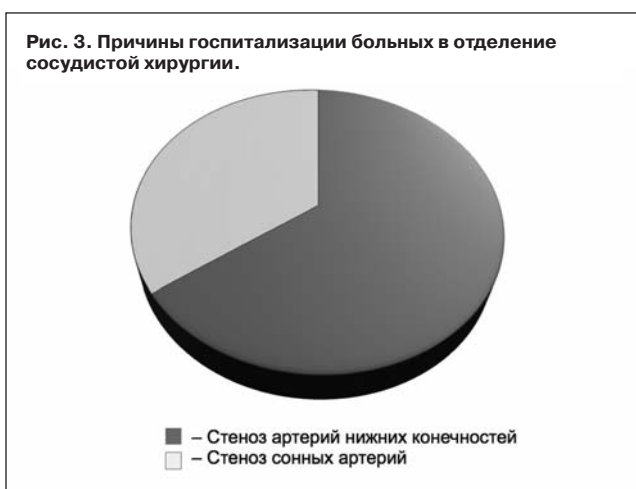
предоперационная подготовка и разница между группами состояла только в добавлении милдроната, можно сделать вывод, что кардиопротекция была обеспечена именно этим препаратом.

За счет уменьшения количества осложнений в основной группе удалось уменьшить длительность пребывания больных в стационаре и уменьшить экономические затраты на лечение больных.

У больных 2 групп с очень высоким риском, несмотря на терапию милдронатом, мы не получили положительных результатов, что может объясняться очень маленькой выборкой больных, изначальной тяжестью их состояния в связи с тяжелой декомпенсацией основной и сопутствующей патологии.

Показатели	1-я группа (с милдронатом)	2-я группа (без милдроната)
Количество ГК	6 (в предоперационном периоде)	6 (4 при поступлении; 2 в послеоперационном периоде)
МА	3 случая (постоянная тахиформа мерцания предсердий в предоперационном периоде)	2 случая (1 – постоянная тахиформа мерцания предсердий, 1 – пароксизм в послеоперационном периоде)
ОИМ	0	1 случай в послеоперационном периоде
ОНМК	1 – интраоперационно	1 – интраоперационно, 1 – транзиторная ишемическая атака интраоперационно
Исходы		
	1-я группа (с милдронатом)	2-я группа (без милдроната)
Выписано	29	26
Смерть	0	1 (от ОНМК)
Койко-дни	19,3	20,1

Примечание. ОИМ – острый инфаркт миокарда.



II этап исследования

Среди 56 пациентов, поступивших в отделение сосудистой хирургии, были 8 женщин и 48 мужчин в возрасте 68,4±5,7 года. В экстренном порядке в связи с критической ишемией нижних конечностей и тромбоза шунта были госпитализированы 2 пациента, 54 – в плановом, по направлению из поликлиники (рис. 3). Причинами плановой госпитализации были проявления ишемии нижних конечностей вследствие стеноза бедренных артерий и/или тибиальных артерий (63,2%), критического стеноза сонных артерий (36,8%).

При поступлении все пациенты были консультированы терапевтом, который диагностировал сопутствующую коморбидную патологию. Структура коморбидности складывалась из всех заболеваний, выявленных в стационаре и имеющих в анамнезе у каждого пациента (рис. 4).

Так, у 14 (25,1%) была ЯБЖ и ДПК, у 9 (16%) – желчнокаменная болезнь, у 13 (23,2%) – ХОБЛ, у 3 (5,3%) – патология щитовидной железы (узловой зоб, диффузный токсический зоб). Однако по частоте преобладала сопутствующая коморбидная патология сердца и сосудов (52 человека). У 46 больных были диагностированы различные формы ИБС, в том числе у 1/3 – перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, у 52 (93%) – АГ, у 5 (8,3%) – нарушения ритма сердца, у 7 (12,1%) – последствия перенесенного инфаркта головного мозга.

34 (65,4%) из 52 больных АГ имели длительный анамнез заболевания (более 10 лет), а 6 (11,5%) – менее 5. Постоянную амбулаторную терапию получали 32 пациента, из них 17 (53%) – комбинированную терапию (2–3 лекарственных препарата), нерегулярно лечились 20 больных. В 90,2% случаев на ЭКГ были выявлены признаки перегрузки и гипертрофии левого желудочка. 12 человек имели постинфарктный кардиосклероз, а у 7 из них – зоны гипо- и акинеза различной локализации по данным ЭхоКГ, 5 – МА (нормосистолия у 4 и тахисистолия у 1), 7 – стенокардию напряжения II ФК. Больные с МА амбулаторно получали сердечные гликозиды (5 больных), β-блокаторы (2). Почти 1/2 больных (8 человек) с хроническими формами ИБС получали препараты ацетилсалициловой кислоты и только 1/4 (4 человека) регулярно принимали статины. Показатели коагулограммы у всех больных в пределах нормы. У большинства больных (26 человек) общий холестерин был выше 5 ммоль/л.

Фоном для ССЗ у всех был мультифокальный атеросклероз, абдоминальное ожирение (11%) и у 10 (17,8%) СД типа 2, в том числе у 6 – в стадии субкомпенсации.

В анамнезе 82% (46 пациентов) ранее переносили какие-либо оперативные вмешательства: аппендэктомия (17), холецистэктомия (5), грыжесечение (3), трансуретральная резекция простаты (3), резекция или экстирпация щитовидной железы (2) и др.

Следует отметить, что больше 1/2 (39 человек) больным ранее уже были оперированы по поводу облитерирующего атеросклероза других локализаций; 67,8% (38) курят, 21,4% (12) – курили в прошлом и только 8,9% (5) – никогда не курили; 1/3 (32,1%, 18 человек) – злоупотребляли алкоголем.

Большая часть пациентов (53,4%) имели инвалидность, в основном по поводу сердечно-сосудистой патологии.

При поступлении в хирургический стационар состояние было расценено как удовлетворительное у 51 больного, средней тяжести – у 5. У 2 больных тяжесть состояния была обусловлена основным хирургическим заболеванием, в остальных случаях – коморбидной терапевтической патологией. АД в среднем составило $136,2 \pm 14,1 / 85,6 \pm 7,5$ мм рт. ст., что соответствует целевым уровням АД однако при поступлении у 8 человек диагностирован неосложненный ГК. ЧСС (среднее) составила $78,9 \pm 9,7$ уд/мин. Клинически симптомы СН были у 1 больного. Выявлено, что 67,8% (38 человек) курят, 21,4% (12) – курили в прошлом и только 8,9% (5) – никогда не курили. При этом 32,1% (18) – злоупотребляли алкоголем (прием алкоголя более 3 раз в неделю).

Из 56 поступивших больных 48 (85,7%) были прооперированы: 46 – в плановом порядке, 2 – экстренно. Были проведены следующие оперативные вмешательства: тромбэктомия и шунтирование. Операции проводились под эндотрахеальным наркозом.

У всех пациентов были оценены следующие риски: индекс коморбидности по Чарльсону, тромботических осложнений по шкале C.Samama и M.Samama и сердечно-сосудистых осложнений по Гольдману.

Больных с низким риском не было, так как самому молодому из обследуемых было 62 года, что уже составляет 2 балла, плюс у всех имелось заболевание периферических артерий – 1 балл, что в сумме равно 3 баллам и составляет умеренный риск. Таких пациентов было большинство (96,8%), высокий риск констатирован у 3,2% больных. Пациентов с очень высоким риском не было, так как проведение у них реконструктивных операций нецелесообразно и в отделении сосудистой хирургии они не поступают.

В зависимости от риска тактика ведения больного соответствовала пациентам, поступавшим в хирургические отделения.

По шкале C.Samama и M.Samama 73,6% из оперированных имели умеренный риск тромботических осложнений в послеоперационном периоде и 26,4% – высокий.

Все больные случайным методом были также рандомизированы на 2 группы, сопоставимые по полу и возрасту. Пациентам 1-й группы (n=29) наряду со стандартной терапией был добавлен милдронат в дозе 500 мг на 200,0 мл 0,9% NaCl в течение всего предоперационного и 5–7 дней в послеоперационном периодах; пациенты 2-й группы (n=27) получали стандартную терапию без милдроната. Результаты представлены в табл. 4.

Заключение

Полученные данные в ходе двух этапов исследования свидетельствуют о необходимости применения милдроната в качестве дополнительной цитопротективной и кардиометаболической терапии у больных отделений общей и сосудистой хирургии с коморбидной отягощенностью, подвергшихся оперативному вмешательству.

Список использованной литературы

1. Петрик Е.А., Галкин И.В., Перепечко В.М., Аристархова О.Ю. Современное состояние проблемы политатии. *Врач скорой помощи*. 2010; 8.
2. Gutiérrez-Misis A, Sánchez-Santos M, Otero A. Use of a proxy to the Charlson Index to study the short and long-term comorbidity and mortality in the elderly. *Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Cátedra UAM/Novartis de Medicina de Familia y Atención Primaria, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España*.
3. Kalvinsb I, Visokinskas A, Bagdonas G, Knasene Iuet al. Mil-dronate in geriatric patients with cardiac failure *Ter Arkb* 2006; 78 (9): 75–7.
4. Korzb AN. Optimization of energy metabolism in patients with chronic heart failure. *Lik Sprava* 2010; 3–4: 36–42.
5. Mkrtchian VP, Orlov VA. Therapeutic efficacy of mildronate in pulmonary diseases. *Lik Sprava* 2005; (8): 72–3.
6. Quail JM, Lix LM, Acan Osman B, Teare GF. Comparing Comorbidity Measures for Predicting Mortality and Hospitalization in Three Population-Based Cohorts. *BMC Health Serv Res* 2011; 11 (1): 146.

— * —

Современные позиции β -адреноблокаторов в кардиологической практике с позиции медицины доказательств

М.Г.Бубнова, Е.А.Поддубская

ФГУ ГНИЦ профилактической медицины Минздравсоцразвития РФ, Москва;
Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Резюме. В статье рассматриваются вопросы о применении β -адреноблокаторов (БАБ) в клинической практике. Представлены данные о влиянии БАБ на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений – инфаркта миокарда, сердечной недостаточности. Обсуждается место БАБ в лечении артериальной гипертензии. Показаны преимущества селективных БАБ в лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: β -адреноблокаторы, бисопролол, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца.

Current position of beta-blockers in cardiology practice from the standpoint of medical evidence

M.G.Bubnova, E.A.Poddubskaya

State Research Center of Preventive Medicine, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow;

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University

Summary. The article deals with the use of β -blockers (BB) in clinical practice. The data on the effect of BB on reducing the risk of cardiovascular events as myocardial infarction and heart failure are presented. The role of BB in the treatment of hypertension is discussed as well. The advantages of the selective BB in the treatment of cardiovascular diseases are shown.

Key words: β -blockers, bisoprolol, CHD, hypertension, coronary heart disease.

Сведения об авторах

Бубнова Марина Геннадьевна – д-р мед. наук, проф. ФГУ ГНИЦ ПМ. Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, каф. доказательной медицины. E-mail: mbubnova@gnicpm.ru

Поддубская Елена Александровна – канд. мед. наук ФГУ ГНИЦ ПМ. Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, каф. доказательной медицины. E-mail: epoddubskaya@gnicpm.ru

На современном этапе практическую деятельность врача-кардиолога невозможно представить без такого класса лекарственных средств, как β -адреноблокаторы (БАБ). Первоначально (с начала 1960-х гг.) показанием к их назначению была стенокардия. Далее была установлена способность БАБ снижать развитие осложнений ишемической болезни сердца (ИБС) у лиц, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) [1]. Заметные антигипертензивные эффекты БАБ дали основания применять их для лечения артериальной гипертензии (АГ). В конце 1990-х гг. с появлением доказательной базы определилась новая область применения БАБ – улучшение прогноза жизни больных, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

В действующих Национальных и Европейских рекомендациях БАБ рассматриваются в качестве препаратов 1-го ряда в лечении пациентов с АГ, ИБС, ХСН [2, 3]. Преимущество их использования особенно обосновано у пациентов с несколькими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Такое внимание к БАБ обусловлено имеющимися доказательствами существенного снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности больных с ССЗ на фоне приема препаратов этого класса.

Однако в последние годы произошла эволюция взглядов о месте БАБ в лечении ССЗ. У врачей возник-

ли опасения, связанные с назначением препаратов этой группы вследствие неблагоприятного их влияния на показатели метаболизма углеводов и липидов крови. Эффективность и безопасность применения БАБ как препаратов 1-й линии для лечения АГ были поставлены под сомнение. Так, Британское общество по изучению АГ (BHS) совместно с Национальным институтом здоровья и клинического качества (NICE) рекомендовали (2006 г.) исключить БАБ из списка препаратов 1-й линии при лечении неосложненной АГ и отнесли их к антигипертензивным препаратам (АПТ) 4-й линии выбора. Однако в последних Европейских рекомендациях по лечению АГ прежний статус класса БАБ был восстановлен в списке АПТ 1-й линии [3].

Этому способствовало введение в практику принципов доказательной медицины: проведение анализа результатов клинических исследований с позиций сравнительной эффективности и безопасности лекарственных средств и новый подход отслеживания долгосрочных эффектов препаратов по их влиянию на прогноз заболевания.

БАБ в лечении АГ с позиции доказательств

Какова в настоящее время доказательная база для решения вопроса о применении и/или ограничении применения БАБ при лечении АГ? Результаты

рандомизированного клинического исследования (РКИ) LIFE (Losartan Intervention For End point reduction in hypertension) показали, что прием БАБ ателолола по сравнению с терапией блокатором рецептора ангиотензина II лозартаном в меньшей степени (на 13%, $p=0,02$) способствовал снижению частоты развития первичной комбинированной точки (инсульта, ИМ и смерти от осложнений ССЗ) [4]. Однако результаты одного исследования LIFE не могли быть экстраполированы на всю популяцию больных АГ в связи с тем, что оно проводилось у больных с обязательным наличием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ).

Активная дискуссия вокруг БАБ развернулась после получения результатов исследования ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), свидетельствующий о терапевтическом преимуществе комбинации ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антагониста кальция (АК) перед комбинацией БАБ (ателолола) и тиазидного диуретика в профилактике ССО и предупреждении развития сахарного диабета (СД) у пациентов с АГ из группы высокого риска [5].

В последние годы были опубликованы результаты нескольких метаанализов, обобщивших вклад БАБ в исходы АГ [6–10]:

- выбор БАБ для снижения уровня артериального давления (АД) не имеет существенного значения (метаанализ 29 РКИ, $n=162\ 341$);
- БАБ не отличаются от других АГП по влиянию на показатели смертности, как общей, так и от ССО и смертности от ИМ;
- БАБ не уступают другим АГП по влиянию на вероятность развития ИБС и ее осложнений, в первую очередь ИМ и СН;
- БАБ уступают другим АГП в способности предупреждать новые случаи СД (метаанализ 22 РКИ, $n=143\ 153$);
- комбинация БАБ с тиазидным диуретиком нежелательна только для пациентов с повышенным риском развития СД (в первую очередь у больных с метаболическим синдромом);
- БАБ уступают другим АГП в предупреждении развития мозгового инсульта, особенно у пожилых больных;
- во всех клинических испытаниях БАБ, где не было отмечено их положительного клинического эффекта на риск ССО, применяли БАБ I поколения, главным образом ателолол.

Ограничения в применении ателолола нельзя распространить на всю группу БАБ, поскольку внутри группы препараты отличаются по селективности в отношении к β -адренорецепторам, липофильности, наличию свойств частичного агониста β -адренорецепторов, а также по фармакокинетическим свойствам, определяющим стабильность и продолжительность действия.

К сожалению, крупного сравнительного РКИ АГП с БАБ последнего поколения, имеющими дополнительные вазодилатирующие свойства (например, карведилол), и с высокоселективными БАБ (в первую очередь бисопролол) у больных АГ не проводилось. Это не позволяет определять БАБ в категорию препаратов, ухудшающих прогноз у пациентов с АГ по сравнению с другими АГП.

Классификация БАБ

В основе классификации БАБ находятся два свойства: наличие или отсутствие кардиоселективности и наличие или отсутствие внутренней (собственной) симпатомиметической активности. На селективные и неселективные БАБ делится в зависимости от способности блокировать β_1 - или β_1 - и β_2 -адренорецепторы. Причем способность к подобной избирательности действия у разных препаратов неодинакова. Индекс селективности, определяющий эту способность, составляет для неселективного пропранолола 1,8:1, а для селективных метопролола – 1:20, ателолола и бетаксолола – 1:35, бисопролола – 1:75 [11]. Препараты с высоким индексом избирательности, например бисопролол, являются высокоселективными. Эффект этот дозозависим и при назначении кардиоселективного БАБ выше рекомендуемой терапевтической дозы кардиоселективность снижается или даже полностью исчезает [12]. Высокая селективность действия БАБ обеспечивает снижение риска развития побочных действий и расширяет возможности их применения, но в небольших дозах при бронхоспастических заболеваниях (бронхиальная астма – абсолютное противопоказание к их использованию).

Бисопролол – представитель класса БАБ. Ведущие позиции при его назначении определяются его фармакологическими свойствами: высокой кардиоселективностью, отсутствием внутренней симпатомиметической активности (ВСА) и мембраностабилизирующего эффекта, наличием длительного периода полувыведения, составляющего 10–12 ч, что расширяет возможности применения препарата в кардиологической и терапевтической практике [13]. Продолжительность действия бисопролола в течение 24 ч позволяет назначать его 1 раз в сутки. Зависимость фармакокинетики от дозы носит линейный характер, индивидуальные и межиндивидуальные колебания ее невелики, что обеспечивает постоянное и предсказуемое терапевтическое действие [4]. Фармакокинетика бисопролола стабильна у молодых и пожилых больных АГ, а также у больных с гиперфункцией щитовидной железы. Это позволяет больным АГ разного возраста лечиться одними и теми же дозами бисопролола даже при наличии гипертиреоза [14, 15].

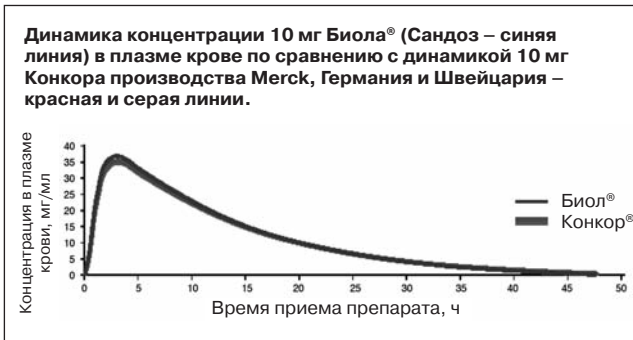
Бисопролол качественно отличается по фармакокинетическим параметрам от таковых у остальных БАБ. Известно, что биодоступность многих липофильных БАБ снижена вследствие выраженного эффекта первого прохождения через печень, а гидрофильные БАБ обладают еще меньшей биодоступностью вследствие низкой абсорбции в кишечнике. В отличие от них бисопролол почти полностью абсорбируется, имеет слабо выраженный эффект первого прохождения через печень. Его биодоступность превышает 90% и остается высокой и неизменной в диапазоне доз от 2,5 до 100 мг [13, 14].

Бисопролол имеет сбалансированное выведение из плазмы: примерно 50% перорально принятой дозы препарата выводится почками в неизменном виде и оставшиеся 50% превращаются в неактивные метаболиты. С фармакокинетической точки зрения такой сбалансированный общий клиренс препарата идеален. У больных с выраженным снижением функции печени или с нарушением функции почек сред-

Таблица 1. Метаболические эффекты БАБ

БАБ	Показатели, % изменения от исходного			
	Инсулинорезистентность	Триглицериды	Холестерин ЛПВП*	Общий холестерин
Пропранолол	+33	+25	-10	+9
Метопролол тартрат	+21	+30	-7	-1
Атенолол	+22	+18	-9	-
Карведилол	-13	-	-	-

Примечание. *ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.



ней степени фармакокинетика бисопролола претерпевает лишь незначительные изменения, поэтому коррекции дозы не требуется [14].

Очень важно, что фармакокинетика бисопролола не зависит от действия пищи и его можно принимать как натощак, так и после еды без изменения параметров биодоступности препарата.

В настоящее время в России зарегистрирован новый *генерик бисопролола – препарат Биол®* (Сандоз). Проведенное исследование его биоэквивалентности с оригинальным бисопрололом показало совпадение фармакокинетических кривых после однократного приема 10 мг препарата (см. рисунок).

Средние концентрации бисопролола в плазме крови после однократного приема Биоло® и оригинального препарата.

Метаболические эффекты БАБ

БАБ могут вызывать неблагоприятные метаболические эффекты, обусловленные влиянием на β_2 -адренорецепторы, к которым относятся снижение активности липопротеинлипазы, увеличение массы тела, нарушение первой фазы секреции инсулина, снижение клиренса инсулина, снижение периферического кровотока [15]. В исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) у пациентов (n=12550) 45–64 лет с АГ развитие СД происходило на 28% чаще у принимавших атенолол, чем у других пациентов [7].

Результаты исследования S.Jacob и соавт. показали, что прием пропранолола, метопролола и атенолола приводил к нарастанию инсулинорезистентности и гипертриглицеридемии, в то время как лечение карведилолом и целипрололом, напротив, благоприятно снижало эти показатели [16]. В исследовании GEMINI: Hemoglobin A1c у больных СД типа 2 лечение карведилолом не увеличивало уровень гликированного гемоглобина, в то время как терапия метопролола тартратом (метопролол короткодействующий) увеличила гликемию [17]. В исследовании Venetos и соавт. показано, что лечение бисопрололом не ухудшает метаболический профиль крови.

Итак, влияние БАБ на метаболические показатели нельзя рассматривать как класс-эффект ввиду раз-

личных исходных характеристик БАБ (табл. 1). Кардиоселективные БАБ последних поколений или с дополнительными свойствами метаболически нейтральны или действуют позитивно.

Показания к применению БАБ

БАБ остаются в списке главных АГП и применять их следует в соответствии с показаниями, изложенными в рекомендациях по лечению АГ. БАБ приоритетны в применении при ИБС, перенесенном ИМ, ХСН, тахикардиях, глаукоме и беременности.

С позиции доказательной медицины предпочтительно использование липофильных БАБ без внутренней симпатомиметической активности (ВСА), поскольку они более эффективно предупреждают развитие ССО. В настоящее время при использовании БАБ для лечения и профилактики ССЗ и их осложнений предпочтение отдают современным высококардиоселективным и длительно действующим препаратам бисопрололу, метопрололу сукцинату длительного высвобождения, а также неселективному БАБ с α -блокирующим действием карведилолу и БАБ с дополнительными свойствами небивололу [2].

БАБ в лечении АГ

В Российских рекомендациях по лечению АГ (2010 г.) БАБ остаются препаратами 1-го ряда для лечения неосложненной АГ. Многие пациенты с неосложненной АГ – это молодые люди с гиперактивацией симпатической нервной системы, и для устранения этого дисбаланса им показано назначение именно БАБ как средства патогенетической терапии. Предпочтение имеют вышеобозначенные БАБ, применяемые как монопрепараты или в комбинации с другими АГП. К числу нерациональных относится комбинация БАБ с тиазидным диуретиком, но при необходимости ее назначения рекомендовано добавление гипотиозида в дозе 6,25 мг.

Благоприятные фармакокинетические свойства бисопролола позволяют назначать его один раз в сутки для лечения АГ. Доза бисопролола для лечения больных АГ 1–2-й степени может варьировать от 5 до 20 мг в сутки, что позволяет достичь целевого диастолического АД (ДАД) менее 90 мм рт. ст. у 60–88% пациентов. Показано, что бисопролол вызывал зависящее от дозы уменьшение подъема уровня АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) и во время физической нагрузки через 24 ч после приема. Результаты амбулаторного суточного мониторинга АД подтвердили сохранение реальной антигипертензивной эффективности бисопролола в течение 24 ч со статистически значимым снижением среднего дневного АД (на дозе 10 мг на 13/11 мм рт. ст. и на дозе 20 мг на 20/16 мм рт. ст.) и среднего ночного АД (соответственно на 13/10 и 15/16 мм рт. ст.) на фоне сохранения суточного ритма АД [18].

Таблица 2. Клинические эффекты БАБ для вторичной профилактики после ИМ (ЕОК*)		
Условия/показания	Класс**	Уровень***
Повышение выживаемости	I	A
Профилактика повторных ИМ	I	A
Первичная профилактика внезапной смерти	I	A
Улучшение функционального класса и замедление прогрессирования СН	I	A
Предупреждение/лечение поздних желудочковых аритмий	Ila	B
Примечание. Здесь и других таблицах * – ЕОК – европейское общество кардиологов; ** – класс рекомендаций; *** – уровень доказательности.		
Классы рекомендаций		
– класс I – доказано, что процедура или вмешательство полезно и эффективно;		
– класс II – противоречивые доказательства, и/или расхождение мнений о пользе/эффективности процедуры или вмешательства;		
– класс Ila – доказательства свидетельствуют в пользу процедуры или вмешательства.		
Уровни доказательств		
– A (наивысший) ≥2 рандомизированных исследований или метаанализ;		
– B (промежуточный) Одно рандомизированное исследование или крупные нерандомизированные исследования;		
– C (низкий) – соглашение экспертов, малые или ретроспективные исследования, регистры.		

Имеются данные, что у пожилых больных реакция АД на прием бисопролола не зависит от возраста. В сравнительных исследованиях с использованием амбулаторного 24-часового мониторинга АД выявлено, что эффективность бисопролола в течение 24 ч выше, чем у других назначаемых один раз в сутки препаратов (например, БАБ атенолола или АК нитрендипина).

На терапии бисопрололом наблюдается уменьшение гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) на 10–14,5% прежде всего вследствие нормализации уровня АД. При этом установлено, что уменьшение ГЛЖ более выражено при приеме бисопролола, чем эналаприла.

БАБ в лечении ИБС

Назначение БАБ – первый шаг терапии у пациента с ИБС, прежде всего страдающего стенокардией, перенесшего ИМ. Ведущие позиции при лечении данной патологии принадлежат БАБ длительного действия, высокоселективным и липофильным без ВСА.

БАБ играют двойную роль при лечении больных с хронической ИБС. Они реально улучшают прогноз жизни больных, особенно перенесших ИМ, и оказывают выраженное антиангинальное/антиишемическое действие [19, 20]. Основу антиишемического действия БАБ составляет их способность снижать потребление миокардом кислорода за счет уменьшения ЧСС сократительной способности миокарда и системного АД. В то же время увеличение продолжительности перфузии миокарда в диастолу в результате снижения ЧСС способствует улучшению доставки кислорода к миокарду. Кроме того, БАБ оказывают позитивные эффекты при терапии ИБС, проявляющиеся в антиаритмической, в том числе антифибрилляторной активности и антиагрегантном действии.

Польза и эффективность применения БАБ при ИБС подтверждены результатами многочисленных клинических исследований, доказавших высокую антиангинальную эффективность и положительное влияние этого класса препаратов на прогноз больных. Так, у больных, перенесших ИМ, на фоне терапии БАБ снижение риска смерти составляет в среднем 25% [1].

Лечение БАБ позволяет снизить ежегодную смертность у 100 постинфарктных больных на 1,2 смертей; иными словами, чтобы избежать одной смерти, около 84 пациентов должны принимать БАБ в течение года. Наилучших результатов от долгосрочного лечения БАБ удается достичь у пациентов высокого риска – после крупноочаговых или передних ИМ.

Длительный (неопределенно долгий) пероральный прием БАБ рекомендован всем пациентам, пережившим ИМ и не имеющим в настоящее время противопоказаний (ЕОК, класс рекомендаций I и уровень доказательности A) (табл. 2) [1].

Назначение БАБ приводит к уменьшению числа приступов стенокардии, потребности в приеме нитроглицерина и нитратов среднего и длительного действия.

Они уменьшают гемодинамическую реакцию (за счет снижения ЧСС и АД) и потребление миокардом кислорода при физической нагрузке. В результате у больных улучшается переносимость ФН и снижается выраженность ишемии при ней. У больных, принимавших бисопролол, толерантность к физической нагрузке повышается более значимо, чем у получавших атенолол или метопролол короткого действия. Кроме того, на бисопрололе значительно улучшаются показатели качества жизни, общее состояние пациента, снижаются тревожность и угнетение [19, 20].

БАБ показаны всем пациентам со стабильной стенокардией (класс рекомендаций I, уровень доказательств B) и их следует рассматривать как первый шаг терапии этой категории больных и больных с другими эквивалентами ишемии. При этом БАБ у больных, которые никогда не переносили ИМ, назначают с целью терапии ишемии, профилактики ИМ и улучшения выживаемости (табл. 3) [21].

Тактика терапии ИБС должна быть направлена на достижение целевых значений ЧСС, поскольку риск развития ИМ смерти возрастает с увеличением ЧСС, а адекватное урежение пульса способствует улучшению прогноза. Эффекта от лечения БАБ можно ожидать в том случае, если достигнута реальная блокада БАБ, критерием которой является уменьшение ЧСС от 55 до 60 уд/мин в состоянии покоя. У отдельных больных можно добиваться снижения ЧСС в покое до 50 уд/мин при условии невозникновения призна-

Таблица 3. Клинические эффекты БАБ при хронической стабильной ИБС (без предшествующего ИМ) (ЕОК)

Условия/показания	Класс	Уровень
Улучшение выживаемости	I	C
Предупреждение развития ИМ	I	B
Предупреждение/лечение ишемии	I	A

Таблица 4. Дозы БАБ, назначаемые больным с СН

Препарат	Начальная доза	Целевая доза
Бисопролол	1,25 мг 1 раз в сутки	10 мг 1 раз в сутки
Карведилол	3,125 мг 2 раза в сутки	25–50 мг 2 раза в сутки
Метопролол (CR/XL)	12,5–25 мг 1 раз в сутки	200 мг 1 раз в сутки

Таблица 5. Клинические эффекты БАБ при ХСН (ЕОК)

Условия/показания	Класс	Уровень
Улучшение выживаемости у всех с клинической СН, сниженной фракцией ЛЖ, бессимптомной систолической дисфункцией	I	A
Снижение ЧСС при сохраненной систолической функции	IIa	C
Профилактика ВСС	I	A

ков атриовентрикулярной блокады на электрокардиограмме и хорошо выраженной брадикардии [21].

Назначение бисопролола пациенту с ИБС позволяет адекватно контролировать и уровни АД (целевое АД менее 130/80 мм рт. ст.).

БАБ в лечении ХСН

Одним из тяжелых последствий ИБС, АГ и других ССЗ является ХСН. По данным исследования ЭПОХА-ХСН распространенность клинически выраженной ХСН среди населения России достигает 5,5%, что в 3–10 раз больше, чем в европейских странах. Если добавить пациентов с бессимптомной дисфункцией ЛЖ, то этот показатель возрастет до 11,7%, что соответствует 16 млн человек [22]. Хроническая гиперактивация симпатoadреналовой системы (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) служит причиной наиболее важных нейрогуморальных сдвигов, приводящих к неуклонному прогрессированию ХСН. Длительная гиперактивация САС приводит к ремоделированию сердца и прогрессированию ХСН [23, 24].

БАБ, предупреждая эффекты β -адренергической стимуляции, препятствуют реализации кардиотоксических эффектов катехоламинов, улучшают структурно-функциональное состояние миокарда, оказывают антиаритмическое и антиишемическое действие, предотвращают дальнейшую нейрогуморальную активацию и ремоделирование сердечно-сосудистой системы [24, 25].

Доказано, что в клинической практике у больных с ХСН наиболее эффективны бисопролол, метопролол суцинат медленного высвобождения и карведилол. Однако наиболее ответственный момент – это начало терапии БАБ при ХСН. Главными условиями безопасности применения БАБ при ХСН являются: стабильное состояние больного (отсутствие симптомов декомпенсации и тяжелой СН), использование БАБ в минимальной начальной дозе и постепенное ее титрование с периодичностью 1 раз в 2 нед в течение от 1 до 1,5 мес. При этом не рекомендуется сочетать БАБ с верапамилом, дилтиаземом, антиаритмическими и противовоспалительными нестероидными средствами. Рекомендуются дозы этих БАБ представлены в табл. 4.

Так, в исследовании CIBIS II на фоне применения бисопролола снижение риска общей смерти составило 34%. Лечение бисопрололом приводило к достоверному уменьшению потребности в госпитализациях из-за декомпенсации ХСН. В исследовании MERIT-HF у больных, получавших метопролол ретард, по сравнению с группой плацебо снижение риска смерти также составило 34%. А в исследовании COPERNICUS, где применяли карведилол, риск смерти снизился на 35% [26]. Однако в исследовании BEST (с буциндололом) и MDS (с метопрололом короткого действия) положительного эффекта на выживаемость пациентов с ХСН не отмечено.

Очень важное действие БАБ – влияние на риск внезапной смерти. На фоне терапии бисопрололом (CIBIS II) снижение его достигло 44%. В данном исследовании было показано, что при добавлении бисопролола к стандартному лечению больных с тяжелой СН III ФК (NYHA) значительно снижаются общая смертность (-33%) и смертность от ХСН (-36%), причем положительный эффект бисопролола не зависел от степени выраженности СН и ее этиологии [27].

Обнадешивающие результаты были получены и у наиболее тяжелых больных. В исследовании COPERNICUS с участием более 2 тыс. больных с ХСН III–IV ФК NYHA и ФВ \leq 25% (с симптомами ХСН в покое и при минимальной физической нагрузке) назначение карведилола снижало риск общей смерти на 35%, а риск внезапной смерти – на 67%, причем расхождение кривых смертности происходило уже через 3–4 мес от начала терапии [28].

Клинические эффекты БАБ при СН представлены в табл. 5.

Метаанализ результатов основных исследований по изучению эффективности БАБ у больных с ХСН показал, что дополнительное назначение к ним ИАПФ наряду с улучшением гемодинамических показателей и самочувствия пациентов снижает риск смертности на 37% и госпитализации на 41%.

БАБ и другие состояния

В связи с появлением БАБ нового поколения показания к их применению расширяются. Так, доказана возможность назначения с позитивным клиническим эффектом бисопролола при ряде сопутствующих

патологий: при СД типа 2, нетяжелой почечной недостаточности, дислипидемии и периферическом атеросклерозе (возможно применение бисопролола в невысоких дозах, при которых сохраняется его селективность).

БАБ и реальная практика

Если в 1990-х гг. в странах Западной Европы только 58% пациентов, перенесших ИМ, принимали БАБ, причем в эффективных дозах их получали только 11%, то в настоящее время ситуация с применением БАБ у больных ИБС существенно изменилась. Так, в исследовании CURAGE (2287 больных) получали БАБ в начале исследования и через 5 лет наблюдения 87% [29]. В российском исследовании по кардиореабилитации у больных ИБС после ИМ БАБ на протяжении 1 года наблюдения получали 90%.

Анализ амбулаторных историй болезни больных стенокардией в только что завершеном российском исследовании ПЕРСПЕКТИВА (n=2768) показал, что БАБ принимают 78,5% пациентов [30]. В исследовании 10-летней давности ATP-Survey БАБ получали 67,8% больных стабильной стенокардией [31]. Причем если раньше (в исследовании ATP-Survey) врачи активно назначали атенолол (49,4% пациентам), то в 2010 г. лидирующие позиции (и обоснованно!) занимает бисопролол (в исследовании ПЕРСПЕКТИВА его получали 47,7% пациентов). Назначение атенолола сократилось до 0,83%.

Однако сегодня в клинической практике не решена главная проблема терапии БАБ – пациенты принимают их в неадекватных дозах. Так, средняя доза бисопролола, назначаемая больным стенокардией, составила 5,96 мг. Поэтому, как и 10 лет назад, у российских пациентов со стенокардией ЧСС не снизилась: 72,8±0,2 уд/мин в исследовании ATP-Survey и 73,8±0,9 уд/мин в исследовании ПЕРСПЕКТИВА.

Как это ни парадоксально, но несмотря на доказанную эффективность БАБ имеется ряд субъективных обстоятельств, неоправданно сдерживающих их применение в широкой клинической практике. Со стороны врача это опасение развития побочных эффектов, а со стороны пациентов – низкая информированность и приверженность выполнению врачебных рекомендаций.

Опасение развития побочных эффектов БАБ заставляет врачей использовать малые (неадекватные) дозы препарата, редко их титровать и отменять препарат при достижении ЧСС в покое 60 уд/мин, что зачастую необоснованно. Конечно, назначение БАБ, особенно при ХСН или у пожилых больных, требует повторных визитов к врачу. В известных условиях работы поликлинических врачей такой подход может показаться нерациональным, хотя как раз именно применение БАБ в эффективных дозировках и комбинациях позволяет надежно контролировать АД, количество приступов стенокардии и существенно снизить число повторных госпитализаций и, следовательно, повторных обращений к врачу в связи с прогрессированием и ухудшением клинического течения ССЗ.

Заключение

Сегодня остается еще ряд вопросов, касающихся применения БАБ в клинической практике. Однако с учетом более чем полувекового опыта применения, а

также данных многочисленных крупных РКИ и мета-анализов с анализом соотношения риск/польза, лечение БАБ кардиологических больных с позиций доказательной медицины оправдано и однозначно определяется в пользу более широкого применения этой группы лекарственных средств и преимущественно за счет представителей последнего поколения.

Наличие селективности расширяет возможности использования БАБ при сопутствующих заболеваниях и снижает риск появления ряда побочных эффектов, которые в основном обусловлены воздействием на β_2 -адренорецепторы. Применение высокоселективного бисопролола у больных с ИБС и ХСН сопровождается снижением летальности и заболеваемости, а также улучшением общего состояния больных.

Выбор в пользу проверенных кардиоселективных БАБ, знание показаний и противопоказаний к их назначению, возможность управлять их нежелательными эффектами позволяют более широко использовать данные препараты в клинической практике.

Литература

- Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J et al. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. The Task Force on β -Blockers of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 1341–62.
- Национальные рекомендации ВНОК. Сб. под ред. Р.Г.Оганова, М.Н.Мамедова. 3-е изд. М.: Силуция-Полиграф, 2010.
- ESH-ESC Guidelines Committee. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105–87.
- Dablof B, Devereux R, Kjeldsen S. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized study against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
- Dablof B, Sever P, Wedel H 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2005. *Publ. online Sept. 4. 2005.*
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2003; 362: 1527–35.
- Lindholm L, Carlberg B, Samuelsson O. Should β -blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545–53.
- Elliott W, Meyer P. Incident diabetes in clinical trial of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201–7.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2008. *Online first.*
- Bangalore S, Wild D, Parkar S, Kukin M et al. Beta-blockers for primary prevention of heart failure in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1062–72.
- Wellstein A, Palm D, Belz GG et al. Concentration kinetics of propranolol, bisoprolol and atenolol in humans assessed with chemical detection and a subtype-selective beta-adrenoceptor assay. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 (Suppl. 11): S41–5.
- Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: Бином – СПб.: Неуский диалект, 2002: 134–59.
- Leopold G. Balanced pharmacokinetics and metabolism of bisoprolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 (Suppl. 11): S16–20.
- Kirch W, Rose I, Demers HG et al. Pharmacokinetics of bisoprolol during repeated oral administration to healthy volunteers and patients with kidney or liver disease. *Clin Pharmacokinet* 1987; 13: 110–7.
- Cheung WK, Begg E et al. Dose proportionality of bisoprolol in an. *Pharm Res* 1988; 5 (Suppl): S159.
- Jacob S et al. *Am O Hypertens* 1998; 11: 1258–65.
- Bakris GL et al. *JAMA* 2004; 292: 2227–36.
- Neutel JM, Smith DH, Ram CV et al. Application of ambulatory blood pressure monitoring in differentiating between antihypertensive agents. *Am J Med* 1993; 94: 181–7.

19. DeMunck E et al. Bisoprolol pilot studies in myocardial infarction. *Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 (Suppl. 5): 196.
20. Van de Ven LLM et al. Safety of beta-blocker therapy with and without thrombolysis: a comparison of bisoprolol and atenolol in acute myocardial infarction. *Curr Ther Res* 1996; 57: 313.
21. ACC/AHA/ACP-ACIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC* 2003; 41: 159–68.
22. Фомин ИВ, Беленков ЮН, Мареев ВЮ и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. *Сердечная недостаточность*. 2006; 7 (3): 112–5.
23. Лопатин ЮМ. Симпто-адреналовая система при сердечной недостаточности: роль в патогенезе и возможности коррекции. *Сердечная недостаточность*. 2003; 4 (2): 105–6.
24. Сворцов АА, Мареев ВЮ. Бета-блокаторы при хронической сердечной недостаточности: какой тип бета-адренергической блокады предпочтительнее? *Cons. Med.* 2001; 3 (2): 79–82.
25. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J et al. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. *The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Eur Heart J* 2004; 25: 1341–62.
26. Рылова АК, Розанов АВ. Терапия β -блокаторами в специальных группах пациентов, страдающих ХСН (обзор результатов анализа в подгруппах исследований CIBIS II, COMET, CO-PERNICUS и MERIT HF). *Сердце*. 2003; 2 (4): 193–6.
27. CIBIS-II Investigators and Committees. *The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. Lancet* 1999; 353 (9146): 9–13.
28. Packer M, Coats AJS, Fowler MB for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group (COPERNICUS). *Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure. NEJM* 2001; 344 (22): 1651–8.
29. Аронов ДМ, Лупанов ВП. Исследование COURAGE: обескураживают или воодушевляют его результаты? *Кардиоваск. тер. и профилактика*. 2007; 7: 95–104.
30. Бубнова МГ, Аронов ДМ, Оганов РГ и др. (от имени исследователей). Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной практике. *Российское исследование ПЕРСПЕКТИВА (ч. I). Кардиоваск. тер. и профилактика*. 2010; 6: 47–56.
31. Eastaugh JL, Calvert MJ, Freemantle N. Highlighting the need for better patient care in stable angina: results of the international Angina Treatment Patterns (ATP) Survey in 7074 patients. *Family Practise* 2005; 22: 43–50.

Профилактический эффект нового антиоксиданта SkQ1 на аритмии при окислительном стрессе

В.Л.Лакомкин¹, В.И.Капелько²

¹Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития РФ, Москва; ²НИИ Митохонгенерии МГУ, Москва

Резюме. Актуальность темы. Окислительный стресс в кардиомиоцитах сопровождается окислительной модификацией белков кальциевого транспорта, приводящей к аритмии и нарушению сократительной функции. **Цель работы.** Изучение действия нового митохондриального антиоксиданта SkQ1 на развитие аритмий при окислительном стрессе.

Материалы и методы. Крысы популяции Wistar получали препарат SkQ1 ежедневно в течение 3 нед по 0,02–0,2–2,0–250 нмоль/кг per os. В опытах на изолированных сердцах с ретроградной перфузией измеряли частоту сокращений и изоволюмическое давление в левом желудочке во время 40-минутного введения пероксида водорода (100 мкМ).

Результаты. В первые 20 мин введения пероксида водорода развиваемое давление снижалось, а частота сокращений слегка возрастала. В диапазоне 25–40 мин поднималось конечное диастолическое давление и возникали разнообразные нарушения ритма вплоть до фибрилляции, которая иногда спонтанно прекращалась. Тяжесть аритмии оценивали по бальной системе. Сердца животных, которые предварительно получали SkQ1 в дозах 0,02–0,2 нмоль/кг/сут, отличались от полученных в контрольной группе 3–4-кратным снижением индекса аритмии. В этих группах относительное число опытов, в которых сохранялся нормальный ритм, превышало контрольную величину примерно в 3 раза, а число опытов с фибрилляцией было снижено в 2–4 раза. Величина кумулятивного индекса аритмии хорошо коррелировала с конечным диастолическим давлением ($r=0,73$), что позволяет предполагать наличие общей основы – повышения диастолического уровня Са⁺⁺ в миоплазме. Результаты в группе, получавшей SkQ1 в дозе 2 нмоль/кг/сут, были близки к группам 0,02–0,2 нмоль/кг, в то время как в группе 250 нмоль/кг результаты не отличались от контроля.

Заключение. Профилактическое применение митохондриального антиоксиданта SkQ1 в очень малых дозировках значительно уменьшило тяжесть аритмий изолированного сердца, подвергнутого окислительному стрессу.

Ключевые слова: изолированное сердце, антиоксиданты, аритмии, пероксид водорода.

Prophylactic effect of new antioxidant SkQ1 on arrhythmias at oxidative stress

V.L.Lakomkin¹, V.I.Kapelko²

¹Russian Cardiological Research;

²Productive Complex, Moscow, Russia

Summary. *Background.* The oxidative stress in cardiomyocytes is associated with oxidative modification of calcium transport proteins resulted in arrhythmia and cardiac function disorders.

Aim. Studying of preliminary administration of novel mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 on arrhythmias developed at oxidative stress.

Materials and methods. The substance was alimentary given to Wistar rats daily during 3 weeks in varying doses, from 0,02 to 250 nmoles/kg/day. The isolated hearts were perfused by standard procedure, the isovolumic left ventricular pressure and heart rate were recorded during oxidative stress induced by an introduction of hydrogen peroxide (100 microM).

Results. The developed pressure fell and heart rate slightly increased in the first 20 min of hydrogen peroxide introduction. In the range 25–40 min, enddiastolic pressure rose and various rhythm disorders occurred up to fibrillation that sometimes spontaneously disappeared. The severity of arrhythmia was evaluated by score scale. Hearts of rats supplemented with SkQ1 in doses 0,02–0,2 nmol/kg differed from control group by 3–4-fold lower index of arrhythmia. In these groups, the relative quantity of experiments in which the normal rhythm was preserved was approximately 3 times higher as compared with the control, and the quantity of experiments with fibrillation was 2–4 times less. The value of cumulative index of arrhythmia correlated well with enddiastolic pressure ($r=0,73$) that suggested a common basis for them, namely an elevation of diastolic Ca^{++} level in the myopasma. The results in the group received SkQ1 in dose 2,0 nmol/kg were similar to those in above mentioned groups while in the group 250 nmol/kg they did not differ from the control.

Conclusion. The preliminary administration of novel mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 in very small dosage significantly decreased the severity of arrhythmias developed at oxidative stress of the isolated heart.

Key words: isolated heart, antioxidants, arrhythmias, hydrogen peroxide.

Сведения об авторах

Лакомкин Владимир Леонидович – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. экспериментальной патологии сердца института экспериментальной кардиологии РКНПК Минздравсоцразвития РФ. Тел.: (495) 414-67-55

Капелько Валерий Игнатьевич – д-р мед. наук, руководитель лаб. экспериментальной патологии сердца института экспериментальной кардиологии РКНПК Минздравсоцразвития РФ. E-mail: v.kapelko@cardio.ru

Введение

Активные формы кислорода (АФК) играют не только повреждающую, но и регуляторную роль во многих клетках [1–5]. Основным источником АФК являются митохондрии, а для защиты клеточных органелл от возможного повреждающего действия АФК клетки располагают антиоксидантной системой. Она представлена как низкомолекулярными антиоксидантами (витаминами), так и специализированными ферментами. Преобладание образования АФК над антиоксидантной защитой определяется как окислительный стресс. Его негативное действие может быть уменьшено при увеличении содержания компонентов антиоксидантной системы [6–9] или повышении активности антиоксидантных ферментов [10]. Однако алиментарные или адаптационные способы повышения функциональной мощности антиоксидантной системы не позволяют прицельно изменить свойства митохондрий, в частности повысить их антиоксидантный потенциал. Даже такой естественный метаболит, как коэнзим Q_{10} – компонент дыхательной цепи митохондрий, доставляемый в организм в увеличенных количествах, может встраиваться не только в митохондриальные, но и в другие мембраны.

В последние годы значительное внимание привлечен новый способ направленного транспорта молекул в митохондрии – использование ионов Скулачева. Если к катиону трифенилфосфония, способному проникать через мембраны, присоединить некую полезную молекулу, она неизбежно попадет в митохондрии, обладающие в клетках наибольшим отрицательным потенциалом [11, 12]. Осуществленный таким образом в сериях работ группы Murphy [13–16] транспорт коэнзима Q_{10} (MitoQ) действительно изменил свойства митохондрий. Не принимая участие в транспорте электронов, как другие хиноны, это соединение находится практически всегда в восстановленном состоянии, что повышает

его антиоксидантную способность по отношению к супероксиду, пероксинитриту и перекисному окислению липидов [14].

Эти работы показали перспективность данного приема в отношении других веществ, также обладающих антиоксидантными свойствами. Недавно группой химиков под руководством В.П.Скулачева была синтезирована потенциально более перспективная молекула, получившая обозначение SkQ1 [17]. Ее отличие от MitoQ состоит в использовании пластохинона вместо убихинона. Пластохинон выполняет в хлоропластах растений функцию, подобную убихинону в животных клетках, но, существуя в условиях гораздо более высокого напряжения кислорода, должен обладать повышенной антиоксидантной способностью. Имея в своей структуре того же «лоцмана», что и MitoQ, SkQ1 может проникать в митохондрии клеток различных органов и повышать их антиоксидантные свойства. В связи с этим возникает вероятность, что применение SkQ1 может быть полезным в ситуациях, связанных с возникновением окислительного стресса, в частности при реперфузии ишемического сердца [12, 15]. В данной работе было исследовано действие окислительного стресса, вызываемого введением пероксида водорода, на функцию изолированного сердца крыс, длительное время получавших SkQ1. Данный способ широко используется для характеристики антиоксидантного статуса миокарда [7, 18].

Материалы и методы

Крысы популяции Wistar весом 300–350 г получали препарат SkQ1 ежедневно в течение 3 нед по 0,02–0,2–2,0–250 нмоль/кг per os посредством добавления к навеске творога. Контрольной группе животных к корму добавляли бромат натрия в аналогичной дозировке. Опыты на изолированных сердцах выполняли на 1–2-й день после окончания введения препаратов по стандартной методике [6–7] в

Рис. 1. Динамика частоты сокращений (ЧС, квадраты), развиваемого давления (РД, круги) и конечного диастолического давления (КДД, треугольники) в первые 30 мин введения пероксида водорода (100 мкМ). Из расчета исключали опыты с фибрилляцией. Величины ЧС и РД выражены в процентах к исходным величинам, а КДД – в мм рт. ст. (M±m).

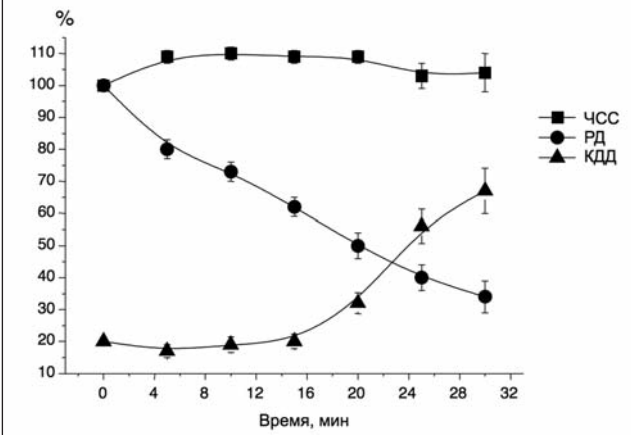
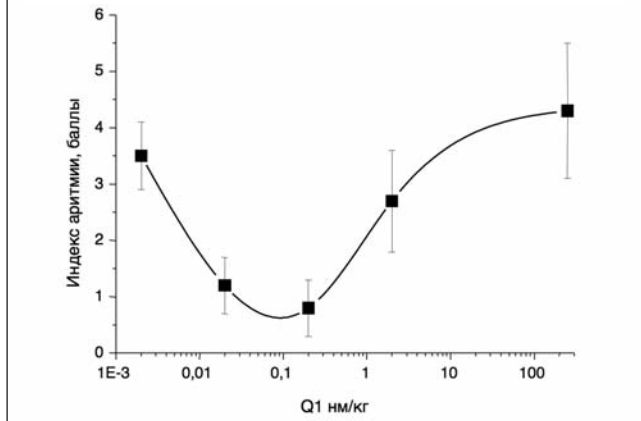


Рис. 2. Влияние длительного введения SkQ1 в разных дозировках на устойчивость ритма сердца при введении H₂O₂. Индекс аритмии посчитан за период 25–40 мин. Группы: К – контроль, 0,02–250 – дозы SkQ1 (нмоль/кг). Звездочками отмечена статистически достоверная (p<0,05) разница по сравнению с величиной в соответствующей контрольной группе.



условиях ретроградной перфузии сердца с контролируемой скоростью перфузии, измерением спонтанной частоты сокращений и изоволюмического давления в левом желудочке, характеризующего силу сокращений волокон желудочка при постоянной их длине. Давление в баллончике регистрировали при помощи электроманометра Gould Statham P23Db и регистратора Gould 2400S (США). Основным показателем функциональной активности изоволюмического сердца было произведение развиваемого давления и частоты сокращений (интенсивность сократительной функции, ИСФ). Протокол опыта включал оценку антиоксидантного статуса сердца при введении в коронарные сосуды стандартной дозировки H₂O₂ (100 мкМ) в качестве индуктора свободнорадикального окисления. При достаточно длительном введении возникали значительные изменения частоты и ритма сокращений. Для оценки тяжести аритмии рассчитывали индекс аритмии по следующей шкале: ЧС (частота сокращений) ниже 90/мин – 2 балла, ниже 180/мин – 1 балл, выше 360/мин – 1 балл, выше 450/мин – 2 балла, при этом эпизод фибрилляции (остановки сердца) считали за 4 балла.

Результаты

Исходные показатели сократительной функции сердца контрольных крыс при скорости перфузии 20 мл/мин/г соответствовали ранее полученным данным на этом объекте – ЧС 282±6 /мин, развиваемое давление – 160±4 мм рт. ст., показатель ИСФ – 752±16 мм рт. ст./с (n=48). Показатели функции сердца крыс, получавших SkQ1, практически не отличались от контроля. В контрольной серии (n=25) введение пероксида водорода (100 мкМ) в коронарное русло в первые 15 мин достоверно повышало частоту на 11% (рис. 1). Однако снижение развиваемого давления по степени превышало прирост частоты, поэтому показатель ИСФ неуклонно снижался. Конечное диастолическое давление начинало повышаться только через 20 мин введения H₂O₂, достигая высоких значений к концу введения. Динамика изучаемых показателей в сериях SkQ1 была аналогична контрольным опытам.

Дальнейшее введение H₂O₂ к 25–40-й минуте сочеталось с развитием брадикардии и аритмии в боль-

шинстве опытов. Эти нарушения нарастали к концу введения, но автоматизм сердец крыс, получавших SkQ1 в дозах 0,02–0,2–2 нмоль/кг (n=11, 23 и 9 соответственно), оказался более устойчивым к действию H₂O₂ – кумулятивный индекс аритмии был снижен в несколько раз (рис. 2). Нормальный ритм сохранялся в 22% опытов контрольной группы, в то время как в указанных группах SkQ1 – в 55, 70 и 58% опытов соответственно. Фибрилляция возникала в 44% опытов контрольной группы, этот показатель был в несколько раз ниже в группах SkQ1 0,02–2 нмоль/кг (рис. 3).

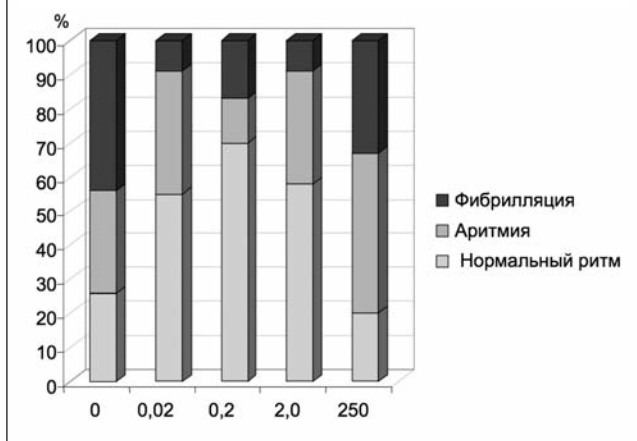
Поскольку развитие аритмий совпадало с началом подъема конечного диастолического давления (см. рис. 1), была определена корреляция между конечным диастолическим давлением на 25-й минуте и кумулятивным индексом аритмии за 25–40 мин. Коэффициент корреляции оказался очень близким в контрольной группе (r=0,73) и группе 0,2 нмоль/кг SkQ1 (r=0,74).

Обсуждение

Основной результат работы состоит в том, что сердца животных, длительно получавших SkQ1, отличались значительным уменьшением частоты и длительности аритмии при введении пероксида водорода в коронарные сосуды изолированного сердца. Возникновение аритмии и фибрилляции сердца крыс при окислительном стрессе, в том числе под влиянием H₂O₂, было известно более 20 лет назад [19, 20]. Снижение автоматизма синусного узла способствует возникновению эктопических очагов в желудочках, что выражается развитием пароксизмальной тахикардии и фибрилляции изолированного сердца в широком диапазоне H₂O₂ – от 0,1 до 1 мМ [20–22]. Степень выраженности аритмии была гораздо больше у 6- и 12-месячных крыс по сравнению с 3-месячными, что сочеталось с меньшим выходом окисленного глутатиона и сниженной активностью глутатионпероксидазы [22]. Как показали прямые измерения [23], примерно 40% вводимого пероксида поглощается миокардом и при внешней концентрации H₂O₂=100 мкМ уровень АФК в цитоплазме повышается вдвое [24].

Повышенный уровень АФК в кардиомиоцитах вызывает дозозависимые изменения функции и мета-

Рис. 3. Влияние длительного введения SkQ1 в разных дозировках на структуру ритма сердца после 40 мин введения H₂O₂. Представлено относительное количество опытов с различным ритмом. Группы: 0 – контроль, 0,02–250 – дозы SkQ1 (нмоль/кг).



близма. Даже минимальные концентрации H₂O₂ (1–10 мкМ) укорачивают эффективный рефрактерный период, что сочетается с выходом КФК и окисленного глутатиона [25]. При дальнейшем повышении концентрации H₂O₂ зарегистрированные изменения ионных токов оказались самыми разными, но начальное действие H₂O₂ на клетки синусового узла сопровождалось усилением входящего Ca⁺⁺ тока и длительности потенциала действия [26], который укорачивался при длительном применении H₂O₂ [27]. Далее возрастала внутриклеточная концентрация Na⁺ и Ca⁺⁺ [28] вследствие замедленной инактивации входящих токов Na⁺ и Ca⁺⁺ [28–29]. Повышенный уровень Na⁺ в миоплазме дополнительно способствует входу Ca⁺⁺ в клетку через Na⁺-Ca⁺⁺ обменник [30]. А повышение миоплазматического Ca⁺⁺ является основной причиной эктопической активности кардиомиоцитов желудочков, нередко приводящей к фибрилляции сердца [31, 32].

Сократительная функция изолированного сердца снижалась как при повышенном [21], так и при неизменном [24] уровне миоплазматического Ca⁺⁺, что может указывать на вероятное снижение чувствительности миофибрилл к Ca⁺⁺. Действительно, это было показано в фундаментальной работе Wu и соавт. [33]. Оказалось, что уже 100 мкМ H₂O₂ вызывает закисление миоплазмы кардиомиоцитов на 0,24 единицы pH при неизменном уровне миоплазматического Ca⁺⁺, а ионы H⁺, как хорошо известно, успешно конкурируют с Ca⁺⁺ за места связывания на тропонине. Далее в серии прицельных опытов авторы исключили вовлеченность в эффект известных клеточных регуляторов pH и окислительного фосфорилирования, но установили значительное замедление гликолитического синтеза АТФ, вероятно, вследствие ингибирования ГАФДГ. Возникновение ацидоза при действии H₂O₂ (30 мкМ–3 мМ) было позже подтверждено на предсердии человека [34], как полагают авторы, вследствие ингибирования функции Na⁺-H⁺-обменника и других белков транспорта H⁺ в результате действия HO^{*}.

Таким образом, внутриклеточный ацидоз можно считать одной из основных причин развития отрицательного инотропного эффекта под влиянием пероксида водорода, особенно в сочетании с повышением концентрации неорганического фосфата из-за нарушенного ресинтеза АТФ. На скинированных

миокардиальных волокнах показано дополнительное ухудшение чувствительности миофибрилл к Ca⁺⁺ при сочетании повышения концентрации H⁺ и Pi [35]. Другой вероятной причиной может быть снижение активности Ca⁺⁺-АТФазы саркоплазматического ретикулума вследствие окисления сульфгидрильных групп фермента [36]. Вследствие сниженного поглощения Ca⁺⁺ из миофибрилл снижается активирующая порция Ca⁺⁺ при возбуждении, и одновременно возникает контрактура миокарда [21, 30], что в наших условиях выражается в повышении конечного диастолического давления. Примечательно, что степень его повышения прямо коррелировала с индексом аритмии, что может быть объяснено на основе повышения уровня миоплазматического Ca⁺⁺.

Прямым следствием повышенного уровня миоплазматического Ca⁺⁺ является его увеличенное поступление в митохондрии. Они обладают меньшим сродством к Ca⁺⁺ по сравнению с саркоплазматическим ретикулумом, но имеют большую емкость и при значительном повышении Ca⁺⁺ в миоплазме связывают избыток Ca⁺⁺, который затем постепенно перемещается в миоплазму и ретикулум. В присутствии АФК поглощение Ca⁺⁺ митохондриями усиливается [37]. Как показали измерения с применением родамина 2, оно возрастает уже через 5–10 мин после начала действия H₂O₂ [38], далее нарушается работа II и IV комплексов, возрастает проницаемость мембраны, снижается потенциал митохондрий, нарушается работа цикла Кребса, снижаются запасы энергии [39].

В опытах с применением SkQ1 (0,02–2,0 нмоль/кг) наблюдали менее выраженный подъем конечного диастолического давления и низкий индекс аритмий при длительном действии H₂O₂. Важно отметить, что аритмии при введении H₂O₂ возникали в период, когда начинал снижаться мембранный потенциал [38], и, следовательно, способность сердец животных, получавших SkQ1, удерживать нормальный ритм может быть связана с поддержанием нормального потенциала митохондрий. Можно предполагать, что благодаря повышенной антиоксидантной способности мембран митохондриальных предотвращается перекисное окисление мембранных липидов и поддерживается высокая Ca⁺⁺ емкость митохондрий, в значительной мере компенсирующая нарушенную функцию окисленных белков кальциевого транспорта. В результате кальциевая перегрузка миоплазмы оказывается не столь значительной, и клетки могут сохранять способность к автоматизму. С таким предположением согласуются данные о меньшем повреждающем эффекте H₂O₂ в случае предварительного применения кальциевых антагонистов на изолированном сердце крысы [40].

Дополнительным фактором, способным повлиять на кальциевый транспорт при накоплении SkQ1 в митохондриях, может быть прекращение осцилляций цитоплазматического Ca⁺⁺. Такой эффект наблюдали в опытах на клетках поджелудочной железы после встраивания MitoQ в митохондриальные мембраны [41]. Выяснилось, что в основе этого эффекта лежит прекращение периодического выделения митохондриями активных форм кислорода, которые окисляют молекулы белков кальциевого транспорта. Есть основания думать, что SkQ1 при встраивании в

митохондриальные мембраны митохондрий оказывает действие аналогичное MitoQ, и это может затруднить возникновение аритмий.

Следует подчеркнуть, что поддержание устойчивой автоматической способности, по-видимому, зависит от оптимального содержания SkQ1 в митохондриальных мембранах, поскольку при высокой дозировке SkQ1 (250 нмоль/кг) индекс аритмий практически не отличался от контроля. Принимая во внимание, что транспорт SkQ1 в митохондрии происходил в течение нескольких недель, а коэффициент гидрофобности этих соединений составляет примерно 1:19000, накопление SkQ1 в митохондриальных мембранах может соответствовать микромолярным величинам.

Защитное действие SkQ1 при окислительном стрессе было связано с изменением автоматизма и ритма сердца, но не с сократительной функцией миокарда. Подобные результаты наблюдали также в других исследованиях. Предварительная перфузия изолированного сердца с 20 мкМ H₂O₂ значительно уменьшала выраженность реперфузионных аритмий после тотальной ишемии сердца, но не влияла на развиваемое давление [42]. Также после физической тренировки наблюдали уменьшение только биохимических признаков поражения миокарда при H₂O₂, но не его функции [43]. Отсутствие благоприятного эффекта SkQ1 на сократительную функцию миокарда скорее всего обусловлено развитием ацидоза при действии H₂O₂ [33], снижающего кальциевую чувствительность миофибрилл. Другой причиной может стать ограничение диффузии SkQ1 в кардиомиоцитах. Поверхностно расположенные митохондрии могут связать большее количество SkQ1, чем расположенные в глубине среди миофибрилл, поэтому снабжение энергией мембранных ионных насосов может нарушаться меньше, чем обеспечение сократительной функции.

Заключение

Результаты данной работы впервые показали, что длительное введение SkQ1 в организм защищает проводящую систему сердца от нарушений, вызываемых действием пероксида водорода. Этот результат хорошо согласуется с профилактическим действием SkQ1 при другом виде окислительного стресса – постишемической реперфузии [44].

Литература

1. Скулачев В.П. О биохимических механизмах эволюции и роли кислорода. *Биохимия*. 1998; 63 (11): 1570–9.
2. Simko F, Simko J. The potential role of nitric oxide in the hypertrophic growth of the left ventricle. *Physiol Res* 2000; 49 (1): 37–46.
3. Pimentel DR, Amin JK, Xiao L et al. Reactive oxygen species mediate amplitude-dependent hypertrophic and apoptotic responses to mechanical stretch in cardiac myocytes. *Circ Res* 2001; 89 (5): 453–60.
4. Bogoyevitch MA, Ng DC, Court NW et al. Intact mitochondrial electron transport function is essential for signalling by hydrogen peroxide in cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32 (8): 1469–80.
5. Капелько В.И. Регуляторная роль кислородных радикалов в миокардиальных клетках. *Рос. физиол. журн.* 2004; 6: 681–91.
6. Лакомкин В.Л., Коновалова Г.Г., Каленикова Е.В. и др. Коэнзим Q защищает миокард крысы при окислительном стрессе, индуцируемом пероксидом водорода. *Биохимия*. 2004; 69 (5): 639–46.

7. Лакомкин В.Л., Коновалова Г.Г., Каленикова Е.В. и др. Изменение антиоксидантного статуса миокарда под влиянием коэнзима Q10 при окислительном стрессе. *Биохимия*. 2005; 70 (1): 97–104.
8. Conklin KA. Coenzyme Q10 for prevention of antibrucyline-induced cardiotoxicity. *Integr Cancer Ther* 2005; 4 (2): 110–30.
9. Chizzo AJ, Schneider CM, Hayward R. Voluntary exercise protects against acute doxorubicin cardiotoxicity in the isolated perfused rat heart. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 289 (2): R424–31.
10. Sarvazyan NA, Askari A, Huang WH. Effects of doxorubicin on cardiomyocytes with reduced level of superoxide dismutase. *Life Sci* 1995; 57 (10): 1003–10.
11. Liberman EA, Topali VP, Tsofina LM et al. *Nature* 1969; 222: 1076–8.
12. Skulachev VP. How to clean the dirtiest place in the cell: cationic antioxidants as intramitochondrial ROS scavengers. *IUBMB Life* 2005; 57 (4–5): 305–10.
13. Smith RA, Porteous CM, Gane AM, Murphy MP. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 5407–12.
14. James AM, Cochem O HM, Smith RAJ, Murphy MP. Interactions of mitochondria-targeted and untargeted ubiquinones with the mitochondrial respiratory chain and reactive oxygen species: implications for the use of exogenous ubiquinones as therapies and experimental tools. *J Biol Chem* 2005; 280 (22): 21295–312.
15. Adlam VJ, Harrison JC, Porteous CM, James AM et al. Targeting an antioxidant to mitochondria decreases cardiac ischemia-reperfusion injury. *FASEB J* 2005; 19: 1088–95.
16. Ross MF, Kelso GF, Blaikie FH et al. Lipophilic triphenylphosphonium cations as tools in mitochondrial bioenergetics and free radical biology. *Biochemistry (Mosc)* 2005; 70 (2): 222–30.
17. Бакеева Л.Е., Барсков И.В., Егоров М.В. и др. Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения. *Терапия некоторых старческих патологий, опосредованных АФК (сердечной аритмии, инфарктов сердца и почки и инсульта головного мозга)*. *Биохимия*. 2008; 73 (12) 1607–21.
18. Miki S, Asbraf M, Salka S, Sperelakis N. Myocardial dysfunction and ultrastructural alterations mediated by oxygen metabolites. *J Mol Cell Cardiol* 1988; 20: 1009–24.
19. Меерсон Ф.З., Белкина Л.М. Предупреждение аритмий и фибрилляции сердца с помощью антиоксидантов. *Бюл. экск. биол. мед.* 1986; 101 (6): 3–9.
20. Hayashi H, Miyata H, Watanabe H et al. Effects of hydrogen peroxide on action potentials and intracellular Ca²⁺ concentration of guinea pig heart. *Cardiovasc Res* 1989; 23 (9): 767–73.
21. Abete P, Napoli C, Santoro G et al. Age-related decrease in cardiac tolerance to oxidative stress. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31 (1): 227–36.
22. Takemura G, Onodera T, Millard RW, Asbraf M. Demonstration of hydroxyl radical and its role in hydrogen peroxide-induced myocardial injury: hydroxyl radical dependent and independent mechanisms. *Free Radic Biol Med* 1993; 15 (1): 13–25.
23. Luo J, Xuan YT, Gu Y, Prabhu SD. Prolonged oxidative stress inverts the cardiac force-frequency relation: role of altered calcium handling and myofilament calcium responsiveness. *J Mol Cell Cardiol* 2006; 40 (1): 64–75.
24. Lesnefsky EJ, Williams GR, Rubinstein JD et al. Hydrogen peroxide decreases effective refractory period in the isolated heart. *Free Radic Biol Med* 1991; 11 (6): 529–35.
25. Guo J, Giles WR, Ward CA. Effect of hydrogen peroxide on the membrane currents of sinoatrial node cells from rabbit heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: 992–9.
26. Satoh H, Matsui K. Electrical and mechanical modulations by oxygen-derived free-radical generating systems in guinea-pig heart muscles. *J Pharm Pharmacol* 1997; 49 (5): 505–10.
27. Song Y, Shryock JC, Wagner S et al. Blocking late sodium current reduces hydrogen peroxide-induced arrhythmogenic activity and contractile dysfunction. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 318 (1): 21–22.
28. Lavi R, Shainberg A, Friedmann H et al. Low energy visible light induces reactive oxygen species generation and stimulates an increase of intracellular calcium concentration in cardiac cells. *J Biol Chem* 2003; 278 (42): 40917–22.
29. Wagner S, Seidler T, Picht E et al. Na(+)-Ca(2+) exchanger over-

- reexpression predisposes to reactive oxygen species-induced injury. *Cardiovasc Res* 2003; 60 (2): 404–12.
30. Hясер J, Blatter LA, Lipsius SL. Intracellular Ca²⁺ release contributes to automaticity in cat atrial pacemaker cells. *J Physiol* 2000; 524 (2): 415–22.
31. Omicbi C, Lamp ST, Lin SF et al. Intracellular Ca dynamics in ventricular fibrillation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H1836–44.
32. Wu ML, Tsai KL, Wang SM et al. Mechanism of hydrogen peroxide and hydroxyl free radical-induced intracellular acidification in cultured rat cardiac myoblasts. *Circ Res* 1996; 78 (4): 564–72.
33. Chao CM, Jin JS, Tsai CS et al. Effect of hydrogen peroxide on intracellular pH in the human atrial myocardium. *Chin J Physiol* 2002; 45 (3): 123–9.
34. Векслер В.И., Елизарова Е.П., Капелько В.И. Влияние фосфата и ацидоза на кальциевую чувствительность миофибрилл. *Бюлл. эксп. биол. мед.* 1985; 2: 133–5.
35. Okabe E, Tsujimoto Y, Kobayashi Y. Calmodulin and cyclic ADP-ribose interaction in Ca²⁺ signaling related to cardiac sarcoplasmic reticulum: superoxide anion radical-triggered Ca²⁺ release. *Antioxid Redox Signal* 2000; 2 (1): 47–54.
36. Nieminen AL, Byrne AM, Herman B, Lemasters JJ. Mitochondrial permeability transition in hepatocytes induced by t-BuOOH: NAD(P)H and reactive oxygen species. *Am J Physiol* 1997; 272: C1286–94.
37. Long X, Goldenthal MJ, Wu GM, Marin-Garcia J. Mitochondrial Ca²⁺ flux and respiratory enzyme activity decline are early events in cardiomyocyte response to H₂O₂. *J Mol Cell Cardiol* 2004; 37 (1): 63–70.
38. Mallet RT, Squires JE, Bhatia S, Sun J. Pyruvate restores contractile function and antioxidant defenses of hydrogen peroxide-challenged myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 2002; 34 (9): 1173–84.
39. Yao K, Ina Y, Sonoda R et al. Protective effects of benidipine on hydrogen peroxide-induced injury in rat isolated hearts. *J Pharm Pharmacol* 2003; 55 (1): 109–14.
40. Camello-Almaraz MC, Pozo MJ, Murphy MP, Camello PJ. Mitochondrial production of oxidants is necessary for physiological calcium oscillations. *J Cell Physiol* 2006; 206 (2): 487–94.
41. Takeshima S, Vaage J, Valen G. Can reactive oxygen species precondition the isolated rat heart against arrhythmias and stunning? *Acta Physiol Scand* 1997; 161 (3): 263–70.
42. Taylor RP, Ciccolo JT, Starnes JW. Effect of exercise training on the ability of the rat heart to tolerate hydrogen peroxide. *Cardiovasc Res* 2003; 58 (3): 575–81.
43. Shattock MJ, Manning AS, Hearse DJ. Effects of hydrogen peroxide on cardiac function and post-ischaemic functional recovery in the isolated 'working' rat heart. *Pharmacology* 1982; 24 (2): 118–22.
44. Лакомкин В.Л., Капелько В.И. Защитный эффект митохондриального антиоксиданта SkQ1 при ишемии и реперфузии сердца. *Кардиология.* 2009; 49 (10): 55–60.

Правила предоставления рукописей к публикации в журнале «Кардиосоматика» (Кардиосоматика)

**Уважаемые коллеги! Журнал РосОКР «Кардиосоматика» (Кардиосоматика)
готов принимать статьи к публикации**

I. Общие требования к предоставляемым материалам

- Статья должна соответствовать профилю и уровню научных публикаций журнала.
- Язык публикуемых статей – русский.
- Объем статьи не должен превышать 14 страниц (30 000 знаков) Список литературы следует ограничивать основными источниками (желательно не более двадцати).
- Очередность публикации статей определяет редакция.
- Статьи публикуются при положительном решении редакции. Автор может получить мотивированный отказ в публикации от главного редактора журнала по телефону или электронной почте.
- К рассмотрению принимаются статьи, направленные в редакцию:
 - на электронном носителе (дискета, CD, DVD, флеш-диск);
 - посредством электронной почты по адресу: agonovdm@mail.ru проф. Аронову Д.М.
 Предоставление статьи на бумажном носителе не обязательно. Статьи, CD-диски и другие электронные носители не возвращаются.
- Статья предоставляется в виде единого файла, включающего рисунки, таблицы, список литературы, резюме с ключевыми словами. Формат файла MS Word или rtf. Желательно использование популярных шрифтов (Times New Roman, Arial и т.д.), размер шрифта 12, межстрочный интервал полуторный. Таблицы следует оформлять средствами MS Word непосредственно в статье. Название графического материала необходимо приводить в ссылке на него, а нумерацию производить арабскими цифрами.
- По умолчанию графические материалы будут напечатаны в черно-белом исполнении, по возможности – в цвете.
- Титульный лист должен содержать фамилию, имя и отчество автора; ученые степени, звания, должность и место работы; контактную информацию (почтовый адрес с индексом, телефон, адрес электронной почты). Если авторов несколько, необходимо указать информацию о каждом авторе.
- Авторы несут ответственность за содержание статей и за сам факт их публикации.
- Редакция не всегда разделяет мнения авторов и не несет ответственности за недостоверность публикуемых данных.
- Редакция не несет ответственности перед авторами и/или третьими лицами и организациями за возможный ущерб, нанесенный публикацией статьи.
- Научные статьи на усмотрение редакции могут быть подвергнуты независимой экспертизе (рецензированию). Рецензенты – специалисты ведущих российских клиник и институтов, докторов медицинских наук.

II. Требования ВАК к публикациям

Необходимо предоставить (дополнительно к вышеописанному):

- краткую аннотацию статьи на русском языке;
- перечень ключевых слов на русском языке.

В конце статьи обязателен библиографический список. Его оформление должно соответствовать ГОСТ 7.0.5-2008. «Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления».

В случае невыполнения указанных требований редакция оставляет за собой право отказать в публикации статьи.

Медиа Медика



- «Consilium Medicum»**
- для практикующих врачей
 - 12 номеров в год
 - каждый номер посвящен различным разделам медицины
 - тираж 55 000 экз.



- «Справочник Поликлинического Врача»**
- для врачей поликлиник
 - 12 номеров в год
 - тираж 45 000 экз.



- «Гинекология»**
- для акушеров-гинекологов
 - 6 номеров в год
 - гл. редактор В.Н.Прилепская
 - тираж 15 000 экз.



- «Современная Онкология»**
- для онкологов
 - 4 номера в год
 - гл. редактор И.В.Поддубная
 - тираж 5 000 экз.



- «Болезни сердца и сосудов»**
- для кардиологов, терапевтов, неврологов, эндокринологов и ангиохирургов
 - 4 номера в год
 - тираж 15 000 экз.



- «Кардиологический вестник»**
- для кардиологов
 - 2 номера в год
 - гл. редактор Е.И.Чазов
 - тираж 3 000 экз.



Хирургия – 2 номера



Педиатрия – 4 номера



Болезни органов дыхания – 1 номер



Гастроэнтерология – 2 номера



Дерматология – 4 номера



Неврология – 2 номера

Приложения к журналу «Consilium Medicum». Ежегодно выходят приложения по следующим тематикам:

Тираж приложений – 20 000 экз, аудитория – врачи-специалисты (педиатры, хирурги, гастроэнтерологи и т.д.)



- «Психиатрия и Психофармакотерапия»**
- для психиатров и психофармакологов
 - 6 номеров в год
 - гл. редактор П.В.Морозов
 - тираж 35 000 экз.



- «Обзорные психиатрии и мед. психологии им. Бехтерева»**
- для психиатров и неврологов
 - 4 номера в год
 - самый старый журнал по психиатрии (с 1896 г.)
 - тираж 10 000 экз.



- «Психические расстройства в общей медицине»**
- для психиатров и терапевтов
 - 4 номера в год
 - гл. редактор проф. А.Б.Смулевич
 - тираж 10 000 экз.



- «Системные гипертензии»**
- для кардиологов
 - 4 номера в год
 - гл. редактор И.Е.Чазова
 - тираж 20 000 экз.



- «Участковый Терапевт»**
- для терапевтов поликлиник
 - 6 номеров в год
 - тираж 35 000 экз.



- «Участковый Педиатр»**
- для педиатров
 - 6 номеров в год
 - тираж 15 000 экз.



- «Consilium Provisorium»**
- для провизоров, рассылка по аптекам России
 - 6 номеров в год
 - тираж 15 000 экз.



- «Первостольник» (газета)**
- для провизоров и фармацевтов
 - 12 номеров в год
 - тираж 50 000 экз.



- «ЖКТ»**
- для гастроэнтерологов
 - 4 номера в год
 - тираж 15 000 экз.



- «Массаж. Эстетика тела»**
- для профессиональных массажистов
 - 4 номера в год
 - тираж 10 000 экз.



- Dental Tribune**
Стоматологическая газета (лицензионный проект)
- для стоматологов
 - 6 номеров в год
 - тираж 15 000 экз.



- ДАТА**
Газета, приуроченная к крупным медицинским выставкам и конференциям
- для врачей различных специальностей

Плавикс® и АСК в одной таблетке

НОВОСТЬ

КоПлавикс®

Клопидогрел 75 мг / АСК 100 мг

ОКС

**ДВОЙНАЯ ЗАЩИТА*
В ОДНОЙ ТАБЛЕТКЕ**

ОКС — острый коронарный синдром
АСК — ацетилсалициловая кислота

*Двойная антитромбоцитарная терапия (Клопидогрел + АСК)

SANOFI

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).
125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi-aventis.ru

С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению

