

CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

Научно - практический рецензируемый журнал РосОКР

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Применение наружной контрпульсации в комплексном лечении больных с хронической сердечной недостаточностью

Эффективность и безопасность терапии Флувастатином Форте у пожилых пациентов – Открытое Российское наблюдение и анализ приверженности Терапии статинами, программа ЭФФОРТ

ИНФАРКТ МИОКАРДА

О возможности использования лорноксикама у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Кровотечения у больных с ишемической болезнью сердца при проведении терапии антиагрегантами

Значение метаболического миокардиального цитопротектора триметазидина модифицированного высвобождения в реабилитации и вторичной профилактике после перенесенного инфаркта миокарда

АТЕРОСКЛЕРОЗ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Возможности применения розувастатина в повышении эффективности фармакотерапии атеросклероза

Антагонисты кальция и нефропротекция: современное положение и перспективы препарата нового поколения лерканидипина

Физические тренировки при вторичной профилактике метаболических нарушений у больных артериальной гипертензией молодого возраста

Амлодипин в лечении хронической сердечной недостаточности

Руководство по профилактике ишемической болезни сердца

Ранняя диагностика атеросклероза у больных ревматоидным артритом

Особенности ремоделирования кардиоваскулярной системы у больных эссенциальной артериальной гипертензией в сочетании с субклиническим первичным гиперпаратиреозом

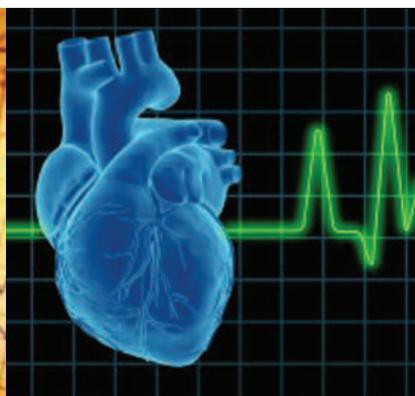
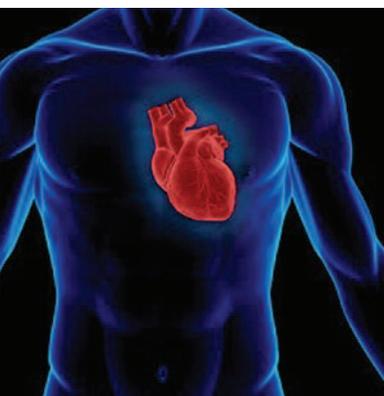
Адекватность пелоидотерапии адаптивным и резервным возможностям больных артериальной гипертензией с сопутствующим остеоартрозом

Ведение больных с дислипидемиями в клинической практике в соответствии с Европейскими рекомендациями 2011 года

Изменение иммунных маркеров и липидного спектра при хронической патологии печени

ИНФОРМАЦИЯ

8-й Глобальный форум по клиническим исследованиям в кардиологии (CVCT)



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.



«Системные гипертензии»
 • для кардиологов
 • 4 номера в год
 • гл. редактор И.Е.Чазова
 • тираж 20 000 экз.



«Кардиологический вестник»
 • для кардиологов
 • 2 номера в год
 • гл. редактор Е.И.Чазов
 • тираж 3 000 экз.



«Болезни сердца и сосудов»
 • для кардиологов, терапевтов, неврологов, эндокринологов и ангиохирургов
 • 4 номера в год
 • тираж 15 000 экз.



«Кардиосоматика»
 • для кардиологов, эндокринологов, терапевтов и неврологов
 • 4 номера в год
 • тираж 10 000 экз.



Хирургия – приложения к журналу «Consilium Medicum»
 2 номера в год



Педиатрия – приложения к журналу «Consilium Medicum»
 4 номера в год



Болезни органов дыхания – приложения к журналу «Consilium Medicum»
 1 номер в год



Гастроэнтерология – приложения к журналу «Consilium Medicum»
 2 номера в год



Дерматология – приложения к журналу «Consilium Medicum»
 4 номера в год



Неврология и Ревматология – приложения к журналу «Consilium Medicum»
 2 номера в год

Тираж – 20 000 экз, аудитория – врачи-специалисты (педиатры, хирурги, гастроэнтерологи и т.д.)



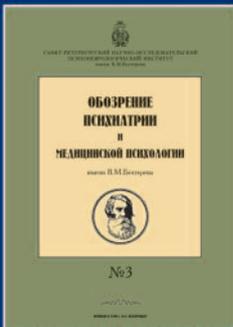
«Гинекология»
 • для акушеров-гинекологов
 • 6 номеров в год
 • гл. редактор В.Н.Прилепская
 • тираж 15 000 экз.



«Современная Онкология»
 • для онкологов
 • 4 номера в год
 • гл. редактор И.В.Поддубная
 • тираж 5 000 экз.



«Психиатрия и психофармакотерапия»
 • для психиатров и психофармакологов
 • 6 номеров в год
 • гл. редактор П.В.Морозов
 • тираж 35 000 экз.



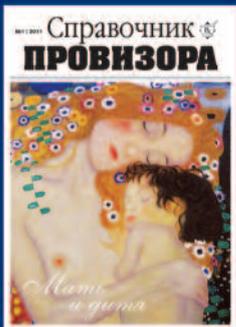
«Обозрение психиатрии и мед. психологии им. Бехтерева»
 • для психиатров и неврологов
 • 4 номера в год
 • самый старый журнал по психиатрии (с 1896 г.)
 • тираж 10 000 экз.



«Психические расстройства в общей медицине»
 • для психиатров и терапевтов
 • 4 номера в год
 • гл. редактор проф. А.Б.Смулевич
 • тираж 10 000 экз.



Dental Tribune
 Стоматологическая газета (лицензионный проект)
 • для стоматологов
 • 6 номеров в год
 • тираж 15 000 экз.



«Справочник провизора»
 • для провизоров, рассылка по аптекам России
 • 4 номера в год
 • тираж 15 000 экз.



«Первостольник» (газета)
 • для провизоров и фармацевтов
 • 12 номеров в год
 • тираж 50 000 экз.



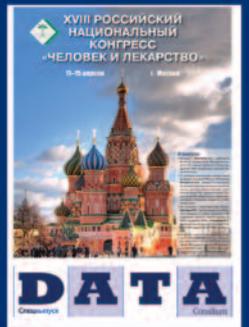
«ЖКТ»
 • для гастроэнтерологов
 • 4 номера в год
 • тираж 15 000 экз.



«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.



DATA
 Газета, приуроченная к крупным медицинским выставкам и конференциям
 • для врачей различных специальностей

CardioСоматика
(КардиоСоматика)
№ 3, том 2, 2011

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете
Российской Федерации по печати.
Рег. 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.hrmp.ru.

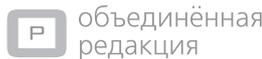
В статьях могут быть указаны коммерческие названия
лекарственных препаратов компаний-рекламодателей.

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.



объединённая
редакция

Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83
E-mail: or@hrmp.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



MEDIA MEDICA

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.,
заслуженный деятель науки РФ

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.

Задюнченко 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.

Переpeč 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.

Галывич 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.

Tenenbaum A. (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)

Honored Scientist of the Russian Federation

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)

Журнал включен в перечень научных журналов и изданий, рекомендуемых ВАК РФ

Содержание

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

- Применение наружной контрпульсации в комплексном лечении больных с хронической сердечной недостаточностью
Ю.И.Бузиашвили, С.Т.Мацкеплишвили, Э.Ф.Тугеева, Д.Х.Камардинов, М.Б.Ушерзон, А.З.Рахимов, Е.М.Суркичин, В.П.Алимов, М.А.Джалилов 5
- The use of external counterpulsation in patients with chronic heart failure
Y.I.Buziashvili, S.T.Matskeplishvili, E.F.Tugeeva, D.H.Kamardinov, M.B.Usherzon, A.Z.Rakhimov, E.M.Surkichin, V.P.Alimov, M.A.Jalilov 5

- Эффективность и безопасность терапии Флувастатином Форте у пожилых пациентов – Открытое Российское наблюдение и анализ приверженности
Терапии статинами, программа ЭФФОРТ
М.Г.Бубнова, Д.М.Аронов, А.В.Вигдорчик 13
- Efficacy and safety of Fluvastatin Forte treatment in elderly patients – Open-label Russian observation and analysis of patients adherence
to statin Therapy, EFFORT program
M.G.Bubnova, D.M.Aronov, A.V.Vigdorchik 13

ИНФАРКТ МИОКАРДА

- О возможности использования лорноксикама у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST
Е.Я.Парнес, С.А.Гаврилова 23
- Lornoxicam for prevention of myocardial injury during acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI)
E.Ia.Parnes, S.A.Gavrilova 23

- Кровотечения у больных с ишемической болезнью сердца при проведении терапии антиагрегантами
А.Б.Сумароков, Л.И.Бурячковская, И.А.Учитель 29
- Bleeding in patients with chd during antiplatelet therapy
A.B.Sumarokov, L.I.Buryachkovskaya, I.A.Uchitel 29

- Значение метаболического миокардиального цитопротектора триметазида модифицированного высвобождения в реабилитации
и вторичной профилактике после перенесенного инфаркта миокарда
Д.М.Аронов 35
- Value of the cytoprotector trimetazidine in the rehabilitation and secondary prevention following myocardial infarction
D.M.Aronov 35

АТЕРОСКЛЕРОЗ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

- Возможности применения розувастатина в повышении эффективности фармакотерапии атеросклероза
М.В.Журавлева, М.Л.Максимов 40
- Possibilities of using rosuvastin to enhance the efficiency of pharmacotherapy for atherosclerosis
M.V.Zhuravleva, M.L.Maksimov 40

- Антагонисты кальция и нефропротекция: современное положение и перспективы препарата нового поколения лерканидипина
М.Г.Бубнова 46
- Calcium antagonists and nephroprotection: state-of-the-art and perspectives of the new generation drug lercanidipine
M.G.Bubnova 46

- Физические тренировки при вторичной профилактике метаболических нарушений у больных артериальной гипертензией молодого возраста
Н.П.Лямина, С.В.Лямина, Е.В.Котельникова, А.Н.Носенко, Т.П.Липчанская, В.Н.Сенчихин, Э.С.Карпова 51
- Physical exercises in secondary prevention of metabolic disorders in young patients with arterial hypertension
N.P.Lyamina, S.V.Lyamina, E.V.Kotelnikova, A.N.Nosenko, T.P.Lipchanskaya, V.N.Senchikhin, E.S.Karpova 51

- Амлодипин в лечении хронической сердечной недостаточности
С.Н.Терещенко, И.В.Жиров 57
- Amlodipine in the treatment of chronic heart failure
S.N.Tereshchenko, I.V.Zhirov 57

- Руководство по профилактике ишемической болезни сердца
Д.М.Аронов, М.Г.Бубнова 63
- Guidelines for the prevention of coronary heart disease
D.M.Aronov, M.G.Bubnova 63

КАРДИОСОМАТИКА

- Ранняя диагностика атеросклероза у больных ревматоидным артритом
Н.М.Никитина, А.П.Ребров, Е.В.Волошинова, О.В.Карпова, Т.В.Мартынова 64
- Early diagnostics of atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis
N.M.Nikitina, A.P.Rebrov, E.V.Voloshinova, O.V.Karpova, T.V.Martynova 64

ИНФОРМАЦИЯ

- 8-й Глобальный форум по клиническим исследованиям в кардиологии (CVCT) 70

- Особенности ремоделирования кардиоваскулярной системы у больных эссенциальной артериальной гипертензией в сочетании
с субклиническим первичным гиперпаратиреозом
Б.Г.Искендеров, О.Н.Сисина, Н.В.Беренштейн, С.В.Саушкина 71
- Remodeling specifics of cardiovascular system in patients with essential hypertension in conjunction with subclinical primary hyperparathyroidism
B.G.Iskenderov, O.N.Cicino, N.V.Berenstein, S.V.Saushkina 71

- Адекватность пелоидотерапии адаптивным и резервным возможностям больных артериальной гипертензией с сопутствующим остеоартрозом
Т.А.Князева, М.Г.Естенкова 76
- Pelotherapy adequacy to adaptive and reserve abilities in hypertensive patients with concomitant osteoarthritis
T.A.Knyazeva, M.G.Estenkova 76

- Ведение больных с дислипидемиями в клинической практике в соответствии с Европейскими рекомендациями 2011 года
М.Г.Бубнова 82
- Management of patients with dyslipidemias in clinical practice according to European guidelines 2011
M.G.Bubnova 82

- Изменение иммунных маркеров и липидного спектра при хронической патологии печени
С.С.Вялов 88
- Change in immune markers and lipid spectrum in chronic liver disease
S.S.Vyalov 88

Применение наружной контрпульсации в комплексном лечении больных с хронической сердечной недостаточностью

Ю.И.Бузиашвили, С.Т.Мацкеплишвили, Э.Ф.Тугеева, Д.Х.Камардинов, М.Б.Ушерзон, А.З.Рахимов, Е.М.Суркичин, В.П.Алимов, М.А.Джалилов

Научный Центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН, Москва

Резюме. Цель исследования заключалась в изучении возможности наружной контрпульсации (НКП) в комплексном лечении больных с хронической сердечной недостаточностью.

В исследование был включен 71 больной с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью. Пациентов распределили на две группы – вмешательства и контрольную. Достоверных различий между больными обеих групп по основным клиническим и антропометрическим данным не наблюдалось.

Пациентам был проведен ряд исследований: ЭКГ, ЭхоКГ, проба D.Celemajer на эндотелийзависимую вазодилатацию, тетраполярная грудная импедансометрия, определение IV-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида, тест 6-минутной ходьбы.

Больные основной группы на фоне стандартного лечения получили 35 процедур НКП.

У больных группы вмешательства в 84% случаев НКП оказала дополнительный благоприятный клинический эффект, произошло улучшение эндотелиальной функции.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, наружная контрпульсация, эндотелиальная дисфункция, натрийуретический пептид.

The use of external counterpulsation in patients with chronic heart failure

Y.I.Buziashvili, S.T.Matskeplishvili, E.F.Tugeeva, D.H.Kamardinov, M.B.Usherzon, A.Z.Rakhimov, E.M.Surkichin, V.P.Alimov, M.A.Jalilov

Scientific Center for Cardiovascular Surgery named ANBakulev RAMS, Moscow

Summary. The purpose of the study: to examine the possibility of external counterpulsation in complex treatment of patients with chronic heart failure (CHF).

Materials and methods. The study included 71 patients with coronary artery disease and heart failure. They were distributed in the intervention group and control group. No significant differences between patients in both groups on the main clinical and anthropometric data were observed.

Used methods. ECG, echocardiography, the Celemajer D test on endothelium-dependent vasodilation, tetrapolar chest impedansometriya, the definition of IV-terminal brain natriuretic peptide precursor, six-minute walk test.

Intervention. The main group of patients against a background of standard treatment received 35 procedures of an external counterpulsation therapy (ECP).

Results. In patients of the intervention group in 84% of cases ECP provided additional clinical benefit, as well as improvement in endothelial function occurred.

Key words: chronic heart failure, external counterpulsation, endothelial dysfunction, natriuretic peptide.

Сведения об авторах

Бузиашвили Юрий Иосифович – акад. РАМН, проф., д-р мед. наук, зам. дир. НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН

Мацкеплишвили Симон Теймуразович – проф., д-р мед. наук, гл. науч. сотр. НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН

Тугеева Эльвина Фаатовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН

Камардинов Джамшед Хушкадамович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН

Ушерзон Майя Борисовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН

Рахимов Акмал Закрияевич – канд. мед. наук НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН

Суркичин Елена Михайловна – канд. мед. наук НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН

Алимов Виктор Павлович – аспирант НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН

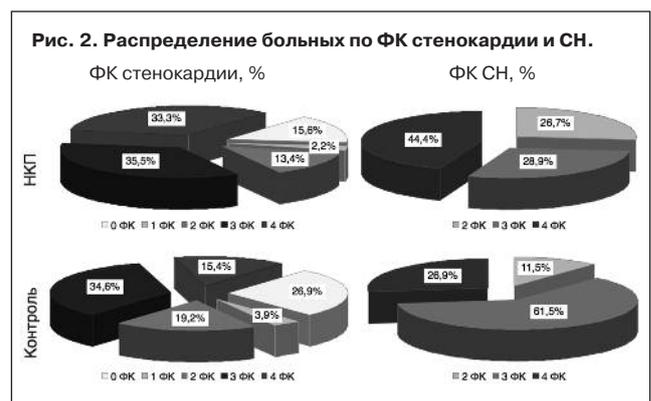
Джалилов Мурад Абдуллаевич – аспирант НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН

Адрес: 121552, Москва, Рублевское шоссе, д. 135. Научный Центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из самых распространенных и прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Результаты крупных эпидемиологических исследований свидетель-

ствуют, что ежегодная смертность у пациентов с ХСН по-прежнему остается крайне высокой, достигая 60% среди пациентов III–IV функционального класса (ФК). При этом в качестве основной причины, ответственной за развитие этого симптомокомплекса,

Таблица 1. Клиническая характеристика больных		
Параметр	НКП (n=45)	Контроль (n=26)
Возраст (лет), среднее	59,4±1,5	59,3±1,9
Пол		
Мужчины	42 (93,3%)	21 (80,8%)
женщины	3 (6,7%)	5 (19,2%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	36 (80%)	23 (88,5%)
ФК стенокардии	2,69±0,21	2,12±0,28
ФК СН	3,18±0,13	3,15±0,12
Реваскуляризация коронарных артерий в анамнезе	14 (31,1%)	6 (23,1%)
Количество пораженных артерий	2,32±0,18	2,67±0,19



практически повсеместно выступает ишемическая болезнь сердца (ИБС) [46, 54].

Современная кардиология располагает мощным арсеналом терапевтических стратегий. К ним относятся мероприятия, направленные на первичную и вторичную профилактику заболевания (диета, режим физической активности, психологическая реабилитация, организация врачебного контроля, школ для больных с ХСН), и медикаментозная терапия, использование имплантируемых устройств и механических средств, хирургические вмешательства. Естественно, в каждом конкретном случае эти технологии применяют в том или ином сочетании [5, 21, 27].

Тем не менее лечение сердечной недостаточности (СН) – одна из актуальнейших задач. Потребность в разработке и внедрении новых методов, которые бы позволили эффективно устранять или уменьшать выраженность ХСН, не вызывая при этом нежелательных явлений, крайне важна. Как и 40–50 лет назад, одним из главных патофизиологически обоснованных принципов терапии при декомпенсированных формах заболевания является улучшение параметров гемодинамики. В этой связи вполне закономерный интерес представляет наружная контрпульсация (НКП) – неинвазивный метод, уже зарекомендовавший себя в группе больных с тяжелыми клиническими проявлениями ИБС.

Целью нашего исследования стала оценка возможностей НКП в комплексном лечении больных ИБС с ХСН.

Материал и методы исследования

Для изучения возможности использования и эффективности НКП при лечении СН, развившейся на фоне ИБС, проанализированы результаты обследования и лечения 45 пациентов группы НКП за 3-летний период в сравнении с группой контроля (n=26). По

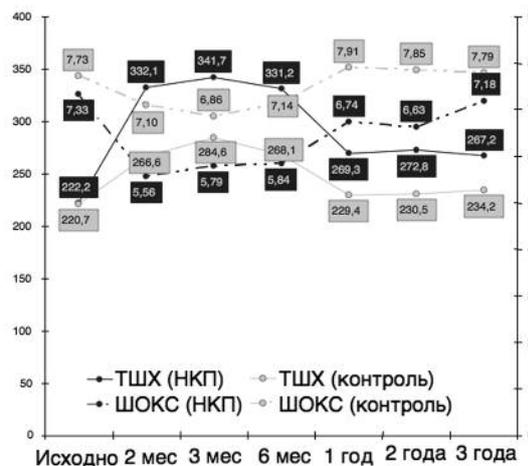
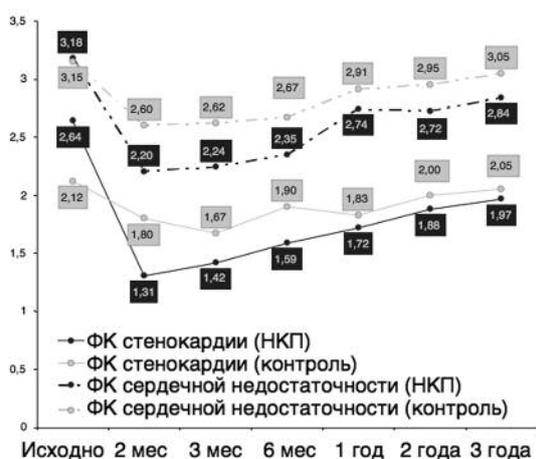
исходным основным клиническим параметрам группы статистически не различались (табл. 1).

Всем пациентам был проведен стандартный комплекс диагностических мероприятий, включающий общеклиническое обследование, электрокардиографию в 12 стандартных отведениях, эхокардиографию (ЭхоКГ) в покое, пробу на эндотелийзависимую вазодилатацию (по методу D.Ceiermajer), тетраполярную грудную импедансметрию, определение уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Для объективизации функционального состояния использовали стандартный протокол теста 6-минутной ходьбы и шкалу оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю.Мареева (2000 г.).

Процедуры НКП выполняли на аппаратном комплексе ViaCare ECP корпорации ScottCare, США. С целью адаптации пациента и оценки переносимости процедуры давление заполнения манжет начиналось с 90 мм рт. ст. и пошагово увеличивалось до 250 мм рт. ст. Во время НКП выраженность гемодинамических изменений оценивали по отношению пика диастолической амплитуды к систолической. Каждый пациент прошел стандартный курс НКП: 35 процедур по 1 ч, 5 дней в неделю. В общей сложности лечение продолжалось 7 нед. Во время исследования режим медикаментозной терапии не изменялся, за исключением сублингвального приема нитроглицерина.

Полученные результаты обработаны на компьютере с использованием пакета статистических программ медико-биологического профиля Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Анализ проведен путем группировки данных, вычисления средних величин, стандартного отклонения и стандартной ошибки среднего. Сравнение средних величин проведено с помощью критерия Стьюдента. Различия между показателями считали статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

Рис. 3. Динамика клинических проявлений стенокардии и СН.



Результаты исследования

Для анализа эффективности терапевтического воздействия динамическое наблюдение традиционно осуществлялось по двум основным аспектам – оценка клинических проявлений заболевания в субъективных ощущениях пациентов и при объективных методах инструментального обследования.

С целью стандартизации позиций для сравнения были выбраны несколько, на наш взгляд, наиболее информативных критериев, на основании которых и был проведен анализ клинических результатов (рис. 1).

Учитывая особенности представленного контингента пациентов, динамику клинического состояния в первую очередь оценивали по ФК стенокардии (ССС) и ФК СН (NYHA) (рис. 2).

Исходно симптомы стенокардии отсутствовали у 15,6% больных группы НКП и у 26,9% больных группы контроля; стенокардия I–II ФК определена в 15,6 и 23,1% случаев, III–IV ФК – у 68,8 и 50% пациентов по группам соответственно. Независимо от выраженности стенокардии у этой категории больных на первый план выступали проявления СН. В обеих группах подавляющее большинство пациентов имели III–IV ФК (NYHA) – 73,3% в группе НКП и 88,4% в группе контроля.

Для ИБС и ХСН характерно волнообразное течение, и у многих пациентов за установленный период наблюдения имело место неоднократное изменение ФК стенокардии и/или СН. Поэтому общая направленность в динамике клинической картины более наглядно может быть отражена показателями их средних величин.

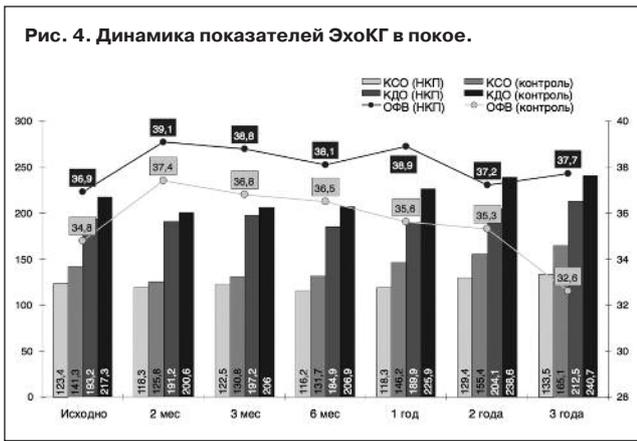
Как видно на рис. 3, при первом контрольном обследовании отмечено снижение среднего ФК стенокардии по сравнению с исходным в обеих группах, но достоверные различия получены только для группы НКП ($p < 0,0001$). На последующих сроках в контрольной группе этот показатель оставался без существенных изменений ($p = \text{НД}$ во всех случаях), в группе НКП сохранялась достоверная разница по отношению к исходным данным ($p < 0,0001$ для 3 и 6-го месяцев; $p = 0,003$, $p = 0,024$, $p = 0,032$ для 1, 2 и 3-го года соответственно).

На фоне оптимизации медикаментозной терапии ко 2-му месяцу наблюдения в контрольной группе достоверно снизился ФК СН с исходного $3,15 \pm 0,12$ до $2,6 \pm 0,19$ ($p = 0,014$); эта тенденция сохранилась и

через 3 мес ($p < 0,05$). Однако на последующих сроках существенных различий по сравнению с исходными данными не получено ($p = \text{НД}$ во всех случаях). В группе НКП также отмечено значимое снижение среднего ФК СН с $3,18 \pm 0,13$ исходно до $2,20 \pm 0,18$ через 2 мес ($p < 0,0001$), но в данном случае, несмотря на тенденцию этого показателя к увеличению начиная с 3-го месяца, наблюдалось стойкое сохранение положительного результата на протяжении 1 года ($p < 0,0001$ через 3 и 6 мес; $p = 0,040$ для 1-го года), (см. рис. 3).

Субъективные ощущения клинического эффекта при оценке ФК и СН объективизируются динамикой величин ШОКС у пациентов обеих групп. Определенные различия имеют место лишь в уровне достоверности полученных данных. Так, в группе изолированной медикаментозной терапии ни на одном из контрольных сроков статистически значимых изменений по отношению к исходным величинам мы не получили ($p = \text{НД}$ во всех случаях). Для больных же, которым фармакологическое лечение было дополнено стандартным курсом НКП, выраженный позитивный результат достаточно стойко регистрировался на протяжении первых 6 мес наблюдения ($p = 0,010$ через 2 мес, $p = 0,044$ через 3 и $p = 0,029$ через 6 мес) с последующим нивелированием существенности различий через 1, 2 и 3 года ($p = \text{НД}$). Вполне закономерно, что последовательность клинических событий отразилась на объеме физической активности, и динамика показателей шкалы оценки клинического состояния схожа в отношении данных теста 6-минутной ходьбы. В группе НКП сопоставление с исходными данными демонстрирует достоверную разницу через 2, 3 ($p < 0,0001$ в обоих случаях) и 6 мес ($p = 0,001$). В группе контроля хотя и имеется явная положительная направленность по этому параметру, статистическая значимость выявленных различий не определена (см. рис. 3).

Из обширного перечня критериев ЭхоКГ, учитываемых у пациентов с СН независимо от ее этиологии, в первую очередь обычно рассматривают изменения конечно-систолического и конечно-диастолического объемов левого желудочка (ЛЖ) и сократительной способности сердца, которая оценивается по величине общей фракции выброса (ОФВ). Проведенный анализ показал, что в 2 группах средние значения объемных показателей ЛЖ на протяжении



всего периода наблюдения существенно не отклонялись от исходных значений ($p=ND$ во всех случаях). При этом динамика сократительной способности миокарда ЛЖ проявила себя четким улучшением средних величин ОФВ на ранних сроках наблюдения в обеих группах, но, как и в случае с параметрами объемов, достоверных различий по сравнению с исходными данными не получено ($p=ND$ во всех случаях) (рис. 4).

Обращает на себя внимание определенная стабильность показателей ОФВ в группе НКП, в то время как в группе медикаментозной терапии прослеживается тенденция к ее снижению с максимально низкими значениями на 3-м году наблюдения.

Учитывая специфику отобранной группы пациентов, идеологическую базу самой НКП и имеющийся клинический опыт, интересно влияние данной терапевтической стратегии на параметры гемодинамики. В качестве интегральных показателей для центральной гемодинамики мы определяли характер изменений систолического артериального давления (САД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и сердечного индекса (СИ), для периферической – общего периферического сопротивления (ОПСС).

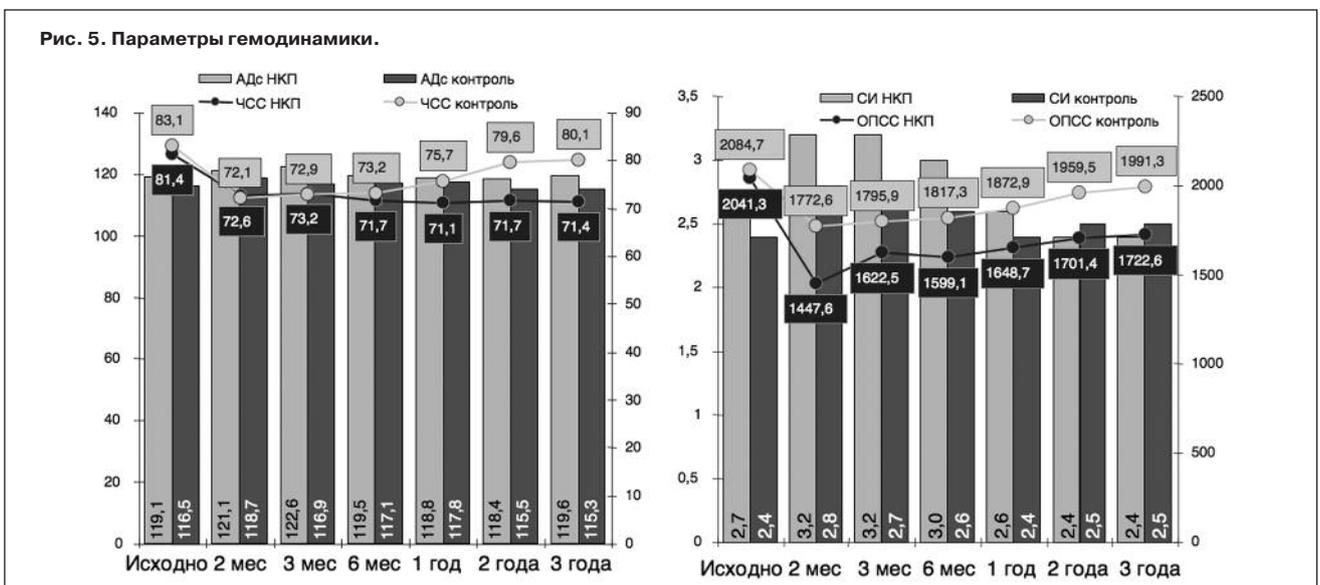
Трехлетнее наблюдение показало, что в обеих группах САД не отличалось значимыми колебаниями. Эффективно воздействовать удалось на величину ЧСС, которая на протяжении всего срока наблюдения была ниже исходных значений. Причем досто-

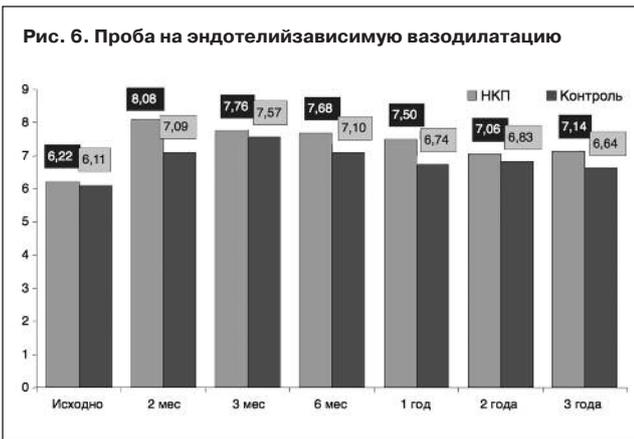
верные различия в контрольной группе регистрировались через 2 ($p=0,014$), 3 ($p=0,038$), и 6 ($p=0,032$) мес; в группе НКП – на всех контрольных сроках ($p=0,005$ для 2, 6-го месяцев и 3-го года; $p=0,022$ – для 3-го месяца; $p=0,003$ – для 1-го года; $p=0,012$ – для 2-го года) (рис. 5).

Для пациентов, направленных нами на НКП, не характерны низкие значения АД. Такие больные, несмотря на яркий положительный эффект лекарственной терапии в целом, гораздо чаще встречались в контрольной группе, но без существенных различий по отношению к группе НКП. Что же касается ЧСС, то в обеих группах в подавляющем большинстве случаев его величина не превышала 90 уд/мин.

В группе контроля на фоне проводимого лечения отмечена некоторая тенденция к улучшению СИ, но изменения не носили достоверный характер ($p=ND$ во всех случаях). С другой стороны, после окончания курса НКП мы наблюдали существенное его увеличение ($p=0,014$). Статистически значимые различия по сравнению с первоначальными данными сохранялись и на 3-м месяце наблюдения ($p=0,024$). К полугодовому контрольному сроку достоверность различий нивелировалась ($p=ND$). В дальнейшем эти величины снизились фактически до уровня исходных. При оценке ОПСС наблюдались более яркие изменения, проявившиеся динамичным снижением его величин по окончании курса НКП ($p<0,0001$), причем результат, которого удалось добиться, стойко сохранялся вплоть до 3-го года наблюдения. Коррекция медикаментозной терапии также способствовала положительному эффекту в воздействии на периферическое сопротивление ($p=0,15$ на 2-м месяце), но статистически значимые различия были получены только в течение 1-го года ($p=0,011$, $p=0,026$ и $p=0,035$ для 3, 6-го месяцев и 1-го года соответственно) (см. рис. 5).

У такой специфической категории пациентов известный интерес представляет возможность влияния на функциональное состояние эндотелия, определяемое пробой на эндотелийзависимую вазодилатацию. В обеих группах уже к первому контрольному сроку отмечена тенденция, свидетельствующая об улучшении этого параметра. Тем не менее после курса контрпульсации достоверные различия не утрачиваются на протяжении 1-го года наблюдения





($p=0,005$ для 2-го месяца; $p=0,033$ для 3, и 6-го месяцев и $p=0,049$ для 1-го года), в то время как в группе медикаментозной терапии о существенной значимости ($p=НД$ во всех случаях) полученных результатов говорить не приходится. В любом случае необходимо отметить, что в обеих группах анализируемые величины были значительно ниже принятых для данного параметра норм ($>11\%$) (рис. 6).

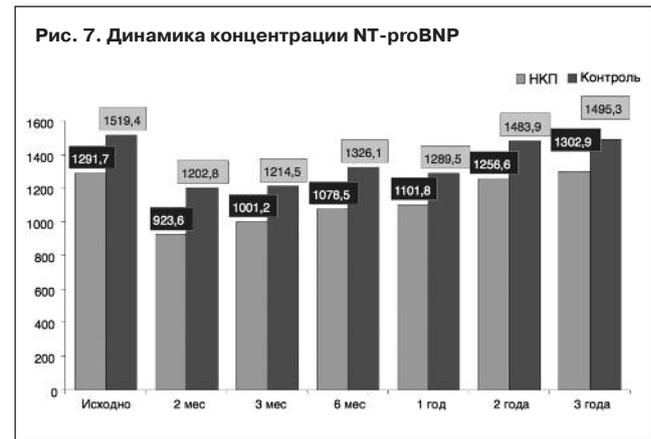
В качестве достаточно надежного биохимического маркера СН на сегодняшний день рассматривается N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-проBNP). Положительная его динамика, особенно ярко проявившаяся на первых контрольных сроках, совершенно очевидна в обеих группах (рис. 7).

Тем не менее на фоне изолированного использования фармакологических средств статистически значимых различий по сравнению с исходными данными мы не получили ($p=НД$ во всех случаях); снижение же концентрации NT-проBNP в группе НКП принимало характер достоверности на 2-м и 3-м месяцах обследования ($p=0,002$ и $p=0,026$ соответственно).

За весь период наблюдения (3 года) среди пациентов, находившихся только на медикаментозной терапии, умерли 6 (23,1%). В группе НКП за этот же временной интервал летальных исходов не зарегистрировано, однако в 2 (4,4%) случаях процедура была прекращена в связи с развитием отека легких и еще в 2 (4,4%) случаях имели место осложнения в виде развития пароксизмов фибрилляции предсердий (у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в анамнезе), потребовавших медикаментозного восстановления ритма, которые мы связали с проведением самой НКП, что также послужило причиной для прекращения дальнейшего лечения. У 3 (6,7%) пациентов положительного влияния на уменьшение симптомов СН после курса НКП не отмечено.

Обсуждение

В мировой медицинской практике накоплено достаточно доказательств эффективности и безопасности метода НКП в лечении больных с рефрактерной стенокардией, результат которого может сохраняться более 2 лет [1–3, 33, 36, 41]. Данные Международного Регистра НКП пациентов свидетельствуют, что у больных со сниженной функцией ЛЖ ($<35\%$) достигнуто сокращение клинических проявлений стенокардии, аналогичное тем, у кого она сохранена [14]. Текущая работа еще раз это подтверждает. В отличие



от группы медикаментозной терапии применение НКП привело к достоверному снижению ФК стенокардии по окончании курса лечения ($p<0,0001$) с удовлетворительными показателями в сроки до 3 лет ($p<0,0001$ для 3 и 6-го месяцев; $p=0,003$, $p=0,024$, $p=0,032$ для 1, 2 и 3-го года соответственно).

Опыт использования НКП при СН в значительной степени ограничен. Изначально таких пациентов вообще исключали из исследований из-за опасений развития осложнений, связанных с увеличением венозного возврата вплоть до острых состояний [60]. Не так давно опубликованные данные клинических испытаний продемонстрировали улучшение ФК СН, повышение толерантности к физической нагрузке и качества жизни после НКП у пациентов со II–III ФК СН (NYHA) и средней ОФВ 23%. При этом о каких-либо существенных осложнениях не сообщалось [48, 50]. В соответствии с этим по результатам нашего исследования в группе НКП также отмечено значимое ($p<0,0001$) снижение среднего ФК СН после окончания курса лечения; стойкое сохранение положительного результата наблюдалось на протяжении 1 года ($p<0,0001$ через 3 и 6 мес; $p=0,040$ для 1-го года). На фоне оптимизации медикаментозной терапии в контрольной группе ко 2-му месяцу ФК СН также достоверно снизился ($p=0,014$); эта тенденция сохранилась и через 3 мес ($p<0,05$), однако на последующих сроках существенных различий с исходными данными не получено. Хотя существенное улучшение ФК СН наблюдалось на протяжении года после проведенного курса НКП, по тесту 6-минутной ходьбы и по шкале оценки клинического состояния достоверные различия в этой группе пациентов были получены по 6-й месяц включительно. О значимом улучшении ФК СН, теста 6-минутной ходьбы и качества жизни сообщают и американские исследователи, которые регистрировали положительный эффект по этим критериям на протяжении года наблюдения [31].

Изучая динамику САД, ДАД и ЧСС во время каждой процедуры НКП, сразу и через 6 нед по окончании курса лечения в группе пациентов с рефрактерной стенокардией A.Campbell и соавт. (2008 г.) отмечали достоверное ($p<0,001$) снижение САД по сравнению с исходными данными. Причем снижение САД наблюдалось у пациентов со значениями более 110 мм рт. ст.; при САД менее 110 мм рт. ст. его цифры увеличивались [18]. Схожие данные представили и S.Bondesson и соавт. (2010 г.), указывая на снижение САД, ДАД и среднего АД непосредственно после про-

веденного курса лечения, но к концу года этот эффект нивелировался [11]. В нашей группе больных значимых изменений АД мы не наблюдали, но в то же время имеется достоверное снижение ЧСС на всех анализируемых сроках ($p=0,005$ для 2, 6-го месяцев и 3-го года; $p=0,022$ – для 3-го месяца; $p=0,003$ – для 1-го года; $p=0,012$ – для 2-го года). Учитывая то, что в контрольной группе существенных различий удалось добиться только в течение первых 6 мес ($p=0,014$; $p=0,038$ и $p=0,032$ через 2, 3, и 6 мес соответственно), и пациентам обеих групп регулярно проводили коррекцию медикаментозной терапии, данный эффект можно связывать с непосредственным воздействием НКП.

В доступной литературе имеется крайне малочисленное количество публикаций относительно влияния НКП на сократительную способность миокарда. Единного мнения по этому вопросу не достигнуто. Так, M.Esmailzadeh и соавт. [23] сообщают о достоверном ($p<0,05$) повышении ОФВ в группе пациентов со стабильной стенокардией [23, 24], при этом акцент сделан именно на больных с исходными значениями ОФВ $\leq 50\%$, в то время как при ОФВ $\geq 50\%$ подобных изменений не получено. J.Gorsan и соавт. (2000 г.) также описывают значимое ($p<0,01$) повышение этого показателя при выраженных проявлениях СН и резко сниженной ОФВ [25]. Здесь все-таки необходимо отметить крайне малочисленные группы ($n\leq 30$).

С другой стороны, при небольшой численности групп A.Kumar и соавт. (2009 г.) [31], H.Urano и соавт. (2001 г.) [56], A.Michaels и соавт. (2005 г.) [42] и M.Yavari и соавт. (2007 г.) [58] не получили достоверных доказательств об изменении объемных характеристик ЛЖ и ОФВ. Результаты этих авторов соответствуют и наши данные: хотя мы и наблюдали в среднем тенденцию к улучшению сократительной способности миокарда ЛЖ, но без статистически значимых различий; по отношению к исходным данным также мало изменились конечно-диастолический и конечно-систолический объемы.

Угнетение сократительной способности миокарда ЛЖ отражается и на остальных связанных с ней показателях центральной гемодинамики – ударного объема, ударного индекса, сердечного выброса и СИ. Учитывая взаимозависимость всех этих параметров, мы проанализировали динамику СИ как наиболее обобщающего показателя. Так, например, в отличие от медикаментозной группы у пациентов, направленных на НКП, имелось существенное ($p=0,014$) увеличение СИ непосредственно по окончании курса лечения. Аналогичные сведения опубликованы и в работах других авторов [34; 53]. Более того, статистически значимые различия по сравнению с первоначальными данными сохранялись и на 3-м месяце наблюдения ($p=0,024$), но в дальнейшем достоверность различий нивелировалась ($p=ND$). Исходя из этого возникают два вопроса:

1. Насколько целесообразны повторные курсы лечения у данной категории пациентов?
2. Возможно ли использовать данный метод в качестве превентивного средства воздействия для обеспечения более длительного клинического эффекта?

Это, по всей видимости, должны определить дальнейшие исследования.

Хотя механизмы, отвечающие за клиническую эффективность НКП, неясны, одной из гипотез является с неспецифический «тренирующий эффект» НКП, сопровождаемый снижением периферического сосудистого сопротивления по принципу, аналогичному для физических упражнений [32, 38, 51]. Результаты нашего исследования продемонстрировали стойкое снижение ОПСС под воздействием НКП ($p<0,0001$ на всех контрольных сроках).

По полученным нами данным в обеих группах пациентов исходно имелось выраженное угнетение функции эндотелия. Однако несмотря на положительную тенденцию этого параметра на фоне изолированного медикаментозного лечения, статистически значимого различия не получено, в то время как после курса НКП наблюдалось существенное улучшение анализируемых показателей. Аналогичные данные были получены и другими исследовательскими группами [12, 26, 47].

В нескольких исследованиях было показано, что под воздействием НКП резко увеличивается кровоток в различных сосудистых бассейнах, в том числе в коронарных артериях [8, 17, 40, 44, 57]. В отсутствие значимых артериальных сужений [29, 30] увеличенный кровоток теоретически приводит к усилению напряжения сдвига, который представляет собой ключевой фактор эндотелиального гомеостаза [20, 43]. Таким образом, определяя значение эндотелиальной дисфункции для манифестации и развития атеросклероза [15], важно отметить, что улучшение функции эндотелия является важным механизмом, посредством которого НКП может вызывать клинический успех.

Тем не менее относительно данного положения точки зрения расходятся. Так, P.Bonetti и соавт. (2003 г.) на основании сохранения достоверных различий через месяц после проведенного лечения данную позицию поддерживают [12], а M.Hashemi и соавт. (2008 г.), основываясь на том, что через месяц после проведенного лечения показатели пробы на эндотелийзависимую вазодилатацию возвращаются к исходным, не считают улучшение функции эндотелия основным механизмом длительного клинического улучшения после НКП [26]. Наши результаты демонстрируют существенное уменьшение эндотелиальной дисфункции в группе терапии НКП на протяжении года наблюдения. В пользу того, что под воздействием НКП улучшение состояния эндотелия принимает непосредственное участие в обеспечении длительного положительного клинического результата, свидетельствует сообщение об успешном лечении тяжелой вазоспастической стенокардии при отсутствии атеросклеротического поражения коронарных артерий [13]. Тем не менее этот вопрос требует дальнейшего изучения, поскольку и повышение физической активности за счет улучшения функционального состояния, и целенаправленная медикаментозная терапия также могут способствовать такому позднему эффекту. Существование благотворного влияния на функцию эндотелия подчеркивается также наблюдением, что эндотелийзависимая вазодилатация при пробе с нитроглицерином не изменяется на фоне НКП [12].

Важной физиологической системой, участвующей в поддержании внутреннего гомеостаза организма, являются натрийуретические пептиды. В настоящее

время доказана взаимосвязь клинических проявлений (ФК по NYHA) СН [7, 39], параметров гемодинамики [6, 28, 59] с уровнем натрийуретических пептидов в плазме крови, что определяет их роль в качестве факторов прогноза у данной группы пациентов [4]. Тем не менее как бы парадоксально это ни показалось, работы, посвященные этому аспекту при изучении эффективности НКП у пациентов с СН, представлены единичными публикациями. По результатам нашего исследования и в контрольной группе на фоне медикаментозной терапии, и в основной группе после проведения курса НКП мы наблюдали положительную динамику в снижении плазменных концентраций NT-проBNP, однако характер статистической значимости полученные результаты приобретали только в группе НКП на 2 и 3-м месяцах обследования ($p=0,002$ и $p=0,026$ соответственно) в отличие от группы медикаментозной терапии, где существенных различий мы не получили ни на одном сроке. Схожие данные представлены D.Masuda и соавт. (2001 г.) [38] и H.Urano и соавт. (2001 г.) [56], которые наблюдали положительный эффект от проводимой терапии НКП на динамику уровней ANP и BNP как непосредственно после проведения курса НКП [56], так и в сроки до 1 мес наблюдения [38].

У пациентов с СН и дисфункцией ЛЖ увеличение сердечного выброса и СИ под воздействием гемодинамических эффектов НКП может привести к резкому увеличению среднего давления в правом предсердии и давления заклинивания легочных капилляров и тем самым спровоцировать обострение заболевания [52]. Исследование РЕЕСН подтвердило, что в группе НКП-терапии количество пациентов, не закончивших лечение, было выше по сравнению с группой контроля [10], но остается неясным, было ли это следствием гемодинамических эффектов НКП или связано с другими обстоятельствами.

Данные Международного Регистра показали, что через 6 мес по окончании лечения у пациентов с СН в анамнезе и с ОФВ \leq 35% имело место существенное увеличение объединенного показателя основных кардиальных событий (смерть, инфаркт миокарда, необходимость в реваскуляризации), количества эпизодов декомпенсации СН и числа госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых причин, что определяет худший клинический исход [34]. Наиболее заметно это проявлялось у больных, которые были не в состоянии завершить полный курс НКП [35], – через 2 года у них отмечено значительное снижение выживаемости [49]. С другой стороны, у 81% пациентов этой же категории не зарегистрировано случаев проявления каких-либо признаков застойной СН на протяжении 2 лет наблюдения; объединенный показатель основных кардиальных событий был одинаковым как в группе с положительной динамикой ФК стенокардии, так и в группе с отсутствием эффекта, однако для последних характерно более частое развитие нестабильной стенокардии [49].

Несмотря на такие обнадеживающие результаты, современный опыт ограничен группой пациентов Международного Регистра и небольшими сериями наблюдений. Отсутствие надлежащего контроля и малые выборки затрудняют обобщение полученных результатов, которые должны быть проверены в больших проспективных рандомизированных контролируемых исследованиях [14].

Выводы

1. В группе пациентов с СН, обусловленной ИБС, приблизительно в 84% случаев НКП можно эффективно и безопасно использовать в качестве вспомогательного метода в комплексном лечении этой категории пациентов.
2. Оптимизация медикаментозной терапии в сочетании с курсом НКП приводит к уменьшению клинических проявлений стенокардии в сроки до 3 лет, СН – до 1 года с положительной динамикой показателей теста 6-минутной ходьбы и шкалы оценки клинического состояния.
3. Несмотря на отсутствие значимых изменений сократительной способности миокарда по данным ЭхоКГ после терапии НКП, отмечается увеличение СИ и снижение концентрации NT-проBNP с сохранением эффекта до 3 мес, а также уменьшение ОПСС до 3 лет включительно.
4. Общий положительный эффект НКП приводит к повышению функциональной активности эндотелия. Уменьшение эндотелиальной дисфункции участвует в обеспечении длительного клинического эффекта НКП.

Список использованной литературы

1. Бокерия ЛА, Алекян БГ, Асланиди ИП, и др. Важное значение метода усиленной наружной контрпульсации в комплексной терапии на различных этапах лечения у пациентов с дистальным поражением коронарного русла. Бюлл. НЦ ССХ им. АН Бакулева РАМН. 2009; 6 (Прил.): 296.
2. Бокерия ЛА, Ермоленко МЛ, Байрамукова МХ. Наружная контрпульсация – эффективный метод лечения рефрактерной стенокардии. Бюлл. НЦ ССХ им. АН Бакулева РАМН. 2005; 4: 5–10.
3. Бузиаишвили ЮИ, Камардинов ДХ, Мацкеплишвили СТ, и др. Возможности наружной контрпульсации в комплексном лечении больных с ишемической болезнью сердца. Бюлл. НЦ ССХ им. АН Бакулева РАМН. 2009; 1: 100–8.
4. Голухова, ЕЗ, Теряева НБ, Алиева АМ. Натрийуретические пептиды – маркеры и факторы прогноза при хронической сердечной недостаточности. Креативная кардиология. 2007; 1–2: 126–36.
5. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН (2-й пересмотр; утверждены съездом кардиологов РФ в октябре 2003 г.) Сердечная недостаточность. 2003; 4 (6): 276–97.
6. Терещенко СН, Павликова ЕП, Мерай ИА. Место мозгового натрийуретического пептида в диагностике сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность. 2003; 2: 103–4.
7. Anbeta IB, Battie C, Cobb S et al. The impact of B-type natriuretic peptide, New York Heart Association classification and depression on quality of life in nonhospitalized heart failure patients. Prog Cardiovasc Nurs 2009; 24 (4): 124–30.
8. Applebaum RM, Kasliwal R, Tunick PA et al. Sequential external counterpulsation 61 increases cerebral and renal blood flow. Am Heart J 1997; 133: 611–5.
9. Arora R, Chou T, Jain D et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. JACC 1999; 33 (7): 1833–40.
10. Arora R, Shab A. The role of enhanced external counterpulsation in the treatment of angina and heart failure. Can J Cardiol 2007; 23 (10): 779–81.
11. Bondesson S, Pettersson T, Ohlsson O et al. Effects on blood pressure in patients with refractory angina pectoris after enhanced external counterpulsation. Blood Press 2010. Epub ahead of print.
12. Bonnetti P, Barsness G, Keelan P et al. Enhanced external counterpulsation improves endothelial function in patients with symptomatic coronary artery disease. JACC 2003; 41 (10): 1761–8.
13. Bonetti P, Gadasalli S, Lerman A, Barsness G. Successful treatment of symptomatic coronary endothelial dysfunction with enhanced external counterpulsation. Clin Proc 2004; 79 (5): 690–2.
14. Bonetti P, Holmes D-Jr, Lerman A, Barsness G. Enhanced external counterpulsation for ischemic heart disease: what's behind the curtain? JACC 2003; 41 (11): 1918–25.

15. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 168–75.
16. Brosche TA, Middleton SK, Boogaard RG. Enhanced external counterpulsation. *Idimens Crit Care Nurs* 2004; 23: 208–21.
17. Cai D, Wu R, Shao Y. Experimental study of the effect of external counterpulsation on blood circulation in the lower extremities. *Clin Invest Med* 2000; 23: 239–47.
18. Campbell AR, Satran D, Zenovich AG et al. Enhanced external counterpulsation improves systolic blood pressure in patients with refractory angina. *Am Heart J* 2008; 156 (6): 1217–22.
19. Corson MA, James NL, Latta SE et al. Phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase in response to fluid shear stress. *Circ Res* 1996; 79: 984–91.
20. Davies PF. Flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Physiol Rev* 1995; 75: 519–60.
21. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29 (19): 2388–442.
22. Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B et al. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature* 1999; 399: 601–5.
23. Esmaeilzadeh M, Khaledifar A, Maleki M et al. Evaluation of left ventricular systolic and diastolic regional function after enhanced external counterpulsation therapy using strain rate imaging. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10 (1): 120–6.
24. Estabbanaty G, Samiei N, Maleki M et al. Echocardiographic characteristics including tissue Doppler imaging after enhanced external counterpulsation therapy. *Am Heart Hosp J* 2007; 5 (4): 241–6.
25. Gorcsan J, 3rd, Crawford L, Soran O et al. Improvement in left ventricular performance by enhanced external counterpulsation in patients with heart failure. *JACC* 2000; 35: 230A (Suppl).
26. Hasbemi M, Hoseinbalam M, Khazaei M. Long-term effect of enhanced external counterpulsation on endothelial function in the patients with intractable angina. *Heart Lung Circ* 2008; 17 (5): 383–7.
27. Jessup M, Abraham W, Casey D et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009; 119 (14): 1977–2016.
28. Karakili H E, Kepez A, Abali G et al. The relationship between B-type natriuretic peptide levels and echocardiographic parameters in patients with heart failure admitted to the emergency department. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010; 10 (2): 143–9.
29. Kern MJ, Aguirre F, Bach R et al. Augmentation of coronary blood flow by intra-aortic balloon pumping in patients after coronary angioplasty. *Circulation* 1993; 87: 500–11.
30. Kern MJ, Aguirre FV, Tatineni S et al. Enhanced coronary blood flow velocity during intra-aortic balloon counterpulsation in critically ill patients. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 359–68.
31. Kumar A, Aronow WS, Vadnerkar A et al. Effect of enhanced external counterpulsation on clinical symptoms, quality of life, 6-minute walking distance, and echocardiographic measurements of left ventricular systolic and diastolic function after 35 days of treatment and at 1-year follow up in 47 patients with chronic refractory angina pectoris. *Am J Ther* 2009; 16 (2): 116–8.
32. Lawson W, Hui J, Zheng Z et al. Improved exercise tolerance following enhanced external counterpulsation: cardiac or peripheral effect? *Cardiology* 1996; 87 (4): 271–5.
33. Lawson W, Hui J, Cohn P. Long-term prognosis of patients with angina treated with enhanced external counterpulsation: five-year follow-up study. *Clin Cardiol* 2000; 23 (4): 254–8.
34. Lawson W, Kennard E, Holubkov R et al. Benefit and safety of enhanced external counterpulsation in treating coronary artery disease patients with a history of congestive heart failure. *Cardiology* 2001; 96 (2): 78–84.
35. Lawson WE, Silver M, Barsness G et al. Comparison of abbreviated versus full course of enhanced external counterpulsation in heart failure patients with one-year follow-up. *J Card Fail* 2004; 10 (Suppl. 1): S84 (Abs).
36. Lob P, Cleland J, Louis A et al. Enhanced external counterpulsation in the treatment of chronic refractory angina: a long-term follow-up outcome from the International Enhanced External Counterpulsation Patient Registry. *Clin Cardiol* 2008; 31 (4): 159–64.
37. Manchanda A, Soran O. Enhanced external counterpulsation and future directions: step beyond medical management for patients with angina and heart failure. *JACC* 2007; 50 (16): 1523–31.
38. Masuda D, Nohara R, Hirai T et al. Enhanced external counterpulsation improved myocardial perfusion and coronary flow reserve in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2001; 22 (16): 1451–8.
39. McClure S, Caruana L, Davie A et al. Cohort study of plasma natriuretic peptides for identifying left ventricular systolic dysfunction in primary care. *Brit Med J* 1998; 317 (7151): 516–9.
40. Michbaels AD, Accad M, Ports TA, Grossman W. Left ventricular systolic unloading and augmentation of intracoronary pressure and Doppler flow during enhanced external counterpulsation. *Circulation* 2002; 106: 1237–42.
41. Michbaels A, Linnemeier G, Soran O et al. Two-year outcomes after enhanced external counterpulsation for stable angina pectoris (from the International EECPP Patient Registry). *Am J Cardiol* 2004; 93 (4): 461–4.
42. Michbaels AD, Raisinghani A, Soran O et al. The effects of enhanced external counterpulsation on myocardial perfusion in patients with stable angina: a multicenter radionuclide study. *Am Heart J* 2005; 150 (5): 1066–73.
43. Niebauer J, Cooke JP. Cardiovascular effects of exercise: role of endothelial shear stress. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1652–60.
44. Offergeld C, Werner D, Schneider M et al. Pneumatic external counterpulsation (PECP): a new treatment option in therapy refractory inner ear disorders? *Laryngorhinootologie* 2000; 79: 503–9.
45. Pettersson T, Bondesson S, Cojocaru D et al. One year follow-up of patients with refractory angina pectoris treated with enhanced external counterpulsation. *BMC Cardiovascular Disorders* 2006; 6: 28.
46. Ramani GV, Uber PA, Mebra MR. Chronic heart failure: contemporary diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 2010; 85 (2): 180–95.
47. Shechter M, Matetzky S, Feinberg MS et al. External counterpulsation therapy improves endothelial function in patients with refractory angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42 (12): 2090–5.
48. Soran O. Enhanced external counterpulsation in patients with heart failure: a multicenter feasibility study. *Congest Heart Fail* 2002; 8 (4): 204–8.
49. Soran O, Kennard E, Kfoury A, Kelsey S. Two-year clinical outcomes after enhanced external counterpulsation (EECP) therapy in patients with refractory angina pectoris and left ventricular dysfunction (report from The International EECPP Patient Registry). *IEPR investigators. Am J Cardiol* 2006; 97 (1): 17–20.
50. Feldman A, Silver M, Francis G et al. Enhanced external counterpulsation improves exercise tolerance in patients with chronic heart failure PEECH Investigators. *JACC* 2006; 48 (6): 1198–205.
51. Shys TV, Lawson W, Hui J et al. Effects of enhanced external counterpulsation on stress radionuclide coronary perfusion and exercise capacity in chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002; 89 (7): 822–4.
52. Taguchi I, Ogawa K, Oida A et al. Comparison of hemodynamic effects of enhanced external counterpulsation and intra-aortic balloon pumping in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000; 86 (10): 1139–41.
53. Taguchi I, Ogawa K, Kanaya T et al. Effects of enhanced external counterpulsation on hemodynamics and its mechanism. *Circulation* 2004; 68 (11): 1030–34.
54. Tang WH, Francis GS. The year in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55 (7): 688–96.
55. Thomas HL, Brennan S, Cianci P, Silver MA. Enhanced external counterpulsation. Bringing the concept of the intraaortic balloon pump to the outpatient setting. *Dimens Crit Care Nurs* 2004; 23: 119–21.
56. Urano H, Ikeda H, Ueno T et al. Enhanced external counterpulsation improves exercise tolerance, reduces exercise-induced myocardial ischemia and improves left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease. *JACC* 2001; 37 (1) 93–9.
57. Werner D, Schneider M, Weise M et al. Pneumatic external counterpulsation: a new noninvasive method to improve organ perfusion. *Am J Cardiol* 1999; 84: 950–2.
58. Yavari M, Montazeri HR. Effects of enhanced external counterpulsation on anginal symptoms and improvements in objective measures of myocardial ischemia. *Cardiovasc J Afr* 2007; 18 (3): 154–6.
59. Zhao SQ, Li Q, Wu T et al. [Correlation between B-natriuretic peptide and hemodynamics in patients with decompensated heart failure and clinical significance]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2005; 33 (6): 502–4.
60. Lawson W. Current use of enhanced external counterpulsation and patient selection. *Clin Cardiol* 2002; 25 (12): II16–II21 (Suppl. 2).

Эффективность и безопасность терапии Флувастатином Форте у пожилых пациентов – Открытое Российское наблюдение и анализ приверженности Терапии статинами, программа ЭФФОРТ

М.Г.Бубнова¹, Д.М.Аронов¹, А.В.Вигдорчик² (от имени участников программы)*

¹ФГУ Государственный научно-исследовательский Центр профилактической медицины

Минздравсоцразвития РФ, Москва;

²Компания «Новартис Фарма», Москва

Резюме. Цель. В рамках Российской наблюдательной программы изучались назначение и приверженность терапии статинами в реальной клинической практике, проведено исследование эффективности и безопасности/переносимости флувастатина форте в дозе 80 мг у пожилых пациентов с гиперлипидемией (ГЛП) и/или коронарной болезнью сердца (КБС)/коронарным атеросклерозом.

Материал и методы. Исследование проводилось с апреля 2009 г. по май 2010 г. на базе учреждений практического здравоохранения. В исследование были включены 959 пациентов преимущественно (n=944; 98,4%) в возрасте старше 60 лет (средний возраст 68,9±0,2 года с преобладанием возраста 65–74 года у 81,1%) с первичной ГЛП и/или КБС. Все пациенты получали флувастатин форте (препарат Лескол® Форте, компания «Новартис Фарма») в суточной дозе 80 мг в дополнение к стандартной терапии КБС. Общая продолжительность наблюдения составила 3 мес.

Результаты. В когорте пожилых пациентов на фоне ГЛП и/или КБС была выявлена высокая распространенность коронарных факторов риска (ФР): у 93% – артериальная гипертония, у 82,2% – гипертрофия левого желудочка, у 59,6% – абдоминальное ожирение, у 24,6% – сахарный диабет типа 2. 20,4% пациентов курили и 99,1% были физически неактивными. Перенесли инфаркт миокарда 31,6% пациентов и мозговой инсульт – 9,1% пациентов, страдали хронической сердечной недостаточностью 56,5% пациентов. Статины рекомендовали 77% пожилым пациентам, из них 18,7% отказались от их приема и 41,5% принимали курсы. Среди основных причин низкой приверженности пожилых терапии статинами – отсутствие понимания важности постоянного приема (52,6% пациентов), страх перед развитием нежелательного явления (НЯ) (45%), отсутствие мотивации к лечению (21,6%), низкая эффективность лечения (20,7%), проблемы с памятью (17,5%) и полипрагмазия (16,7%). По данным опроса реально только 7,0% пожилых пациентов, принимавших статины до включения в исследование, отказались от него из-за развития НЯ; мышечные/сухожильные НЯ легкой и умеренной выраженности возникли у 9,2%, а бессимптомное повышение креатинфосфокиназы – у 0,83%. Такой фактор, как стоимость препарата ограничивал прием статина только у 13,6% пожилых пациентов.

После курса терапии флувастатином форте 80 мг отмечалось достоверное снижение уровней общего холестерина (ХС) на 30,4% ($p<0,0001$), ХС липопротеидов низкой плотности – на 42,2% ($p<0,0001$), триглицеридов – на 30,1% ($p<0,0001$) при повышении концентрации антиатерогенного ХС липопротеидов высокой плотности на 13,8% ($p<0,0001$). Количество любых НЯ на терапии флувастатином форте было зафиксировано в 1,35% случаев, а любые НЯ, приведшие к отмене статина, – в 0,1% случаев.

Заключение. Российская наблюдательная программа с включением когорты пожилых пациентов выявила высокую распространенность у них ФР и плохой их контроль, определила показатели низкой привержен-

***Авторы благодарят врачей – участников программы:** Адамян М.М., Алейникова Л.М., Алуханян О.А., Амирова Г.Ф., Антонова Е.В., Арабаджи Н.И., Арсентьева И.Н., Арустамян Г.С., Афанасьева Н.Б., Ахметзянов Р.В., Ашуркова Е.А., Багдулина Е.Н., Базарнова А.А., Барац И.С., Баталова И.А., Бахарева Н.П., Белан И.А., Беликов О.А., Белоусова Л.В., Бердинских С.Г., Биксуева С.У., Бозиева Ф.Х., Босьякова Н.А., Бугаева Е.В., Бузиашвили М.Р., Бушкова Л.Ю., Варнакова Л.Н., Васильева Л.Б., Васильева Н.А., Васильева Н.М., Велижанина И.А., Верховцева Ю.О., Вершинина А.М., Галиахметова О.В., Гаранин А.В., Гаскина Т.К., Герасимова Т.П., Гибельгаус М.А., Горбачева Е.В., Горбунова Е.Н., Гордина В.И., Горелова М.С., Гофман А.М., Гребенюк С.В., Григоренко И.И., Гришина В.С., Дубова Т.В., Евдокимова О.В., Елисеева Н.П., Еремеева О.А., Еременко И.А., Ерохина И.С., Ефимова А.К., Жевагина И.А., Желомская Л.Г., Жихарева Ф.Х., Иванова А.С., Ивочкина М.И., Игнатова И.Б., Иремашвили Н.Д., Йормарк М.С., Капелович В.Ю., Карташова И.В., Кейнова Е.Е., Клименко Н.В., Клыккова Л.Н., Кобелева Е.В., Колодина М.В., Коротина Н.В., Корчагин Е.А., Корыткина С.Д., Кузьмина В.А., Кулагина Л.Ю., Куликова Л.А., Куприянова Н.В., Лапшина Е.В., Лебедь О.А., Ляшенко С.А., Мазуркевич С.Ю., Мазыкина О.Г., Макарова Г.В., Маклакова М.П., Манафова Н.П., Мануйлова А.А., Мачкалян Л.Л., Мерясева Р.Ф., Молчанова И.В., Набиуллина Т.А., Новикова М.В., Омельчук Н.Н., Палапа С.В., Палехова О.Ю., Пекина И.В., Петрова И.В., Петрович Н.А., Печенкина Е.А., Пивоварова Н.Г., Пономарева О.В., Потапова Т.П., Пошинова И.В., Прокопьева Э.Р., Простов И.И., Пулатова С.Ю., Ризванова Е.В., Ришко И.Г., Рожкова Т.А., Роккина С.А., Романенко В.В., Романова Е.Е., Руда И.В., Рязанцева И.В., Сабитова О.В., Савельева Г.Г., Савельева Н.Ю., Садреев Р.Р., Садчикова А.Н., Самарина О.В., Санкова А.В., Семенова А.А., Семенова Ф.С., Семовских Н.А., Семухина Е.Н., Сердюк И.Ю., Середина Г.И., Силкина Н.Н., Синотова Т.Н., Сиротенко Д.В., Ситникова Е.И., Смирнова И.Е., Смирнова М.К., Степанова А.Ю., Степанюченко Е.М., Стрежова Л.Д., Тараненко Т.В., Титова Е.А., Титова Т.Ю., Тренева Г.О., Тышкевич С.Н., Фурман О.А., Хитрова Н.А., Хурс Е.М., Хут И.Ю., Чигладзе Э.Ю., Чирковская М.В., Чорбинская С.А., Чугунова И.В., Шакиров Н.М., Шаранова Н.Я., Шатова Ю.А., Шатырко Н.К., Шашкова Т.В., Шерстянникова О.М., Шилонососов С.Н., Шуркевич Н.П., Шукин В.В., Юдин В.А., Юрина Н.В., Юферова О.В., Яковенко Е.И., Якушина Е.Г., Ямилова А.Г.

ности терапии статинами, показала выраженную эффективность, хорошую переносимость и высокую безопасность назначения флувастатина форте в дозе 80 мг/сут пожилым пациентам в условиях обычной врачебной практики России.

Ключевые слова: пожилые, приверженность, коронарная болезнь сердца, флувастатин форте.

Efficacy and safety of Fluvastatin Forte treatment in elderly patients – Open-label Russian observation and analysis of patients adherence to statin Therapy, EFFORT program

M.G.Bubnova¹, D.M.Aronov¹, A.V.Vigdorchik² (on behalf of the program participants)

¹State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow;

²Novartis Pharma Company

Summary. *Aim.* The use of statins and their therapy adherence in real clinical practice was investigated and the efficacy and safety/tolerance of fluvastatin forte in a dose of 80 mg in elderly patients with hyperlipidemia (HL) and/or coronary heart disease (CHD)/coronary atherosclerosis were also studied within the framework of the Russian observational program.

Subjects and methods. The investigation was conducted in health care facilities in April 2009 to May 2010. It enrolled 959 patients mainly (n=944; 98,4%) aged ≥60 years (mean age 68,9±0,2 years with a predominance of the age 65–74 years in 81,1%) who had primary HL and/or CHD. All the patients received fluvastatin forte (Lescol® Forte, Novartis Pharma) in a daily dose of 80 mg in addition to the standard therapy of CHD. The total duration of observation was 3 months.

Results. The high prevalence of coronary risk factors (RF) was revealed in the cohort of elderly patients with HL and CHD: arterial hypertension (93%), left ventricular hypertrophy (82,2%), abdominal obesity (59,6%), and type 2 diabetes mellitus (24,6%). 20,4% of the patients were smokers and 99,1% were physically inactive. Myocardial infarction (MI) and stroke were experienced by 31,6 and 9,1% of the patients, respectively; 56,5% suffered from chronic heart failure. Statins were recommended for 77% of the elderly patients; of them 18,7% refused to take statins and 41,5% took them as courses. The main reasons for low adherence to statin therapy in the elderly included a misunderstanding of the importance of continuous statin use (52,6%); fear of an adverse reaction (AR) (45%), a lack of motivation to be treated (21,6%), low-efficiency treatment (20,7%), memory problems (17,5%), and polypragmasia (16,7%). According to interviews, actually only 7,0% of the elderly patients who had taken the statin before study inclusion refused to use it because of an AR being developed; there were mild and moderate muscular/tendinous ARs in 9,2% and an asymptomatic creatine phosphokinase increase in 0,83%. The cost of the drug restricted its use only in 13,6% of the elderly patients.

After a course of therapy with fluvastatin forte 80 mg, there were significant reductions in total cholesterol (CS) levels by 30,4% ($p<0,0001$), low-density lipoprotein CS by 42,2% ($p<0,0001$), triglycerides by 30,1% ($p<0,0001$) with a 13,8% increase in the concentration of antiatherogenic high-density lipoprotein CS ($p<0,0001$). The number of any ARs due to fluvastatin forte therapy was recorded in 1,35% of cases and any ARs resulting in statin discontinuation were seen in 0,1%.

Conclusion. The Russian observational program including a cohort of elderly patients revealed the high prevalence of RFs among them and poor RF control, determined low patient adherence to therapy statins, and showed the marked efficacy, good tolerability, and high safety of fluvastatin forte 80 mg/day given to elderly patients in the routine medical practice of Russia.

Key words: the elderly, adherence, coronary heart disease, fluvastatin forte.

Сведения об авторах

Бубнова Марина Геннадьевна – д-р мед. наук, проф., руководитель отд. реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лаб. профилактики атеросклероза и тромбоза ФГУ Государственный научно-исследовательский Центр профилактической медицины Минздравсоцразвития РФ. E-mail: mbubnova@gnicPM.ru

Аронов Давид Меирович – д-р мед. наук, проф., руководитель лаб. кардиологический реабилитации отд. реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии ФГУ Государственный научно-исследовательский Центр профилактической медицины Минздравсоцразвития РФ

Вигдорчик А.В. – канд. мед. наук, старший мед. советник, Компания «Новартис Фарма»

В структуре заболеваемости и смертности населения развитых стран мира главенствуют сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1, 2]. В России от них ежегодно умирают более 1 млн человек (818,2 смертей на 100 тыс. населения), около половины случаев приходится на коронарную болезнь сердца (КБС). Смертность от последней в России в 2–2,5 раза выше, чем в развитых странах Европы, США и Японии [1–3].

Основная причина ССЗ – атеросклероз, а наиболее важный фактор риска (ФР) развития и прогрессирования заболеваний, связанных с атеросклерозом, – гиперлипидемия (ГЛП). Многочисленные крупные клинические исследования показали положительное влияние статинов – селективных ингибиторов основного фермента синтеза холестерина (ХС) – 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА)-редуктазы на частоту клинических проявлений атеро-

склероза, сердечно-сосудистую и общую смертность в первичной и вторичной профилактике, включая разные группы пациентов [4].

В современном обществе неуклонно растет количество людей пожилого возраста, что ведет к увеличению удельного веса ССЗ в общей структуре заболеваемости. Более чем 80% пациентов, умирающих от КБС, старше 65 лет. В европейской популяции около 25% мужчин и 45% женщин этого возраста имеют уровень общего ХС (ОХС) крови более 6 ммоль/л [4]. Согласно последним (2011 г.) Европейским рекомендациям по управлению дислипидемиями (ДЛП) назначение статинов пожилым показано как в первичной (при наличии как минимум одного из коронарных ФР, исключая возраст, класс рекомендаций Пб и уровень доказательств В), так и во вторичной профилактике (класс рекомендаций I и уровень доказательств В). Однако при назначении статинов пожилым пациентам с ГЛП и/или КБС возникают определенные трудности из-за наличия нескольких сопутствующих заболеваний и приема большого количества лекарственных препаратов. Происходящие в организме пожилого человека изменения фармакокинетики и фармакодинамики принимаемых лекарств увеличивают вероятность развития нежелательных явлений (НЯ). У пожилых прием статина на фоне вынужденной полипрагмазии повышает риск развития миалгии или миопатии с ростом креатинфосфокиназы (КФК), или, но очень редко, рабдомиолиза со значительным подъемом КФК [4]. Все это заставляет врачей обратить особое внимание на проблему безопасности и переносимости статинов в когорте пожилых пациентов, и в первую очередь – на безопасность статинов по отношению к мышечной ткани [5, 6].

Остро стоит вопрос выбора доз статинов для пожилых пациентов. В Европейских рекомендациях 2011 г. указано, что терапию статинами у них целесообразно начинать с низкой дозы и далее титровать ее до достижения целевого уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [4].

Результаты независимого исследования PRIMO (Prediction of Muscular Risk in Observational conditions), проведенного во Франции в общей популяции больных с применением специального опросника пациента, показали, что встречаемость мышечных НЯ легкой и умеренной степени выраженности у пациентов, принимающих высокие дозы статинов, составляет 10,5% [7]. Как установлено в PRIMO, большинство мышечных НЯ развивалось достаточно рано (медиана времени возникновения – 1 мес) после начала терапии статинами. Частота возникновения мышечных НЯ в исследовании PRIMO оказалась наименьшей у пациентов, получавших флувастатин форте (80 мг), чем у пациентов, принимавших другие статины.

Флувастатин форте – это синтетический ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Его структурные особенности определяют высокую печеночную селективность, незначительное системное воздействие и самую низкую (среди других статинов) частоту развития НЯ, прежде всего мышечных [8]. Все эти предпосылки создают благоприятную основу для возможности эффективного и безопасного применения флувастатина форте у пожилых пациентов с ГЛП без или с КБС (коронарным атеросклерозом). Однако в России в условиях реальной клинической практики исследований, подтверждающих эффективность и безопас-

ность применения флувастатина форте (как и любого другого статина) у пожилых пациентов, до настоящего момента не проводилось.

У пациентов 65 лет и старше возникает еще одна серьезная проблема, связанная с лекарственной терапией, – нарушение комплаенса, т.е. недостаточное или неправильное выполнение предписанных врачом рекомендаций [4]. В связи с этим в когорте пожилых пациентов актуально изучить показатели, влияющие на приверженность гипохолестеремической терапии (терапии статинами), а также определить мотивации, повышающие ее.

В рамках открытой наблюдательной программы выполнено многоцентровое проспективное наблюдательное (non-interventional) контролируемое исследование (Протокол №СХУО320BRU03) в соответствии с определением «наблюдательные исследования» («non-interventional trials»), опубликованным в Европейской Директиве по Клиническим исследованиям (Directive 2001/20/EC of the European parliament and of the council of 4 April).

Целями исследования стали изучение назначения и выявление приверженности терапии статинами в реальной российской клинической практике и исследование эффективности и безопасности/переносимости флувастатина форте в дозе 80 мг у пожилых пациентов с ГЛП и/или КБС (коронарным атеросклерозом).

Материал и методы

Исследование проводилось с апреля 2009 г. по май 2010 г. на базе учреждений практического здравоохранения. В нем принял участие 161 врач из 10 регионов России. В исследование были включены 959 пациентов (мужчин и женщин) преимущественно пожилого возраста, имеющих первичную ГЛП (IIa и IIb типа по классификации Фредриксона) на фоне диетотерапии и/или КБС (коронарный атеросклероз), а также подписавших информированное согласие. Возраст пациентов для включения в исследование должен был составлять ≥ 65 лет (критерий пожилого возраста).

В исследование не включали пациентов с повышенной чувствительностью к флувастатину форте или любому неактивному ингредиенту препарата; активным заболеванием печени; стойким повышением концентрации трансаминаз печени неясной этиологии [более 3 верхних границ нормы (ВГН) при двух последовательных измерениях].

Исходно у пациентов определяли демографические характеристики, включая пол, возраст, образование, регистрировали основные ФР ССЗ, сопутствующую патологию и терапию с анализом приема гипохолестеремических препаратов. Пациенты заполняли опросники, касающиеся контроля уровней липидов крови и изучающие их отношение к регулярности и длительности приема липидснижающих препаратов.

Все пациенты, вошедшие в наблюдательное исследование, получали флувастатин форте (препарат Лескол® Форте, компания «Новартис Фарма») в дополнение к стандартной терапии КБС (коронарного атеросклероза) и терапии сопутствующих заболеваний. Доза флувастатина форте составляла 80 мг (1 таблетка замедленного высвобождения) 1 раз в сутки (утром или вечером, независимо от приема пищи).

Таблица 1. Основная характеристика пациентов в исследовании

Показатели	n=958
Возраст, лет	68,9±0,2
Мужчины/женщины, %	52,5/47,5
ФК стенокардии, %	
I	31,5
II	53,2
III	15,3
Стенокардия покоя, %	2,4
ИМ в анамнезе, %	31,6
ХСН, %	56,5
АГ, %	93
МИ в анамнезе, %	9,1
Курение, %	20,4
Наследственность по ССЗ, %	58,6 (19,8% не знают)
ГЛЖ, %	82,2 (3,8% не знают)
Абдоминальное ожирение, %	59,6
ИМТ, кг/м ²	29,4±0,1
СД типа 2, %	24,6

Назначение лекарственной терапии в исследовании осуществлялось строго в соответствии с одобренной инструкцией по медицинскому применению, только по зарегистрированным показаниям к применению и в соответствии с принятой клинической практикой. Решение о назначении лекарственной терапии основывалось исключительно на медицинских показаниях и не было поставлено в зависимость от решения врача включить пациента в исследование.

В наблюдательном исследовании не предполагалось проведение дополнительных диагностических процедур, кроме обычно используемых в реальной клинической практике. В исследовании у каждого пациента измеряли антропометрические данные – рост и вес с вычислением индекса массы тела (ИМТ, кг/м²), «офисные» уровни артериального давления (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС). Натощак у пациентов из локтевой вены брали кровь, которую центрифугировали для получения сыворотки. Был исследован липидный спектр крови с определением (в ммоль/л) ОХС, триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и вычислением ХС ЛПНП по формуле W.Friedwald. В исследовании контролировали трансаминазы (в ед/л) печени – аланинаминотрансферазу (АЛТ) и аспартатамино-трансферазу (АСТ), КФК (в ед/л), концентрацию глюкозы (ммоль/л) и креатинина (мкмоль/л).

Была проведена оценка эффективности (по динамике основных показателей липидного спектра крови и достижению целевого уровня ХС ЛНП) и безопасности (регистрация всех НЯ и мышечных НЯ посредством специального опросника и динамика лабораторных показателей) приема флувастатина форте. Продолжительность наблюдения за пациентами в исследовании составила 3 мес. Интервалы визитов пациента к врачу соответствовали принятой клинической практике у данной категории пациентов: четыре визита к врачу.

При статистической обработке результатов использовали компьютерную программу SAS (версия 6.12). Применялись как стандартные методы описа-

Таблица 2. Характер приема статинов пожилыми пациентами с ГЛП и КБС в реальной клинической практике

Характер приема статинов	Общая группа (n=958)
Статины рекомендованы к приему	77%
Из тех, кому рекомендовали прием статинов:	
Никогда не принимали статины	18,7%
Регулярно принимают статины	39,8%
Принимают статины курсами	41,5%
Всего не лечатся статинами	60,2%
Станет ли пациент принимать статин, если он будет бесплатным:	
– да	74,1%
– не уверен	24,9%
– нет	1%

тельной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, квинтилей и ранговых статистик и т.д.), так и известные критерии значимости (χ^2 , t-критерий Стьюдента, F-критерий Фишера). Непрерывные величины представлены в виде $M \pm SD$. Использовались методы аналитической статистики: дисперсионно-ковариационный анализ в версии процедуры SAS PROC GLM (обобщенный линейный анализ). Статистический анализ был выполнен канд. физико-математических наук А.Д.Деевым (ГНИЦ ПМ).

Результаты

Эпидемиология применения статинов в реальной клинической практике

Характеристика когорты пожилых пациентов. Общая характеристика пациентов, участвующих в исследовании, представлена в табл. 1. В исследование было включено достаточное количество женщин (47,5%). Учитывая, что данное исследование было наблюдательным и проводилось в условиях реальной клинической практики, врачами-участниками исследования были включены пациенты разных возрастных категорий: в возрасте от 40 до 59 лет – 1,5%, 60–64 – 6,4%, 65–69 – 54,8%, 70–74 – 26,3%, 75–79 – 8,7%, от 80 лет и старше – 2,3%. Среди пациентов 75 лет и старше преобладали женщины (64,8%). Несмотря на то что возраст 7,9% пациентов не соответствовал критериям включения в исследование (был менее 65 лет), было принято решение выполнить Intention-to-treat analysis (анализ всех включенных в исследование пациентов), так как их доля была невелика и более 90% пациентов в исследовании были ≥ 65 лет, то есть соответствовали условиям протокола. Также был выполнен отдельный анализ пациентов <65 лет и ≥ 65 лет.

Большинство пациентов страдали стенокардией II функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов. К началу исследования каждый третий пациент перенес инфаркт миокарда (ИМ), чаще встречаемый у мужчин чем у женщин (40 против 22,4%, $p=0,001$). Практически каждый второй пациент имел признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН), чаще мужчины (60,4 против 52,3% женщин, $p=0,006$). По классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) I стадию ХСН имели 25% пациентов, II стадию – 63,1% и III стадию – 11,7%.

Атеросклеротическое поражение сонных артерий встречалось у 45,5% пожилых пациентов и чаще у мужчин, чем у женщин (52,3 против 38%, $p=0,001$).

Атеросклероз периферических артерий был диагностирован у 19,5% пациентов и в 2 раза чаще у мужчин, чем у женщин (25,8 против 12,5%, $p=0,001$).

В обследуемой когорте пожилых пациентов была выявлена высокая распространенность артериальной гипертензии (АГ) независимо от пола и преобладали II и III стадия болезни. У 9% АГ осложнилась перенесенным мозговым инсультом, а в 82,2% случаев сочеталась с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ). Различные нарушения ритма сердца встречались у каждого 3-го (32,5%) пожилого пациента.

Каждый 5-й пациент курил, чаще мужчины (33,4%), чем женщины (5,9%, $p=0,001$). Большое количество (~60%) пациентов имели абдоминальное ожирение, чаще женщины, чем мужчины (66,8 против 54,7%, $p=0,001$). Такая же направленность прослеживалась и в отношении ИМТ. Частота распространения сахарного диабета (СД) типа 2 у пожилых женщин была почти в 2 раза выше, чем у мужчин (30,8 против 19,1%, $p=0,001$). Заболевания щитовидной железы выявляли у 13,1% пациентов (5,4% нет данных) и в 4 раза чаще у женщин, чем у мужчин (21,1 против 5,8%, $p=0,001$).

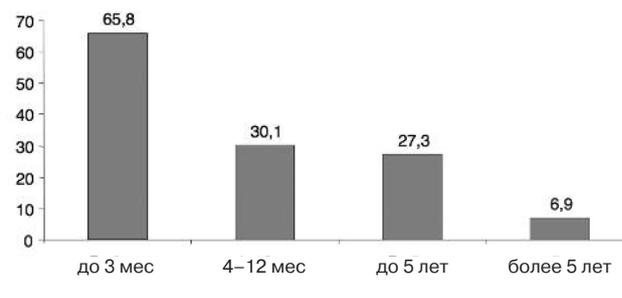
Среди включенных пациентов регулярную физическую активность поддерживали только 0,94%. Потребляли алкоголь 30% пожилых пациентов, чаще мужчины (47,1 против 11,3% женщин, $p=0,001$). Большинство (87%) потребляли менее 2 порций алкоголя в день (менее 20 г/день чистого этилового спирта). При анализе сопутствующей терапии обращалось внимание на прием препаратов, не связанных с ССЗ, но способных определенным образом повлиять на развитие НЯ статинов. Противодиабетические препараты получали 14,5% пациентов, антиретровирусные препараты – 0,73, антидепрессанты – 2, анксиолитические препараты – 0,94, β -агонисты – 0,42 и кортикостероиды – 0,42%.

Причины низкой приверженности пожилых пациентов терапии статинами. Большинству ($n=738$, 77%) пожилых пациентов с атерогенной ГЛП и/или КБС врачи рекомендовали принимать статины (табл. 2). Однако 18,1% ($n=173$) пациентов никогда не получали рекомендацию от врача принимать статины. Из пациентов, которым статин был рекомендован, большее количество вообще не принимали его ($n=138$) или принимали нерегулярно ($n=306$). *Причины, по которым пожилые пациенты с ГЛП и/или КБС ($n=738$) отказались от его приема, следующие:*

- слишком много таблеток (16,7%);
- забывчивость (16%);
- нет веры в то, что лекарство существенно повлияет на продолжительность жизни (12,5%);
- препарат не помог (11,4%);
- уровень ХС плохо контролировался (9,3%);
- согласно рекомендациям врача (8,1%);
- появление НЯ (7,0%);
- по собственному мнению не нуждаются в приеме лекарства (5,3%);
- не хватает средств на приобретение лекарства (4,6%);
- просто нет желания (3,8%);
- не в состоянии придерживаться схемы приема (1,5%).

Итак, среди *главных причин, заставляющих пожилого пациента полностью отказаться от приема статинов, были* отсутствие мотивации к лечению (21,6%), низкая эффективность лечения (20,7%), про-

Длительность приема статинов пожилыми пациентами (%) с ГЛП и КБС в России.



блемы с памятью (17,5%) и полипрагмазия (16,7%). Снижение памяти (когнитивные расстройства) – одно из серьезных препятствий в ведении пожилых пациентов. Так, название принимаемых препаратов практически каждый второй пожилой пациент не помнил (помнили только 50,1%).

Анализ опросников показал, что 59,2% пожилых пациентов смирились с необходимостью принимать лекарства длительно (пожизненно), хотя 12,8% пациентов считают, что их постоянный прием наносит вред организму. 24,2% пациентов не считают, что пожизненный прием препаратов действительно необходим (чаще так думают мужчины, чем женщины, $p=0,022$).

Среди причин, объясняющих, почему пациенты, которым был рекомендован статин ($n=738$), принимают его курсами ($n=306$), можно выделить следующие:

- нет желания принимать препарат при хорошем самочувствии (42,1%);
- опасение НЯ, о которых написано в инструкции к препарату (или случившихся у знакомых) (33,1%);
- думают, что постоянный прием лекарств вреден (12,8%);
- не знают, что необходим постоянный прием лекарств (10,4%);
- препараты слишком дороги (8,4%).

Итак, с одной стороны, у 52,6% пожилых пациентов отсутствует четкое понимание важности непрерывного приема статина, хотя большинству из них (69,3%) лечащий врач объяснял цель назначения препарата и принцип его действия (только 9,6% пациентов не получали такой информации от врача). С другой стороны, у пожилых пациентов имеется страх перед развитием НЯ (у 45%). В то же время реально только 7,0% ($n=52$) пациентов, из тех, кому был рекомендован статин, прекратили ранее его прием вследствие НЯ.

Оказалось, стоимость препарата не является ведущей причиной, лимитирующей широкое применение статина в клинической практике (только 13,6% пациентов из-за этого принимали статин курсами или вообще не принимали). Это подтверждает и тот факт, что практически каждый четвертый пациент не будет принимать статин даже если он будет выдаваться бесплатно (см. табл. 2).

В российской клинической практике большинство пожилых пациентов высокого ССР принимают статины в пределах 3 мес (до 65,8%) и от 4 мес до 1 года (30,1%) (см. рисунок). На длительный прием статинов настроено ничтожно малое количество (всего 6,9%) пациентов. В когорте пожилых пациентов с вырженной ГЛП и/или КБС (коронарным атероскле-

Таблица 3. Влияние терапии флувастатином форте на уровни АД, ЧСС, липидов и глюкозы крови у пожилых пациентов с ГЛП и КБС (n=958)

Показатели	Визиты		
	Исходно	Через 1 мес	Через 3 мес
САД, мм рт. ст.	143,5±0,6	134,1±0,4*	129,9±0,3*
ДАД, мм рт. ст.	86,8±0,3	82,1±0,3*	80,0±0,2*
ЧСС, уд/мин	72,8±0,3	69,8±0,2*	69±0,2*
ОХС, ммоль/л	6,85±0,04	5,50±0,03*	4,75±0,06*
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,62±0,04	3,40±0,03*	2,66±0,03*
ТГ, ммоль/л	2,19±0,03	1,74±0,02*	1,53±0,02*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,23±0,01	1,30±0,01*	1,39±0,01*
Глюкоза, ммоль/л	5,71±0,04	5,45±0,04*	5,34±0,03*

* $p < 0,0001$ – достоверность изменений к исходному значению.

Таблица 4. Влияние терапии флувастатином форте на биохимические параметры у пожилых пациентов с ГЛП и КБС (n=958)

Показатели	Визиты		
	Исходно	Через 1 мес	Через 3 мес
Креатинин, мкмоль/л	90,6±0,8	90,0±0,9	89,9±0,9
АСТ, ед/л	28,6±0,5	30,7±0,5**	31,5±0,6**
АЛТ, ед/л	29,9±0,5	32,2±0,6**	33,1±0,6**
КФК, ед/л	92,6±2,6	95,8±2,6	93,6±2,5*

* $p < 0,05$, ** $p < 0,0001$ – достоверность изменений к исходному значению.

розом) в реальной практике повышенные и средние суточные дозы статинов принимали 29,7%: симва- статин 40–80 мг – 16,1%, аторвастатин 40–80 мг – 8,5%, розувастатин 20–40 мг – 4,8% и флувастатин форте 80 мг – 0,64%.

Мышечные НЯ в анамнезе. В когорте преимущественно пожилых пациентов, включенных в исследование, наличие патологии со стороны мышц в анамнезе было только у 0,84% пациентов (n=8), а бессимптомное повышение КФК – у 2,1% (n=20). У 13,7% пациентов такая информация отсутствовала.

У пожилых пациентов (n=600), реально получавших гиполипидемические препараты до включения в исследование, повышение КФК наблюдалось только у 0,83% (n=5). При опросе удалось выяснить, что на фоне предшествующей гиполипидемической терапии мышечные и сухожильные осложнения встречались у 9,2% пациентов (n=55): на аторвастатине – у 1,3% (n=8), на симва- статине – у 1,17% (n=7), на розу- вастатине – у 1% (n=6), на лова- статине – у 0,17% (n=1), на флувастатине – у 0,17% (n=1), на фибратах – у 0,17% (n=1) и на никотиновой кислоте – у 0,17% (n=1). У оставшихся 30 пациентов не удалось идентифицировать гиполипидемическое средство, прием которого спровоцировал мышечные или сухожильные осложнения.

Изучение эффективности флувастатина форте у пожилых пациентов

Характеристика изучаемых показателей исходно и под влиянием терапии (в течение 3 мес) флувастатином форте в суточной дозе 80 мг представлена в табл. 3.

Исходно средний уровень систолического АД (САД) у пациентов в исследовании превышал целевое значение, а среднее значение диастолического АД (ДАД) находилось в пределах целевого (менее 90 мм рт. ст.). Через 1 мес терапии флувастатином форте наблюдалось снижение уровней САД (на 9,4±0,4 мм рт. ст., $p < 0,0001$) и ДАД (на 4,6±0,3 мм рт. ст., $p < 0,0001$). К окончанию 3-го месяца терапии САД

снижалось (от исходного) на 13,7±0,3 мм рт. ст. ($p < 0,0001$), ДАД – на 6,9±0,2 мм рт. ст. ($p < 0,0001$). При разделении всех включенных в исследование пожилых пациентов по возрасту на 2 подгруппы <65 лет (n=76) и ≥65 лет (n=876), показано, что уровни САД и ДАД на фоне приема флувастатина форте снижались в равной степени.

В исследовании на фоне флувастатина форте было выявлено достоверное ($p < 0,0001$) уменьшение ЧСС: в подгруппе пациентов <65 лет на 4,5±0,8 уд/мин и в подгруппе ≥65 лет – на 3,6±0,2 уд/мин. Следует отметить, что ЧСС у пациентов ≥65 лет против пациентов <65 лет была достоверно ($p < 0,05$) ниже как исходно (72,6±0,3 уд/мин против 74,5±1,1 уд/мин), так и через 3 мес (68,9±0,2 уд/мин против 69,8±0,8 уд/мин).

У включенных в исследование пациентов исходно выявлялась выраженная гиперхолестеринемия (ГХС). Под влиянием 80 мг флувастатина форте концентрация ОХС в сыворотке крови снижалась (от исходного) через 4 нед на 19,7% ($p < 0,0001$) и через 3 мес – на 30,4% ($p < 0,0001$). Также уменьшалось содержание ХС ЛПНП на 26,2% ($p < 0,0001$) через 1 мес и на 42,2% через 3 мес ($p < 0,0001$). В результате через 3 мес количество пациентов с целевым уровнем ОХС (менее 4,5 ммоль/л) составило 40,2% и ХС ЛПНП (менее 2,5 ммоль/л) 42,7%. Трехмесячная терапия флувастатином форте в отношении снижения уровней ОХС и ХС ЛПНП была эффективной у пациентов <65 лет (соответственно 29,1 и -39,0%, $p < 0,0001$) и ≥65 лет (-30,3 и -42,6%, $p < 0,0001$).

Уровни ТГ в сыворотке крови на фоне приема 80 мг флувастатина форте достоверно снижались через 1 мес (на 20,5%, $p < 0,0001$) с нарастанием эффекта – через 3 мес (-30,1% от исходного, $p < 0,0001$). Степень снижения концентрации ТГ к 3-му месяцу лечения была одинаковой у пациентов <65 лет лет (на 32,3%, $p < 0,0001$) и ≥65 лет (на 29,7%, $p < 0,0001$).

Важной особенностью действия флувастатина форте стало достоверное ($p < 0,0001$) повышение уровня антиатерогенного ХС ЛПВП (от исходного)

через 1 мес на 5,7% и через 3 мес – на 13,8%. К концу 3-го месяца средняя концентрация ХС ЛПВП составляла в целом по группе $1,39 \pm 0,01$ ммоль/л (у пациентов <65 лет – $1,40 \pm 0,05$ ммоль/л и ≥ 65 лет – $1,39 \pm 0,01$ ммоль/л). В результате такого позитивного воздействия 80 мг флувастатина форте на систему показателей прямого и обратного транспорта ХС величина отношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП уменьшилась через 3 мес с $3,76 \pm 0,02$ до $1,9 \pm 0,01$ усл. ед., т.е. на 49,5% ($p < 0,0001$).

Обращает на себя внимание выявленное у пожилых пациентов на фоне приема 80 мг флувастатина форте умеренное, но достоверное ($p < 0,0001$) снижение концентрации глюкозы крови от исходного: через 1 мес на 4,6% и через 3 мес на 6,7%. При этом гликемия после лечения снижалась в большей степени у пациентов <65 лет (на 8,7%, $p < 0,0001$), чем у пациентов ≥ 65 лет (на 6,3%, $p < 0,0001$).

Переносимость флувастатина форте у пожилых пациентов

Переносимость и безопасность терапии флувастатином форте в суточной дозе 80 мг у пожилых людей оценивали по показателям, представленным в табл. 4. Уровень креатинина крови в процессе терапии не изменялся и оставался стабильным в обеих возрастных (<65 лет и ≥ 65 лет) подгруппах пациентов.

На фоне терапии у пожилых пациентов отмечалось достоверное ($p < 0,0001$), но малое увеличение (от исходного) концентрации трансаминаз печени: к 1-му месяцу АЛТ на 7,7% и АСТ на 7,3%, а к 3-му месяцу соответственно на 10,7 и 10,1%. Важно отметить, что средние значения АСТ и АЛТ оставались в пределах нормы. При анализе подгрупп <65 и ≥ 65 лет достоверные изменения ферментов печени выявлялись только у пациентов ≥ 65 лет, при этом их увеличение было в пределах ВГН: через 3 мес АЛТ+11,1% (с $29,9 \pm 0,6$ ед/л до $33,2 \pm 0,7$ ед/л, $p < 0,0001$) и АСТ – на 10,1% (с $28,7 \pm 0,5$ ед/л до $31,6 \pm 0,6$ ед/л, $p < 0,0001$).

КФК к окончанию курса терапии флувастатином форте несколько увеличилась (на 1%, $p < 0,05$), но это не имело практического значения, поскольку средняя величина КФК находилась в пределах нормы ($93,6 \pm 2,5$ ед/л). Повышение КФК в пределах ВГН (с $92,5 \pm 2,6$ ед/л до $93,9 \pm 2,6$ ед/л, т.е. + 1,5%, $p < 0,05$) обнаружено только у пациентов ≥ 65 лет и только к окончанию 3-го месяца терапии.

Нежелательные явления в исследовании

Прекратили участие в исследовании 18 (1,9%) пациентов (10 мужчин и 8 женщин). Любые НЯ встречались у 13 (1,35%) пациентов (11 мужчин и 2 женщины). Из них у 5 НЯ были описаны: тяжесть в мышцах – 1 (0,1%) пациент, сухость во рту – 1 (0,1%) пациент, дискомфорт в подреберье – 1 (0,1%) пациент, повышение ферментов печени – 1 (0,1%) пациент, у 1 (0,1%) пациента тяжесть в подреберье, привела к отмене препарата.

В целом переносимость 3-месячного лечения препаратом флувастатином форте в высокой дозе 80 мг была хорошей, и только у 2,7% пожилых пациентов, по мнению врача, и у 3,8% пациентов, по мнению самих пациентов, оценивалась как неудовлетворительная.

Высокая эффективность и хорошая переносимость лечения повлияли на приверженность приема

80 мг флувастатина форте, которая была высокой (низкий комплаенс отмечен только у 5,4% пожилых пациентов).

Обсуждение

Последние 30 лет отмечается глобальное старение населения планеты, и Россия здесь не является исключением. Доля пожилых пациентов в практике врачей многих специальностей, особенно кардиологов, неуклонно увеличивается. Выявление у пожилых факторов, способствующих прогрессированию атеросклероза или стремительному развитию клинической симптоматики, очень важно. Имеется настоятельная необходимость в исследованиях, направленных на изучение ситуации, связанной со здоровьем и лечением пожилого населения России.

Некоторые авторы считают, что даже средняя продолжительность жизни более 80 лет может быть еще увеличена на 8 лет за счет адекватных профилактических вмешательств, направленных на предупреждение ССО [9]. В рамках реальной клинической практики важно продемонстрировать возможности коррекции кардиоваскулярных ФР посредством препаратов с доказанным положительным эффектом на прогноз жизни. В настоящем исследовании таким препаратом стал статин – флувастатин форте.

В наблюдательную программу были включены преимущественно (98,4%) пожилые пациенты ≥ 60 лет (с преобладанием возрастной категории 65–74 года – 81,1%) с атерогенной ГЛП и/или документированной КБС (коронарным атеросклерозом), которым терапия статинами однозначно показана.

Полученные в исследовании результаты показывают, что каждый 3-й пациент перенес ИМ и у каждого 2-го имеется ХСН (преимущественно умеренно выраженная). У пожилых пациентов обращает на себя внимание системный характер распространения атеросклероза: кроме поражения коронарных артерий у каждого 2-го выявлен атеросклероз сонных артерий и у каждого 10-го – атеросклероз периферических артерий ног.

Отличительная особенность пациентов пожилого возраста – полиморбидность, т.е. наличие у большинства нескольких заболеваний, способных ухудшать прогноз основного заболевания и качество жизни. Так, 93% пожилых пациентов с ГЛП и/или КБС имеют АГ, что подтверждает факт высокой вероятности ее развития с возрастом и прежде всего изолированной систолической АГ. Сочетание АГ с ГЛП у пожилых людей негативно влияет на сосудистую стенку, нарушая функцию эндотелия, ускоряет прогресс атеросклероза и риск его ССО. АГ сопровождается высокой частотой развития ГЛЖ (82,2%), а также является высокой распространенностью таких ФР, как курение, патогенное абдоминальное ожирение и СД типа 2, что указывает на низкий их контроль в реальной клинической практике.

Одним из путей позитивного влияния на прогноз заболевания и качество жизни пожилых пациентов является более активное применение статинов. В реальной клинической практике 2009–2010 гг. врачи рекомендовали статины достаточно часто (в 77%). Проблема заключается в том, что пациенты либо отказываются от их приема (18,7%), либо предпочитают курсовое лечение (41,5%). Здесь имеется 6 основных причин:

- 1) отсутствие четкого понимания важности непрерывного приема статина (52,6% пациентов);
- 2) страх перед развитием НЯ (45%);
- 3) отсутствие мотивации к лечению (21,6%);
- 4) низкая эффективность лечения (20,7%);
- 5) проблемы с памятью (17,5%);
- 6) полипрагмазия (16,7%).

Если ввести критерий «отсутствие влияния статина на состояние», то он встречается у 42,3% пациентов. Это в 2 раза чаще, чем в другом российском исследовании ОСКАР у пациентов высокого ССР (22,6%), у которых средний возраст был на 11,2 лет ниже, чем в нашей когорте [10]. Возможно, у пожилых вычленив позитивный эффект статинов в силу полиморбидности достаточно трудно (известно, что с возрастом число сопутствующих заболеваний увеличивается).

Такие факторы, как полипрагмазия, полиморбидность, наличие нескольких ФР, высокий (до лечения) уровень ХС ЛПНП в крови существенно снижают приверженность пациентов терапии статинами в любом возрасте, но особенно после 60 лет (собственные данные) [11, 12]. Приверженность лечению существенно возрастает при достижении показателя эффективности терапии статинами – целевого уровня ХС ЛПНП [13]. Об этом свидетельствуют и результаты настоящего исследования, поскольку каждый 10-й пациент отказывался принимать статин именно из-за отсутствия его позитивного влияния на уровень ХС крови. L.Wei и соавт. показали, что у пациентов с целевым значением ХС ЛПНП на фоне высокой приверженности терапии относительно тех, кто забывал принимать статин и, следовательно, имел ГХС, наблюдалось более заметное снижение риска ССО, включая смертность, на 59% (относительный риск 0,41, 95% доверительный интервал 0,35–0,48) [13].

Многочисленные клинические исследования подтверждают важность непрерывного приема статинов в течение длительного времени (расхождение кривых выживаемости наступает по меньшей мере через 2 года). Как показано в нашем исследовании, реально активный прием статинов осуществляется в первые 3 мес. По мере отдаления от инициации терапии приверженность резко снижается: до 5 лет принимает статин только каждый 3-й пациент, а более 5 лет – всего 6,9% пациентов!

Результаты исследования определили две важные тенденции в современной терапии статинами, которые развенчивают сложившиеся в последние годы мифы. Во-первых, стоимость статина – не ведущая причина, ограничивающая их широкое применение в клинической практике. Причем 25,9% пожилых пациентов отказываются принимать даже «бесплатный» статин. В исследовании ОСКАР, проводимом в 2005–2006 гг., «стоимость препарата» была причиной отказа или курсового приема статина у 28,8% (это в 2 раза больше, чем в нашем исследовании, проводимом в 2009–2010 гг.).

Во-вторых, реальное развитие НЯ на фоне приема статинов в 6,4 раза ниже, чем чувство страха, возникающее у пациента перед приемом статина (соответственно 7 против 45%). Реально зафиксированное повышение КФК, связанное с приемом гиполипидемической терапии, встречалось у 0,83% включенных в исследование (например, в исследовании ОСКАР у 0,8% пациентов), т.е. процент пациентов ничтожно низкий.

Мышечные и сухожильные НЯ легкой и умеренной выраженности выявлены у 9,2% пожилых пациентов, что соотносимо с данными французского исследования PRIMO (мышечные НЯ развивались у 10,5% пациентов). Однако в нашем исследовании это были преимущественно (>90%) пожилые (≥65 лет) пациенты, среди которых 70% принимали низкие дозы статинов и только 30% – повышенные дозы, тогда как в исследовании PRIMO пациентов ≥65 лет было 30,2% и все 100% (n=7924) получали повышенные дозы статинов. В целом бессимптомное повышение КФК, мышечные и сухожильные осложнения на фоне гиполипидемической терапии (преимущественно терапии статинами) встречались у 10% пожилых пациентов, вошедших в российское исследование. В обследованной когорте пожилых пациентов не было зафиксировано ни одного случая развития рабдомиолиза на фоне терапии статинами.

При назначении статинов пожилым пациентам, конечно, оправдан взвешенный подход, основанный на применении статина с наименьшим риском развития НЯ, прежде всего мышечного характера. Это важно, поскольку в связи с хроническим течением атеросклеротического процесса существует необходимость длительного приема статина.

Пожилым возрастом, сниженной мышечной массой тела, гипотиреозом, наличием мышечной патологии в анамнезе, СД, злоупотребление алкоголем, полипрагмазия – это факторы, которые повышают риск развития миопатии [7]. В развитии мышечных НЯ определенное значение придается фармакологическим свойствам статина. Как показывают опыты на животных, в большей степени миотоксическое действие присуще липофильным статинам, активно проникающим в мембраны миоцитов [14]. Так, высокая частота развития миопатий и рабдомиолиза была зарегистрирована в двух крупных многоцентровых клинических исследованиях – A to Z и SEARCH на фоне приема липофильного симвастатина в дозе 80 мг, а также в исследованиях, посвященных риску развития мышечных НЯ, – PRIMO, B2406, ADRAC на дозах симвастатина 40–80 мг (в сравнении с другими статинами) [7, 15–18]. По результатам этих исследований сделано заключение о необходимости осторожного назначения высоких доз статинов пожилым людям (особенно старше 70 лет), пациентам с почечной и печеночной недостаточностью, при гипотиреозе и диабете.

К статинам, наиболее подходящим для пожилых пациентов, вполне обосновано относят флувастатин форте. Низкий риск миопатий на фоне 80 мг флувастатина форте относительно других статинов в высоких дозах продемонстрирован в исследовании PRIMO [7]. Особый интерес представляет рандомизированное исследование B2406, в которое включали лиц (n=199) с историей развития мышечных НЯ при отсутствии или повышении КФК более 3 ВГН на статинах [17]. У 84% пациентов с мышечными НЯ на фоне статинов после их перевода на 80 мг флувастатина форте в монотерапии или комбинации с эзетимибом удалось избежать повторного развития этих осложнений. Не было зафиксировано ни одного случая повышения КФК более 5 ВГН. Высокой безопасности флувастатина форте в отношении мышечных НЯ способствуют его фармакологические особенности:

- иной путь метаболизма через изофермент CYP2C9, что резко снижает риск межлекарственных взаимодействий;
- меньшая липофильность, а значит и тропность к мышечной ткани;
- особая лекарственная форма в виде медленного высвобождения активного вещества, позволяющая избегать пикового повышения его концентрации в плазме крови, но поддерживать достаточную терапевтическую концентрацию в течение 8 ч (установлено, что миотоксическое действие статинов зависит именно от их концентрации в крови) [14].

Важно подчеркнуть образовательную ценность российской наблюдательной программы. Пациенты в программе не получали флувастатин форте бесплатно, тем не менее врачам удалось их убедить следовать рекомендациям и принимать купленное ими самими лекарство. Флувастатин форте назначали пациентам в высокой дозе – 80 мг/сут, что привело к существенному снижению уровней атерогенных липидов и липопротеидов сыворотки крови: ОХС – на 30,4%, ХС ЛПНП – на 42,2%, ТГ – на 30,1%. Выполненный в 2005 г. метаанализ 14 крупных исследований со статинами ($n > 90\,000$) обнаружил снижение риска основных коронарных осложнений на 23% и сосудистых осложнений на 21% на каждый 1 ммоль/л уменьшения ХС ЛПНП (в нашем исследовании ДХС ЛПНП через 3 мес терапии флувастатином форте 80 мг составила $1,95 \pm 0,03$ ммоль/л) [19].

Гиполипидемическая эффективность флувастатина форте в российской когорте пожилых пациентов оказалась более выраженной, чем в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании FAME (Fluvastatin Assessment of Morbid-Mortality in the Elderly), включавшем 1229 пациентов в возрасте 70–85 лет с первичной ГХС (в FAME снижение ОХС составляло 25%, ХС ЛПНП – 33 и ТГ – 13%) [20].

Отличительной от других статинов особенностью флувастатина форте является заметное повышение концентрации антиатерогенного ХС ЛПВП: в нашем исследовании это +13,8%. Наиболее выраженное (на 21%) повышение ХС ЛПВП при приеме флувастатина форте выявлено у лиц с уровнем ТГ сыворотки крови более 3,4 ммоль/л, имеющих исходно низкую концентрацию ХС ЛПВП [21].

В нашем исследовании на флувастатине форте 80 мг отмечено некоторое снижение уровня АД (ΔСАД – 13,7 мм рт. ст. и ΔДАД – 6,9 мм рт. ст.). На гипотензивный эффект статинов обращали внимание и другие авторы [9, 22–24]. Milionis и соавт., анализируя исследования по влиянию статинов на уровни АД в различных группах пациентов, показали возможность снижения САД (в пределах 8–13 мм рт. ст.) и ДАД (в пределах 5–7 мм рт. ст.) [25]. Метаанализ 20 клинических рандомизированных контролируемых исследований ($n=828$) установил, что АД-снижающий эффект статинов тем выраженнее, чем выше исходное АД [26]. Нетрадиционный для статинов гипотензивный эффект может реализоваться через их вазопротективное действие, возможность уменьшать плотность ангиотензиновых рецепторов типа 1 и их чувствительность к ангиотензину II [9, 22, 24].

В нашем исследовании, выполняемом в условиях реальной клинической практики, у пожилых пациентов были обнаружены умеренный гипогликемический эффект флувастатина форте, стабильность кон-

центрации креатинина, отсутствие заметного (выше ВГН) повышения среднего уровня ферментов печени (АЛТ, АСТ) и КФК, что указывает на отличную переносимость данного статина. На фоне приема флувастатина форте в дозе 80 мг пожилыми пациентами в исследовании любые НЯ были зафиксированы в 1,35% случаев, любые НЯ, приведшие к отмене статина, в 0,1% случаев. Это меньше, чем в других российских исследованиях, выполненных на более молодой группе пациентов. Так, в исследованиях ОСКАР (симвастатин 20 мг и аторвастатин 10 мг) любые НЯ развивались у 2,7% пациентов, АТЛАНТИКА (аторвастатин 10–80 мг) – у 2,1%, ПОРА (симвастатин 40 мг) – у 2,3% [9, 24].

В настоящем исследовании только у 1 пациента была зарегистрирована мышечная слабость, а у другого – повышение ферментов печени. Такие результаты свидетельствуют о хорошей переносимости и высокой безопасности флувастатина форте в дозе 80 мг у пожилых пациентов. Это согласуется с данными, полученными в крупном исследовании FAME ($n=1229$ 70–85 лет) и в объединенном анализе двойных слепых исследований 2005 г. ($n=3717$ ≥65 лет) [20, 27].

Комплаиенс (регулярность приема флувастатина форте) в исследовании был высоким – 94,6%. Для статинов имеется тот минимальный комплаиенс, сопряженный с предельным уровнем их терапевтического действия, который необходимо поддерживать для получения позитивного клинического эффекта. Так, субгрупповой анализ в исследовании WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) показал, что у пациентов, регулярно принимающих статин (комплаиенс ≥75%), вероятность смерти уменьшается на 1/3 относительно пациентов с низким комплаиенсом (более 75%) [28]. Wei и соавт. обнаружили, что у более 5500 пациентов, перенесших ИМ, вероятность развития повторного ИМ уменьшается при регулярном приеме статинов (комплаиенс более 80%) [29].

Заключение

Сегодня очевидно, что пожилой возраст не является помехой к активному применению статинов с целью профилактики ССО. Выявленные факторы низкой приверженности пожилых пациентов рекомендациям по приему статинов демонстрируют очевидную необходимость приобретения врачом навыков ведения данной когорты пациентов. Рациональное ведение пожилого пациента обязательно предполагает достижение взаимопонимания и согласия между ним и лечащим врачом.

Проведенная наблюдательная программа четко показала, что в условиях обычной врачебной практики России флувастатин форте, назначаемый однократно в суточной дозе 80 мг пожилым пациентам, проявляет себя как эффективный препарат с широким спектром выраженного действия по снижению уровней ОХС, ХС ЛПНП, ТГ и повышению концентрации «кардиопротективного» ХС ЛПВП. Это сочетается с хорошей переносимостью, отличным профилем безопасности и высокой приверженностью пациентов лечению. При сопоставлении полученных результатов с данными международных многоцентровых рандомизированных исследований можно сделать заключение об обоснованности и целесообразности

применения флувастатина форте в практическом здравоохранении России для лечения пожилых (от 60 до 80 лет и старше) пациентов с КБС (коронарным атеросклерозом) и/или атерогенными ГЛП и ДПЛ. Представленную российскую наблюдательную программу можно считать первым шагом на пути внедрения в реальную практику профилактических технологий по снижению риска ССО, увеличения продолжительности и качества жизни у пожилых пациентов высокого ССР.

Литература

1. Оганов РГ, Масленникова ГЯ. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. *Кардиоваск. тер. и профилактикт.* 2002; 3: 4–8.
2. Hamm CW, Heeschen C, Falk E et al. Acute Coronary Syndromes: Pathophysiology, Diagnosis and Risk Stratification. In Camm AJ, Luscsher T, Serruys PW (eds): *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine, Edition Blackwell Publishing Ltd.* 2006; 333–65.
3. Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения в 1998 (1999) г. (статистические материалы).
4. Catapano AL, Reiner Z, Backer GD et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Atherosclerosis* 2011; 217S: S1–S44.
5. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 567–72.
6. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol* 2006; 97: 89–94.
7. Bruckert E, Hayem G, Dejager S et al. Mild to Moderate Muscular Symptoms with High-Dosage Statin Therapy in Hyperlipidemic Patients – The PRIMO Study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19 (6): 403–14.
8. Barilla D, Prasad P, Hubert M, Gumbhir-Shah K. Steady-state pharmacokinetics of fluvastatin in healthy subjects following a new extended release fluvastatin tablet, Lescol XL. *BioPharm Drug Dispos* 2004; 25: 51–9.
9. Kannel W. Coronary Heart Disease Risk factors in the Elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2002; 11 (2): 101–7.
10. Шальнова СА, Деев АД. Уроки исследования ОСКАР Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике 2005–2006 гг. *Кардиоваск. тер. и профилактикт.* 2007; 6: 47–53.
11. Perreault S, Blais L, Dragomir A et al. Persistence and determinants of statin therapy among middle-aged patients free of cardiovascular disease. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 667–74.
12. Caspart H, Chan AK, Walker AM. Compliance with a statin treatment in a usual-care setting: retrospective database analysis over 3 years after treatment initiation in health maintenance organization enrollees with dyslipidemia. *Clin Ther* 2005; 27 (10): 1639–46.
13. Wei L, MacDonald TM, Watson AD, Murphy MJ. Effectiveness of two statin prescribing strategies with respect to adherence and cardiovascular outcomes: observational study. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2007; 16: 385–92.

14. Rosenson RS Current Overview of Statin-Induced Myopathy. *Am J Med* 2004; 116: 408–16.
15. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD et al. A to Z investigators/ Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292: 1307–16.
16. SEARCH Study Collaborative Group. Study of the effectiveness of additional reductions in cholesterol and homocysteine (SEARCH): characteristics of randomized trial among 12064 myocardial infarction survivors. *Am Heart J* 2007; 154: 815–23, 823.e1–823.e6.
17. Stein EA, Ballantyne CM, Windler E et al. Efficacy and tolerability of Fluvastatin XL 80 mg alone, Ezetimibe alone, and Combination of Fluvastatin XL 80 mg with Ezetimibe in Patients with a history of muscle-related side effects with other statin. *Am J Cardiol* 2008; 101: 490–6.
18. Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC). Risk factors for myopathy and rhabdomyolysis with the statins. *Aust Adv Drug Reactions Bull* 2004; 23 (1): 1–2.
19. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trial of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–78.
20. Bruckert E, Lilivre M, Giral P et al. Short-term efficacy and safety of extended-release fluvastatin in a large cohort of elderly patients. *Am J Geriatr Cardiol* 2003; 12 (4): 225–31.
21. Ballantyne CM, Pazzucconi F, Pinto X et al. Efficacy and tolerability of fluvastatin extended-release delivery system: a pooled analysis. *Clin Ther* 2001; 23: 177–92.
22. Мирилашвили ТШ, Виллевалде С.В., Котовская Ю.В., Кобалева Ж.Д. Эффекты флувастатина и валсартана и их комбинации на состояние эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией. *Кардиоваск. тер. и профилактикт.* 2009; 8: 28–32.
23. Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г., Барбик-Жагар Б. от имени рабочей группы. Аторвастатин в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и дислипидемией и высоким общим риском: оценка эффективности и безопасности. Дизайн и основные результаты исследования АТЛАНТИКА. *Кардиология.* 2008; 11: 4–13.
24. van der Linde NAJ, Sijbrands EJJ, Boomsma F, van der Meiracker AH. Effect of low-density lipoprotein cholesterol on angiotensin II sensitivity: A randomized trial with fluvastatin. *Hypertension* 2006; 47: 1125–30.
25. Milionis HJ, Liberopoulos EN, Elisaf MS, Mikhailidis DP. Analysis of antihypertensive effects of statin. *Curr Hypertens Rep* 2007; 9: 175–83.
26. Stazzullo P, Kerry SM, Barbato A et al. Do Statin Reduce Blood Pressure? A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Hypertension* 2007; 49: 792–8.
27. Bruckert E, Verpillieux MP, Dejager S, Isaacsohn J. Comparison of efficacy and safety assessment of fluvastatin in patients <65 years versus > or =65 years of age. *Am J Cardiol* 2005; 96 (8): 1142–8.
28. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia: West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333 (20): 1301–7.
29. Wei L, Wang J, Thompson P et al. Adherence to statin treatment and readmission of patients after myocardial infarction: a six year follow up study. *Heart* 2002; 88: 229–33.

— * —

О возможности использования лорноксикама у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Е.Я.Парнес¹, С.А.Гаврилова²

¹ГОУ ВПО Московский медико-стоматологический университет Минздравсоцразвития РФ

²Факультет общей медицины Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова

Резюме. Только у 10% больных с острым инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST, которым проводят реперфузионную терапию в ранние сроки от начала заболевания, не появляются маркеры некроза миокарда. В условиях реперфузии миокард у больных с острым ИМ с подъемом сегмента ST повреждается в результате активации оксидативного стресса и воспалительного процесса, которая происходит немедленно после восстановления кровотока. Циклооксигеназа 1 и циклооксигеназа 2 принимают участие в повреждении миокарда при реперфузии.

Материалы и методы. Для изучения протективной роли лорноксикама проведен эксперимент на крысах. Исследование выполнено на 4 группах крыс. Контрольная группа в модели необратимой ишемии миокарда состояла из 38 крыс, при ишемии-реперфузии – из 43. Экспериментальные группы – необратимая ишемия миокарда и лорноксикам – 38 крыс и ишемии-реперфузии – 43. Лорноксикам назначался внутривенно 230 мкг/кг через 20 мин после окклюзии. Размеры ИМ и микроскопическое исследование рубцовой области миокарда оценивались на 3-и и 28-е сутки соответственно после пережатия передней нисходящей ветви левой коронарной артерии. Мы также изучили влияние лорноксикама (ксефокам рапид) в дозе 16 мг через 20 мин (под язык) после поступления и 8 мг через 8 ч после поступления. Терапия альтеплазой проведена 12 больным, 10 больным тромболитическая терапия не проводилась. Лорноксикам был назначен 7 больным с тромболитической терапией и 5 больным – без нее. Все пациенты получали антитромбоцитарную, антикоагулянтную терапию, β-адреноблокаторы. Первичными конечными точками считали смерть и развитие сердечной недостаточности. Они анализировались на 30-й день ИМ и через 1 год.

Результаты. В эксперименте на крысах лорноксикам снижал площадь рубца на 40% в модели необратимой ишемии миокарда, при этом качество рубца было таким же, как в контроле. В модели ишемии-реперфузии лорноксикам приводил к уменьшению площади рубца на 37%, при этом не отмечалось истончения миокарда в зоне рубца, менее выраженной склеротизации миокарда, как это было в контроле. Мы не отметили существенной разницы в развитии конечных точек в группах больных с различным видом лечения. Негативного влияния лорноксикама на течение ИМ и развитие сердечной недостаточности не отмечено.

Заключение. Лорноксикам оказал существенное протективное влияние в модели необратимой ишемии и ишемии-реперфузии у крыс. Для выяснения роли лорноксикама в предотвращении расширения зоны некроза и развития сердечной недостаточности необходимо провести рандомизированное плацебо-контролируемое исследование на большой когорте больных.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, постреперфузионное поражение миокарда, циклооксигеназа, лорноксикам.

Lornoxicam for prevention of myocardial injury during acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI)

E.Ia.Parnes¹, S.A.Gavrilova²

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russian Agency, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation

²Faculty of Basic Medicine, M.V.Lomonosov Moscow State University

Summary. Background and objectives. 10% of patients with acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI) treated with reperfusion therapy fail to develop an enzyme rise, but do exhibit transient ECG changes, which are consistent with an aborted myocardial infarction. Following reperfusion by primary PCI in STEMI, oxidative stress and an inflammatory response are induced immediately. Inflammation is a critical component of STEMI. Both COX isoforms are involved in reperfusion and ischemic myocardial injury.

Methods and results. To evaluate the effectiveness of lornoxicam – nonselective NSAID, in decrease of myocardial injury during acute ST-elevation myocardial infarction. We also analyzed 22 patients with STEMI, 14 of them received 16 mg and 8 mg lornoxicam after 20 min and 8 hours, respectively, after arrival to hospital. 12 of them received alteplase, 10 patients with cardiac pain up to 24 hours from the beginning, didn't receive reperfusion therapy. All patients received anticoagulants, antiplatelet therapy, β-blockers. The primary end point was all-cause mortality by the day 30 and hospitalization due to congestive heart failure by the 1st year. There was no difference in mortality and heart failure by the day and 1st year respectively, between the patients with STEMI treated with lornoxicam or placebo.

Conclusion. Lornoxicam has significant cardio protective effect both in ischemic and ischemic/reperfused rat heart. Randomized controlled trials are needed to explore potential cardioprotective effects of lornoxicam in patients with acute STEMI.

Key words: ST-elevation myocardial infarction, reperfusion myocardial injury, cyclooxygenase, lornoxicam.

Сведения об авторах

Парнес Евгений Яковлевич – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней стоматологического фак. МГМСУ. E-mail: parnes@pochta.ru

Гаврилова Светлана Анатольевна – канд. биол. наук, доц. каф. физиологии и общей патологии ФФМ МГУ им. М.В.Ломоносова. E-mail: sgavrilova@mail.ru

Основной задачей в лечении больных с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента *ST* является как можно более быстрое восстановление кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии. С этой целью в настоящее время используют системный тромболитический (СТЛ) и ангиопластику пораженного коронарного сосуда. Подобная тактика лечения в сочетании с агрессивной антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапией дало существенное снижение летальности больных. Однако стали накапливаться данные, что, несмотря на ранние сроки восстановления кровотока в инфаркт-связанной артерии, участок некроза миокарда формируется достаточно больших размеров, хотя и меньше чем без реперфузионной терапии. В исследовании J.Lønborg и соавт. размер ИМ, по данным магнитно-резонансной томографии, у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента *ST*, которым проводилась ангиопластика со стентированием, в среднем составил 17% от массы левого желудочка (ЛЖ) [1].

В нашем исследовании по моделированию повреждения миокарда в результате обратимой ишемии-реперфузии, вызванной пережатием коронарной артерии крыс на 2 ч, зона некроза на 3-и сутки составила 16,6±7,9% от объема ЛЖ, а при необратимой ишемии некроз на 3-и сутки был 21,7±7,2%. К 28-му дню в группе крыс с ишемией-реперфузией рубцовая ткань составляла 25,3±5,4% стенки ЛЖ, а в группе крыс с необратимой ишемией – 31,1±7,9% [2]. Таким образом, у исходно здоровых крыс ишемия-реперфузия продолжительностью 2 ч вызывает практически такое же повреждение миокарда, что и необратимая ишемия, но что остаточного стеноза коронарной артерии после прекращения пережатия коронарной артерии не было.

F.Verheugt и соавт. констатируют, что отсутствие маркеров некроза миокарда после реперфузии наблюдается только у 10% больных, а если терапия началась в пределах первого часа от начала симптомов, то оборвать развитие инфаркта можно только у 25% больных [3]. Основными причинами гибели миокарда в условиях ишемии-реперфузии является активация перекисного окисления липидов и воспалительных процессов, а также появление патологического состояния – феномена *no-reflow*, при котором, несмотря на проходимость проксимальных отделов коронарных артерий, кровоснабжение ишемизированного участка миокарда не осуществляется в результате нарушения микроциркуляции в пораженной области миокарда. Существенную роль в возникновении этого синдрома отводят воспалительным процессам, а также микроэмболам и дисфункции эндотелия коронарных артерий [4, 5].

K.Berg и соавт. изучали маркеры оксидативного стресса и воспаления у больных с ИМ, в лечении которых использовали ангиопластику (чрескожное коронарное вмешательство – ЧКВ) до 6 ч от начала

заболевания. Оказалось, что концентрация в крови 8-изопростан-простагландина F2- α (8-Iso-PGF2- α) – маркера оксидативного стресса и активированного воспаления после восстановления кровотока резко повысилась, а через 3 ч вернулась к исходному значению. Через 1 сут после реперфузии его уровень был ниже, чем до проведения ЧКВ. Однако на следующий день после реперфузии отмечалось резкое снижение общего антиоксидантного статуса и резкое увеличение уровня С-реактивного белка (СРБ). Таким образом авторы пришли к убеждению, что реперфузия в результате ЧКВ при ИМ немедленно вызывает повышение оксидативного стресса и воспалительный ответ [6].

K.Astrom-Olsson и соавт. установили, что у больных с ИМ с подъемом сегмента *ST*, которым проводилось ЧКВ в сочетании с абсиксимабом, в крови произошло значительное повышение металлопротеиназы 9 (ММР-9), интерлейкина-6 (ИЛ-6), ИЛ-8, TNF- α и СРБ. В связи с чем авторы считают, что ЧКВ увеличивает системный воспалительный ответ в результате активации провоспалительных цитокинов [7]. P.Théroux и соавт. показали, что при реперфузии в инфаркт-связанной артерии, вызванной ЧКВ, в крови через 24 ч повышаются СРБ, ИЛ-6, фактор некроза опухоли α и что их повышение сопряжено с существенным повышением риска смерти и кардиогенного шока [8]. Эти работы подтверждают важную роль воспалительного процесса, усугубляющегося в результате реперфузии, в повреждении миокарда и развитии осложнений.

G.Rossoni и соавт. изучали модель с самцами крыс, которым через 5 дней приема напроксена и нитронапроксена вызывали на 30 мин ишемию миокарда и реперфузию. На фоне нитронапроксена отмечалась более сохранная функция миокарда, что коррелировало со снижением тромбосана V_2 в крови. Напроксен не оказывал кардиопротективного влияния. Авторы считают, что оксид азота и простагландин I_2 оказывают кардиопротективное действие, а тромбосан участвует в ишемическом повреждении миокарда [9].

T.Saito и соавт. изучали содержание простаноидов в крови, циклооксигеназы-2 (СОХ-2) в миоцитах, эндокарде, эндотелиальных клетках сосудов и макрофагах в зоне инфаркта, вызванного перевязкой левой коронарной артерии у крыс, которым до этого назначался ингибитор СОХ-2. У крыс, леченных ингибитором СОХ-2, были лучше конечное диастолическое давление в ЛЖ, систолическая функция ЛЖ и меньше область ИМ, чем у контрольных крыс. При этом у крыс, леченных ингибитором СОХ-2, в плазме крови значительно снижалась концентрация тромбосана V_2 , отмечалась выраженная экспрессия СОХ-2 в миоцитах, эндокарде, эндотелиальных клетках сосудов и макрофагах в зоне инфаркта, а у контрольных крыс повышение СОХ-2 было незначительным. Авторы считают, что ингибиторы СОХ-2 могут уменьшать повреждение миокарда при ишемии [10].

В работах на животных было показано, что СОХ-2 участвует в инфильтрации ишемизированной зоны миокарда клетками воспаления и пролиферации фибробластов. Для уточнения роли СОХ-2 в патогенезе M.LaPointe и соавт. через 2 дня после перевязки левой коронарной артерии крысам с водой давали NS-398 – ингибитор СОХ-2 на протяжении 2 нед. NS-398 не оказал влияния на размеры ИМ, но частично предотвращал пролиферацию фибробластов. На фоне приема NS-398 в меньшей степени поражалась сократительная функция сердца, хотя на концентрации BNP препарат влияния не оказал [11].

Для изучения влияния СОХ-2 на функцию миокарда в условиях перевязки левой коронарной артерии крыс T.Saito и соавт. применили DFU – ингибитор СОХ-2, низкие и высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК) и плацебо на протяжении 3 мес после перевязки артерии. У крыс, получивших DFU, были значительно лучше показатели насосной функции сердца, меньше размер ИМ по сравнению с крысами, получавшими плацебо. При лечении низкими и высокими дозами АСК существенного улучшения насосной функции сердца по сравнению с контролем не произошло. Это исследование еще раз доказывает важную роль СОХ-2 в формировании зоны некроза при ишемии и формировании сердечной недостаточности у крыс [12].

V.Heindl и соавт. в модели изолированного сердца гвинейских свиней изучали влияние различных ингибиторов СОХ на сердечную функцию после ишемии-реперфузии. Оказалось, что АСК существенно снижает сократимость миокарда, в то время как мелоксикам и изолированный ингибитор СОХ-2 – SC58125 на сократимость практически не влияет. Парадоксально, что АСК повышала реактивную гиперемию в зоне ишемии и увеличивал потребление пирувата на ранней стадии после реперфузии по сравнению с другими СОХ-ингибиторами. Продукция простаглицина была одинакова при всех СОХ-ингибиторах. Однако продукция тромбоксана через 2 мин после реперфузии повысилась в 5 раз при использовании SC58125, а при назначении мелоксикама и АСК не повышалась. Авторы считают, что АСК угнетает сократительную функцию сердца не в результате ингибирования СОХ [13].

Учитывая, что СОХ-2 играет важную роль в повреждении миокарда при ишемии-реперфузии, K.Oshima и соавт. изучили подавляющее влияние FK3311, который оказывает подавляющее влияние на активацию СОХ-2, на функцию пересаженного сердца у собак. FK3311 вводили внутривенно до реперфузии. Через 3 ч после трансплантации оценивали сократительную функцию, которая была существенно выше у собак, чьи пересаженные сердца были обработаны FK3311 [14].

С другой стороны, показано, что повышенная активность СОХ-2 в миокарде оказывает протективную роль в поздней фазе ишемического прекодиционирования, предотвращая стэннинг и ИМ. Активация СОХ-2 приводит к снижению активности провоспалительной NO синтазы (iNOS), с чем связывают протективное действие этого фермента при позднем ишемическом прекодиции. Это ставит под сомнение идею, что СОХ-2 вызывает только негативное воздействие в условиях ишемии миокарда и более оправдывает применение комбинированного инги-

битора СОХ-1 и СОХ-2 для подавления воспалительных процессов в миокарде [15].

О кардиопротективном влиянии СОХ-2 сообщают и G.Rossoni и соавт., которые изучали влияние АСК и целекоксиба, мелоксикама, DuP-697 – ингибиторов СОХ-2 – на модели изолированного перфузированного сердца кролика. Авторы считают, что СОХ-2 участвует в процессах адаптации к ишемии, так на фоне этих препаратов коронарная перфузия в зоне ишемии и сократительная способность миокарда ухудшались [16].

Следует отметить, что ишемия-реперфузия может вызывать патологические состояния, не связанные с активацией СОХ-1 и СОХ-2. Например, при ишемии-реперфузии повышается ответ коронарных артерий на эндотелин-1, причем если ишемия продолжалась 60 мин, то ответ был более выраженный, чем после 15-минутной ишемии. Этот повышенный ответ на эндотелин-1 не зависел от продукции оксида азота и от простаноидов [17].

С другой стороны, о протективном влиянии диклофенака на функцию эндотелия коронарных артерий в условиях ишемии-реперфузии на модели изолированного сердца крыс сообщали J.Bouchard и соавт. [18]. Это может быть связано с тем, что СОХ 1 участвует в активации 8-iso-PGF(2 α) [19].

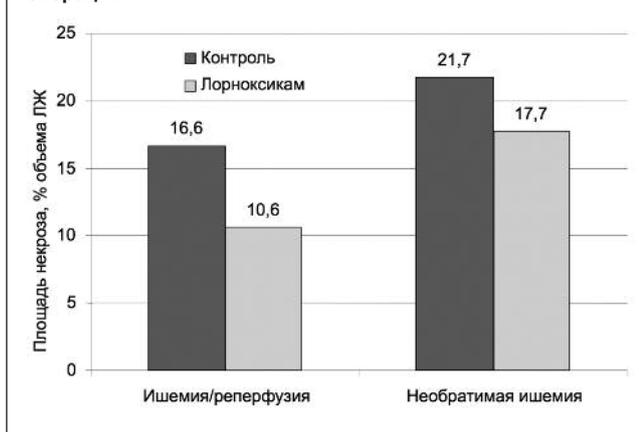
Таким образом, как можно заключить из имеющейся литературы, воспалительный процесс в ишемизированном участке миокарда, индуцированный ишемией и реперфузией, играет существенную роль в формировании участка некроза миокарда и замещении его соединительной тканью. Важную роль в организации этого воспаления принимает СОХ-1 и СОХ-2. Как показано в приведенных выше работах, роль СОХ-2 неоднозначна, так как продемонстрированы как положительное, так и патологическое влияние этого фермента на формирование некроза миокарда при ишемии-реперфузии. С другой стороны, продемонстрирована отрицательная роль СОХ-1 в этом процессе. Отрицательные результаты, связанные с применением СОХ-2 в представленных моделях по уменьшению зоны некроза, были связаны с использованием сверхселективных ингибиторов СОХ-2. В связи с этим с целью подавления воспалительного процесса при ишемии-реперфузии миокарда нам представляется более оправданным использование ингибиторов СОХ, влияющих как на СОХ-1, так и на СОХ-2.

Одним из представителей нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) – ингибиторов СОХ – является лорноксикам. Лорноксикам обладает сложным механизмом действия, в основе которого лежит подавление синтеза простагландинов, обусловленное угнетением активности изоферментов СОХ-1 и СОХ-2 как в очаге воспаления, так и в здоровых тканях. Кроме того, лорноксикам угнетает высвобождение свободных радикалов кислорода из активированных лейкоцитов, что имеет самостоятельное и большое значение для уменьшения повреждения миокарда в зоне ишемии-реперфузии.

Для проверки гипотезы о кардиопротективном влиянии лорноксикама провели эксперимент в модели ишемии-реперфузии и постоянной ишемии в бассейне левой коронарной артерии у крыс.

При разработке эксперимента учитывали также негативные свойства НПВП, которые связывают с за-

Рис. 1. Площадь некроза миокарда ЛЖ на 3-и сутки после операции.



держкой жидкости, способностью повышения артериального давления (АД), усугубления сердечной недостаточности, нарушением созревания рубца. Так как эти особенности НПВП проявляются при длительном употреблении НПВП, а основные механизмы активации воспалительной реакции в миокарде при ишемии-реперфузии закладываются в первые часы от возникновения ишемии, то мы посчитали, что достаточный кардиопротективный эффект может быть достигнут при назначении максимальной рекомендованной для людей дозы лорноксикама только в первый день ишемии.

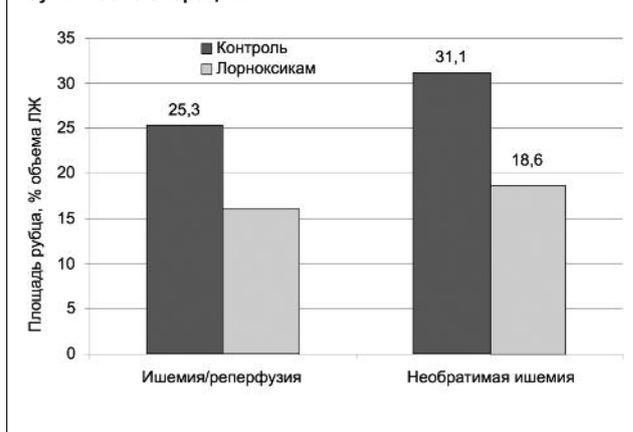
Исследование выполнено на 4 группах крыс. Контрольная группа в модели необратимой ишемии миокарда состояла из 38 крыс, при ишемии-реперфузии – из 43 крыс. Экспериментальные группы необратимой ишемии миокарда и лорноксикама – 38 крыс и ишемии-реперфузии – 43 крысы. Лорноксикам назначался внутривенно 230 мкг/кг через 20 мин после окклюзии. В модели ишемии-реперфузии восстановление кровотока осуществляли через 120 мин после пережатия артерии. Размеры ИМ и микроскопическое исследование рубцовой области миокарда оценивались на 3-и и 28-е сутки соответственно после пережатия передней нисходящей ветви левой коронарной артерии. Результаты исследования показали, что через 3 сут после моделирования ИМ объем поражения в группе крыс с необратимой окклюзией коронарной артерии составил $21,7 \pm 7,2\%$ от объема ЛЖ; в группе с реперфузией – $16,6 \pm 7,9\%$. Однократное внутривенное введение лорноксикама приводило к уменьшению объема некроза на 18 и 36% соответственно (рис. 1).

Применение лорноксикама у крыс через 28 сут после ИМ привело к уменьшению области поражения ЛЖ на 40,1% в первом случае и на 36,7% – во втором (рис. 2).

Внутривенное введение лорноксикама приводило к уменьшению острой смертности в группе ИМ+КС в 4 раза по сравнению со своим контролем, у крыс с реперфузией миокарда, в группе ИР+КС препарат не влиял на этот показатель [2].

Таким образом, наше исследование показало, что однократная доза лорноксикама уменьшает смертность крыс при необратимой ишемии миокарда, уменьшает объем некроза как при необратимой ишемии миокарда, так и при ишемии-реперфузии, уменьшает объем соединительной ткани в области

Рис. 2. Площадь рубцовой ткани в миокарде ЛЖ на 28-е сутки после операции.



выжившего миокарда, уменьшает истончение стенки ЛЖ в области ИМ (рис. 3), увеличивает количество капилляров в случае ИМ при необратимой ишемии.

Данные литературы и проведенное нами исследование дают основание предположить, что лорноксикам может обладать кардиопротективным эффектом и у людей с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента *ST*.

Материалы и методы

В исследование отобраны 22 больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента *ST*, которые поступили в отделение кардиореанимации с октября 2007 по май 2008 г. Критериями отбора были наличие ОИМ с подъемом сегмента *ST* продолжительностью не более 1 сут, возраст от 40 до 80 лет (женщины в постменопаузе), наличие добровольно подписанного информированного согласия.

Критерии исключения больных из исследования:

- выраженная острая сердечная недостаточность (Killip >1);
- выраженные проявления энцефалопатии, препятствующие контакту с врачом;
- наличие хронической сердечной недостаточности перед возникновением острой коронарной недостаточности (NYHA >II);
- тяжелые сопутствующие заболевания, сопровождающиеся нарушениями функции внутренних органов (хроническая легочная, печеночная, почечная недостаточность – креатинин более 150 мкмоль/л в анамнезе), онкологические заболевания, заболевания нейроэндокринной и психической сферы;
- ожирение: индекс массы тела превышает 35 кг/м²;
- ревматоидный артрит и другие аутоиммунные заболевания;
- клинически значимая анемия (Hb менее 90 г/л);
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- сахарный диабет типа 1, а также типа 2 тяжелого течения или средней тяжести с уровнем глюкозы в крови более 20 ммоль/л;
- нарушения сердечного ритма при поступлении: частая экстрасистолия, синдром слабости синусового узла, миграция водителя ритма, мерцательная аритмия, парасистолия;
- нарушения проводимости сердца при поступлении: АВ-блокада 2–3-й степени;

Таблица 1. Распределение больных с ОИМ с подъемом сегмента ST на группы

Группа больных	СТЛ (Альтеплаза)	Без СТЛ	Всего
Ксефокам	7	3	10
Контроль	5	7	12
Всего	12	10	22

Таблица 2. Количество больных в стационаре с наличием сердечной недостаточности в результате ОИМ и повторно госпитализированных больных в течение одного года с явлениями декомпенсации хронической сердечной недостаточности

Группа больных	СТЛ (Альтеплаза)	Без СТЛ	Всего
Ксефокам (стационар)	0	1	1
Контроль (стационар)	1	3	4
Ксефокам, 1 год	0	1	1
Контроль, 1 год	0	2	2

- наркотическая или алкогольная зависимость;
- юридическая недееспособность или ограниченная юридическая недееспособность;
- участие пациента в другом клиническом испытании.

Проводилась рандомизация методом случайных чисел. Больным сразу после выполнения электрокардиографии (ЭКГ) в кардиореанимационном отделении давали под язык ксефокам рапид в дозе 16 мг, повторная доза препарата ксефокам рапид в дозе 8 мг выдавалась через 8 ч после поступления. Режим приема лорноксикама соответствовал данным литературы и результатам проведенного нами исследования. 32 мг ксефокама является максимально допустимой суточной дозой препарата при однодневном приеме и испытан в качестве обезболивающего препарата у стоматологических больных. При ежедневном приеме ксефокама максимально допустимая доза препарата 16 мг. Подобная форма лекарства быстро всасывается из ротовой полости и по силе соответствует внутривенно вводимому препарату ксефокам. Максимальные концентрации в плазме достигаются через 1–2 ч после приема внутрь. Максимальная концентрация (C_{max}) препарата ксефокам рапид выше, чем C_{max} препарата ксефокам таблетки и эквивалентна C_{max} для лекарственных форм лорноксикама, предназначенных для парентерального введения [20].

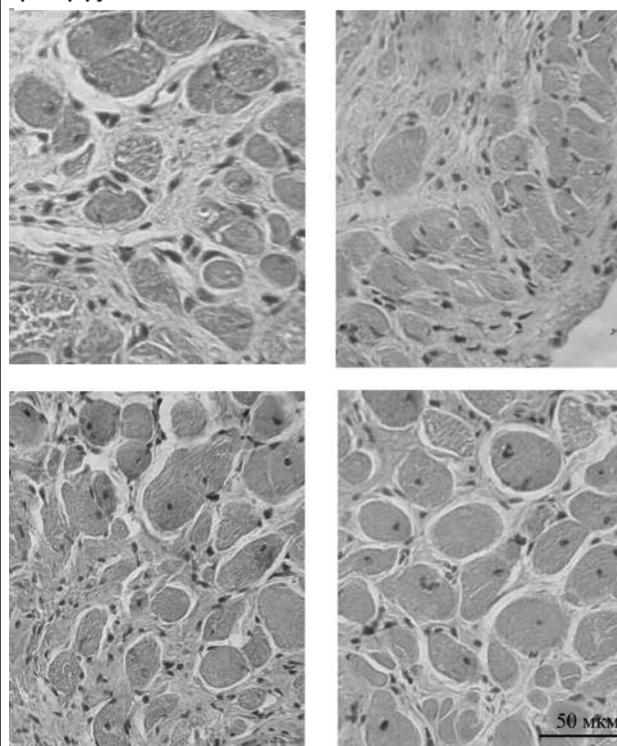
СТЛ альтеплазой был выполнен 12 пациентам, 10 больным СТЛ не проводился из-за наличия противопоказаний или срока больше 6 ч от начала болевого синдрома.

Все наблюдаемые нами больные в отделении кардиореанимации получали АСК 125 мг, клопидогрель 75 мг, клексан 1 мг/кг, нитраты внутривенно, β -адреноблокаторы per os, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, фуросемид и верошпирон по показаниям, аторвастатин 10 мг, омега-3 20 мг.

Оценку состояния больных проводили по клиническим проявлениям хронической сердечной недостаточности, уровню Т-тропонина через 24 ч, МВ-КФК на протяжении 3 дней после поступления, динамике ЭКГ, эхокардиографии, суточному мониторингу ЭКГ и АД на 3-й и 14-й день от поступления. Конечными точками считали смерть в стационаре и после выписки из стационара на протяжении одного года и случаи госпитализации по поводу сердечной недостаточности на протяжении одного года.

Результаты

Средний возраст больных, отобранных в исследование, составил $59 \pm 11,6$ года, мужчин было 16, женщин – 6.

Рис. 3. Микроскопическое исследование миокарда крыс на 28-е сутки после необратимой ишемии и ишемии-реперфузии.

1. Необратимая ишемия (контроль)
2. Необратимая ишемия (лорноксикам)
3. Ишемия-реперфузия (контроль)
4. Ишемия-реперфузия (лорноксикам)

Ксефокам рапид получили 7 больных, которым был проведен СТЛ и 3 больных без такового, 12 пациентов ксефокам рапид не получали: 5 больных с СТЛ и 7 – без такового. Таким образом было сформировано 4 группы больных (табл. 1).

Летальных исходов за время нахождения в стационаре и на протяжении одного года наблюдения не было, выраженная сердечная недостаточность в стационаре развилась у 5 больных: 4 больных без СТЛ из них 3 – без ксефокама рапид, у 1 больного – с СТЛ без ксефокама рапид (табл. 2). На протяжении одного года исследования по поводу обострения сердечной недостаточности неоднократно госпитализировались 3 больных, которым не проводился СТЛ, 2 из них не получали ксефокам рапид.

За время нахождения в стационаре побочных эффектов ксефокам рапид не выявлено. Уровень АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в группах, по-

лучавших ксефокам рапид, и без его применения был сопоставим: систолическое АД ($p=0,8$), диастолическое АД ($p=0,9$), ЧСС ($p=0,7$). Статистический анализ динамики кардиоспецифических ферментов не проводился из-за малого числа больных в выборках.

Проведенное исследование не продемонстрировало негативного влияния препарата ксефокам рапид в дозе 16 мг при поступлении больного в стационар и 8 мг – через 8 ч после поступления на течение ИМ с подъемом сегмента ST. Из-за малого числа участников в исследовании нельзя сделать выводы о положительном влиянии этого препарата на размеры инфарктируемого миокарда и предотвращение развития сердечной недостаточности, хотя количество конечных точек в группе больных, получивших ксефокам рапид, было меньше. Для решения вопроса о целесообразности нового способа предотвращения повреждения миокарда в результате реперфузионного синдрома необходимо провести рандомизированное испытание на большей группе больных.

Литература

1. Lönborg J, Kelbæk H, Vejstrup N et al. Cardioprotective effects of ischemic preconditioning in patients treated with primary percutaneous coronary intervention, evaluated by magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3: 34–41.
2. Гаврилова С.А., Загитов Т.Р., Липина Т.В., Фоминых Е.С. и др. Протекторное действие лорноксикама на развитие ИМ у крыс в условиях ишемии и ишемии-реперфузии. *Кардиология*. 2008; 12.
3. Verbeugt FW, Gersh BJ, Armstrong PW. Aborted myocardial infarction: a new target for reperfusion therapy. *Eur Heart J* 2006; 27 (8): 901–4.
4. Schwartzberg S, Halkin A, Finkelstein A, Keren G et al. The no-reflow phenomenon following percutaneous coronary intervention. *Ha-refuah* 2009; 148 (6): 381–5, 411.
5. Kang S, Yang Y. Coronary microvascular reperfusion injury and no-reflow in acute myocardial infarction. *Clin Invest Med* 2007; 30 (3): E133–45.
6. Berg K, Jynge P, Bjerve K, Skarra S et al. Oxidative stress and inflammatory response during and following coronary interventions for acute myocardial infarction. *Free Radic Res* 2005; 39 (6): 629–36.
7. Astrom-Olsson K, Hedstrom E, Hulthen LM, Wiklund O et al. Dissociation of the Inflammatory Reaction following PCl for Acute Myocardial Infarction. *J Invasive Cardiol* 2007; 19 (11): 452–6.

8. Thérault P, Armstrong PW, Maffey KW, Hochman JS et al. Prognostic significance of blood markers of inflammation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty and effects of pexelizumab, a C5 inhibitor: a substudy of the COMPELL trial. *Eur Heart J* 2005; 26 (19): 1964–70.
9. Rossoni G, Manfredi B, De Gennaro Colonna V, Brini AT et al. Nitric oxide and prostacyclin pathways: an integrated mechanism that limits myocardial infarction progression in anaesthetized rats. *Pharmacol Res* 2006; 53 (4): 359–66.
10. Saito T, Rodger IW, Shennib H, Hu F et al. Cyclooxygenase-2 (COX-2) in acute myocardial infarction: cellular expression and use of selective COX-2 inhibitor. *Can J Physiol Pharmacol* 2003; 81 (2): 114–9.
11. LaPointe MC, Mendez M, Leung A, Tao Z et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 improves cardiac function after myocardial infarction in the mouse. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286 (4): H1416–24.
12. Saito T, Rodger IW, Hu F, Robinson R et al. Inhibition of COX pathway in experimental myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 2004; 37 (1): 71–7.
13. Heindl B, Becker BF. Aspirin, but not the more selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitors meloxicam and SC 58125, aggravates postischemic cardiac dysfunction, independent of COX function. *Namyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2001; 363 (2): 233–40.
14. Oshima K, Takeyoshi I, Tsutsumi H, Mubara J et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 improves cardiac function following long-term preservation. *J Surg Res* 2006; 135 (2): 380–4.
15. Bolli R, Shimamura K, Tang XL, Kodani E et al. Discovery of a new function of cyclooxygenase (COX)-2: COX-2 is a cardioprotective protein that alleviates ischemia/reperfusion injury and mediates the late phase of preconditioning. *Cardiovasc Res* 2002; 55 (3): 506–19.
16. Rossoni G, Muscara MN, Cirino G, Wallace JL. Inhibition of cyclooxygenase-2 exacerbates ischaemia-induced acute myocardial dysfunction in the rabbit. *Br J Pharmacol*. 2002; 135 (6): 1540–6.
17. Fernandez N, Martinez MA, Climent B, Garcia-Villalon AL et al. In vivo coronary effects of endothelin-1 after ischemia-reperfusion. Role of nitric oxide and prostanoids. *Eur J Pharmacol* 2003; 481 (1): 109–17.
18. Bouchard JF, Lamontagne D. Mechanisms of protection afforded by cyclooxygenase inhibitors to endothelial function against ischemic injury in rat isolated hearts. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 34 (5): 755–63.
19. Favreau F, Petit-Paris I, Hauet T et al. Cyclooxygenase 1-dependent production of F₂-isoprostane and changes in redox status during warm renal ischemia-reperfusion. *Free Radic Biol Med* 2004 Apr 15; 36(8): 1034–42.
20. Ксефокам® (Xefocam®). Монография для специалистов. *Nicomed*. 2008.

— * —

Кровотечения у больных с ишемической болезнью сердца при проведении терапии антиагрегантами

А.Б.Сумароков¹, Л.И.Бурячковская², И.А.Учитель²

¹ГОУ ВПО Институт клинической кардиологии им А.Л.Мясникова Минздравсоцразвития РФ, Москва;

²Институт экспериментальной кардиологии РКНПК Минздравсоцразвития РФ, Москва

Резюме. В статье представлен обзор данных литературы о частоте больших, средних, малых и незначительных кровотечений, развивающихся у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) на фоне комбинированной антиагрегантной терапии. Рассмотрены вопросы безопасности антиагрегантной терапии у больных с хронической ИБС. Отражены существующие классификации кровопотерь, используемые в наблюдательных исследованиях при проведении терапии антиагрегантами. Приведены результаты ранее выполненного собственного исследования агрегации тромбоцитов в группе больных с малыми кровотечениями.

Ключевые слова: комбинированная антиагрегантная терапия, риск кровотечения, агрегация тромбоцитов.

Bleeding in patients with chd during antiplatelet therapy

A.B.Sumarokov, L.I.Buryachkovskaya, I.A.Uchitel

Department of Atherosclerosis problems, Institute of Clinical Cardiology named after AL. Myasnikov, Laboratory of Adhesion Molecules, Institute of Experimental Cardiology, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow

Summary. The article presents a review of literature data on the frequency of major, moderate, small and minor bleeding, developing in patients with CHD taking combined antiplatelet therapy. The safety of antiplatelet therapy in patients with chronic CHD is considered. The existing classifications of blood loss which is used in observational studies during antiplatelet therapy are rendered. The authors demonstrate the results of the previously performed own study of platelet aggregation in patients with small hemorrhages as well.

Key words: combined antiplatelet therapy, the risk of bleeding, platelet aggregation.

Сведения об авторах

Сумароков Александр Борисович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ГОУ ВПО Институт клинической кардиологии им А.Л.Мясникова Минздравсоцразвития РФ. E-mail: vokoramus@mail.ru

Бурячковская Людмила Ивановна – д-р. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. молекул адгезии Института экспериментальной кардиологии РКНПК Минздравсоцразвития РФ.

Учитель Ирина Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. молекул адгезии Института экспериментальной кардиологии РКНПК Минздравсоцразвития РФ.

Современная антиагрегантная терапия (ААТ) реально снижает угрозу осложнений атеротромбоза. В настоящее время применяют более жесткий режим насыщения клопидогрелом: увеличилась его длительность в зависимости от типа имплантированного стента; у больных с мерцательной аритмией стали применять непрямые антикоагулянты или антагонисты P2b/P3a рецепторов (при остром коронарном синдроме) в качестве третьего препарата. Сложность оценки эффекта ААТ состоит в отсутствии каких-либо опорных клинических признаков, свидетельствующих о действии препарата, за исключением констатации побочных эффектов, отсутствии общепринятого лабораторного контроля.

Современная лечебная тактика применения ААТ основана на богатейшем опыте использования ацетилсалициловой кислоты (АСК) и непрямым антикоагулянтам, тромболитической терапии у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ), наработанных

подходах по борьбе с осложнениями. Исследования безопасности терапии тиенопиридинами показали наличие, хотя и при относительно невысокой частоте, вероятности жизненно опасных осложнений, прежде всего кровотечений (Кр). Индивидуальная (лабораторно контролируемая) оценка эффекта ААТ не проводится [1]. Причиной кровопотери чаще всего становится геморрагия из неучтенного, не диагностированного источника Кр или из-за недооцененной опасности осложнения. В некоторых исследованиях частота геморрагических осложнений ААТ достигла уровня достоверных различий по сравнению с монотерапией. Частота больших Кр достоверно увеличилась: в исследованиях CURE с 2,7 до 3,7%, MATCH с 1,0 до 2,0%, TRITON-TIMI 38 с 2,0 до 2,5%, а частота малых Кр статистически достоверно выросла в исследованиях CURE и COMMIT.

Популяционные исследования свидетельствуют о повышении риска Кр из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных, принимающих ААТ.

Таблица 1. Некоторые зарубежные классификации, используемые для оценки кровотечений в наблюдательных исследованиях по антиагрегантной терапии

Название классификации и ссылка	Более тяжелое	Средняя тяжесть	Менее тяжелое
TIMI (7)	Большое	Малое	Незначимое – не достигающее критериев большого или малого кровотечения
	– интракраниальное	– большая спонтанная гематурия	
	– кровотечение со снижением гемоглобина на 5 ед и более	– спонтанная рвота кровью	
	– снижение гематокрита на 15 и более %	– кровопотеря со снижением уровня гемоглобина свыше 3г/л, но менее 15 г/л	
GUSTO (8)	Тяжелое	Умеренное	Мягкое – другие кровотечения, не требующие трансфузии или не вызвавшие гемодинамических нарушений
	– смертельное	– кровопотеря, требующая гемотрансфузии	
	– внутричерепное		
	– вызвавшее существенные гемодинамические сдвиги, требующие лечения		
BleedScore (9)	Угрожающее (6 баллов)	Внутреннее (3 балла)	Поверхностное (1 балл)
	– необходимость трансфузии	– гематома	– синяки
	– интракраниальное	– носовое	– кровоточивость при порезах
	– жизненно опасное	– кровопотеря через полость рта или вагину	– петехии
		– мелена	– экхимозы
		– внутриглазное	
		– гематурия	
	– кровавая рвота		

При приеме низких доз АСК риск Кр повышался в 1,8 раза, у принимающих клопидогрел – в 1,1 раза, на фоне лечения антагонистами витамина К – в 1,8 раза [2]. Для двойной ААТ (ДАТ) характерны еще более высокие показатели относительного риска Кр. Так, сочетание АСК и клопидогрела увеличивало его до 7,4, АСК и антикоагулянтов непрямого действия – до 5,3 раз, АСК и дипиридамола – до 2,3 раза. Важно отметить, что Кр среди больных, получающих ДАТ после ОИМ, ухудшают отдаленные исходы заболевания [3–5]. Тромболитическая терапия при ОИМ служит дополнительным фактором риска. Частота геморрагических осложнений не зависит от варианта инфаркта миокарда: с подъемом или без подъема сегмента [6]. Месячный прогноз риска Кр существенно (от 1 до 40%) различается между группами больных ОИМ [7–8]. Прогноз больного ОИМ, осложненного Кр, хуже, поскольку проблемы последствий коронарной катастрофы усугубляются анемией, неизбежными нарушениями регуляции гемостаза, нарушениями функции почек. Кр у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) чаще всего возникают несколько позднее, при внезапном обострении сопутствующих заболеваний, а также из-за неадекватного приема антиагрегантов.

Основные клинические факторы риска Кр у больных, получающих непрямые антикоагулянты и антиагреганты, одинаковы. К таким факторам следует отнести малую массу тела, наличие потенциальных источников Кр, онкозаболевания, перенесенный инсульт, болезни печени и алкоголизм, анемии, почечную недостаточность (снижение клиренса креатинина), снижение количества и пониженную функциональную активность тромбоцитов, высокую вероятность получения травмы, наличие сахарного диабета, лекарственные взаимодействия. Риск Кр у женщин выше; повышен риск и при экстренных опе-

рациях. У пожилых лиц риск геморрагии обусловлены прежде всего сопутствующей патологией [8]. При ААТ риск растет по мере увеличения нагрузочной дозы клопидогрела, при полипрагмазии, применении нестероидных противовоспалительных препаратов. В работах по оценке непосредственных и отдаленных результатов ААТ обычно используют классификации состоявшихся Кр, предложенные в исследованиях TIMI, GUSTO и BleedScore (табл. 1) [9–11]. Оценка тяжести состояния и определения градации кровопотери в представленных классификациях основана на лабораторных данных (TIMI) и учитывает экспертную оценку (GUSTO, BleedScore) [9–13]. При изложении результатов исследований о частоте Кр нередко судят об угрозе осложнения только по частоте больших и средних Кр. В рамки критериев таких Кр попадают достаточно большие кровопотери, сопровождаемые значительными потерями массы крови, требующие ее восполнения. Большие Кр при применении ААТ возникают реже, чем после терапии непрямыми антикоагулянтами и тромболитиками. Частота Кр всех степеней выраженности (большие, средние, малые) при длительной терапии достигает 4,8% на монотерапии АСК, на терапии клопидогрелом – 2,9%, на комбинации клопидогрела и АСК – 10,1%, а при приеме вместе с непрямыми антикоагулянтами – 16,8% [14]. Кровопотери средней выраженности также могут представлять достаточно серьезную угрозу состоянию больного, прежде всего за счет анемизации, активации факторов гемостаза.

Проблема готовности к борьбе с медикаментозными Кр остро встала во время становления метода тромболитической терапии и терапии блокаторами гликопротеиновых рецепторов. Такое лечение проводят в условиях стационара, и геморрагии развиваются обычно в течение 1–3-х суток после ее начала. ААТ значительно реже вызывает их, однако сроки

Таблица 2. Данные основных крупных исследований эффективности и безопасности антиагрегантной терапии в отношении частоты кровотечений у больных с ИБС на фоне терапии клопидогрелом и АСК

№	Название исследования, год	Характеристика обследованной группы, число наблюдений	Длительность наблюдения, критерии геморрагий	Сравнение препаратов в группах	Частота больших/малых кровотечений в основной и сравниваемой группах, %	Оценка уровня статистических различий
1	CURE, 2001	15 562 больных с ОИМ б/п ST	3–12 мес, собственные	Кл+АСК против АСК+плацебо	3,7–5,1 против 2,7–2,4	0,001/<0,001
2	PCI-CURE, 2001	2658 больных с ИБС, ОИМ б/п ST	1 мес, аналогично CURE	Кл+АСК против АСК+плацебо	1,6–1,0 против 1,4–0,7	NS
3	COMMIT, 2005	45 852 больных с ИБС, ОИМ	15–28 дней, TIMI	Кл+АСК против плацебо+АСК	0,58–3,6 против 0,55–3,1	NS/0,005
4	CLARITY, 2005	3491 больной с ИБС, ОИМ с/п ST	1 мес, TIMI	Кл+АСК против плацебо+АСК	1,9–1,7 против 1,6–0,9	NS
5	PCI-CLARITY, 2005	1863 больных с ИБС, ОИМ и ЧКВ, вошедшие в CLARITY	1 мес, TIMI	Кл+АСК против плацебо+АСК	0,5–1,4 против 1,4–0,8	NS
6	CREDO, 2002	2116 больных с ИБС после ЧКВ	12 мес, TIMI	Кл с нагр дозой+АСК против Кл+АСК	8,8–5,3 против 6,7–5,6	NS
7	MATCH, 2004	7599 больных после инсульта или с факторами его риска	18 мес, собственные критерии	Кл+АСК против Кл	2–3 против 1–1	<0,001/<0,001
9	CHARISMA, 2006	15 603 больных сердечно-сосудистыми заболеваниями	1 мес, GUSTO	Кл+АСК против Кл или АСК, или антикоагулянт	1,7–2,1 против 1,3–1,3	0,09/<0,001
10	TRITON-TIMI 38, 2007	ОИМ	Среднее 14,5 мес	prasugrel+АСК против Кл+АСК	2,4–2,6 против 1,8–2,0	0,03/нет данных

Примечание. Кл – клопидогрел; NS – отсутствие статистической достоверности различий.

наивысшей угрозы кровотечения определить труднее, они могут возникнуть значительно позже, уже после выписки больного из стационара. Наблюдаемое в настоящее время повышение нагрузочных доз при ААТ, появление новых более активных препаратов, более смелое применение комбинаций ААТ с непрямymi антикоагулянтами будет повышать вероятность учащения Кр в практике специалистов первого звена. Это обусловлено неизбежным ростом частоты показаний для применения ААТ (экстенсивный рост) и использование более высоких насыщающих доз (интенсивный рост).

Значимость возможного учащения Кр не стоит преувеличивать, но и нельзя замалчивать. В настоящее время в исследованиях по оценке результатов ААТ применяют различные классификации Кр (см. табл. 1). Градуированными различиями в прогнозе жизни больных подтверждают их правомерность. Частота больших, средних и малых кровотечений, наблюдавшихся в ряде наиболее известных работ, приведена в табл. 2. Примененные здесь классификации Кр относятся прежде всего к достаточно большим по объему кровопотерям, обычно из желудочно-кишечного тракта или опасной локализации – внутричерепным, внутриглазным. При гастроскопии получила признание классификация Кр, созданная на основе работ J.Forest (1974 г.) и получившая его имя [15]. С ее помощью описывают локальные изменения слизистой, характеризуют активность Кр – продолжающееся (струйное или просачивание) и завершившееся, описывают кровоточащий сосуд и внешний вид тромба, закрывшего его. Особенно опасна картина спазмированного сосуда (симптом жемчужного бугорка), угрожающая внезапным рецидивом.

Клиническая картина при тяжелом Кр определяется массой потерянной крови, которую оценивают по объему в миллилитрах или в процентах. Реакция ор-

ганизма на Кр проявляется в учащении пульса, снижении АД при значительной потере (более 1,0–1,5 л), снижении пульсового давления, которое отмечается уже при малых кровопотерях (геморрагический шок), учащении дыхания, снижении диуреза, возбуждении, сменяющимися спутанностью и потерей сознания при тяжелой кровопотере. Количественная оценка объема кровопотери всегда приближительна.

Небольшие по объему кровопотери при ААТ встречаются гораздо чаще, но должного внимания им не придавалось, поскольку они считаются относительно безобидным побочным эффектом. В последнее время в литературе по ААТ появились указания на так называемые безобидные Кр (nuisance по терминологии англоязычных авторов) [16–18]. Это спонтанные или после легкого ушиба поверхностные, подкожные кровоподтеки, кровоизлияния в конъюнктиву, кровоточивость при бритье, появление или заметное учащение носовых кровотечений. Подобный клинический феномен ранее рассматривался в рамках геморрагического диатеза. Jernberg и соавт. обнаружили эпизодическое появление синяков у половины (48%) больных со стабильной ИБС, принимающих терапию АСК и клопидогрелом [17]. Различной степени геморрагии Roy и соавт. [16] отметили геморрагии в течение года наблюдения у 32% больных с ИБС, получавших ДАТ, 86% из них расценивались как незначительные [16]. Еще более высокие цифры даны в работе T.Jernberg и соавт. [19]. Авторы выявили поверхностные кровоизлияния у 56,7–60,2% больных, получающих ДАТ. Хотя подобные проявления кровоточивости не несут непосредственной угрозы жизни пациента, на практике они могут стать поводом для отмены ААТ; ее необоснованное прерывание является фактором риска позднего тромбоза стента, характеризующегося высокой летальностью в случае развития инфаркта миокарда [20]. Было бы ошибочно свя-

Таблица 3. Показатели агрегации тромбоцитов среди групп больных с ИБС с малыми кровотечениями и без них, и в группе сравнения

Группа	Число наблюдений	Индуктор, агрегация				*Различия между группами здоровых и больных
		СПА, отн. ед	0,1 μ М, АДФ, отн. ед.	1,0 μ М АДФ, %	5,0 μ М АДФ, %	
Здоровые лица	25	1,22 \pm 0,1	1,54 \pm 0,1	17,5 \pm 2,4	42,2 \pm 7,7	
Больные с ИБС без МК	64	1,56 \pm 0,2*	1,67 \pm 0,3	21,4 \pm 6,1	45,7 \pm 13,5	$p=0,13$
Больные с ИБС с МК	21	1,10 \pm 0,01*	1,22 \pm 0,01	3,1 \pm 1,1	12,7 \pm 4,4	$p<0,05$

Примечание. СПА – спонтанная агрегация; МК – малое кровотечение.

зывать происхождение подкожных геморрагий исключительно со снижением агрегации тромбоцитов. Они определяются большим количеством факторов – состоянием эндотелия, многочисленными плазменными факторами, другими параметрами гемостаза, но, как показывают наши данные, роль клеточного гемостаза несомненна.

Ранее нами было выполнено исследование, в котором оценивалось состояние агрегации тромбоцитов у больных ИБС, получающих ДАТ и имеющих признаки кровоточивости в виде мелких подкожных геморрагий, носовых и десневых кровотечений [21, 22]. В работе была поставлена цель сравнить показатели АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных с малыми и незначительными Кр и у больных ИБС, не имеющих подобных жалоб, а также среди здоровых добровольцев.

Материалы и методы

Обследованы 89 пациентов с ИБС, получавших терапию АСК и клопидогрелом в стандартных поддерживающих дозах. У 21 из них (16 мужчин и 5 женщин, средний возраст 53,4 \pm 13,8 года) при проведении длительной ААТ были отмечены один или несколько эпизодов Кр, имевшие место за несколько дней или недель до исследования при сохраняющихся на день обследования дозировках препаратов. Сравнили показатели агрегации тромбоцитов в группе больных с Кр и в группе больных с хронической ИБС, получавших ААТ и не имевших ранее каких-либо жалоб на кровопотери, синячковость, кровоизлияния, гематомы. Сравнение полученных показателей проводили с показателями агрегации среди 25 практически здоровых лиц (14 мужчин и 11 женщин, средний возраст 43,7 \pm 4,6 года) без признаков сердечно-сосудистых заболеваний и жалоб на здоровье. Под малыми кровотечениями подразумевалось впервые отмеченное возникновение кровоточивости десен, эпистаксис (носовые кровотечения), появление ограниченных подкожных геморрагий, Кр после удаления зуба или из десны, ограниченное кровоизлияние в сетчатку глаза; у одного больного, включенного в данную работу, неоднократно отмечалось кишечное Кр, не потребовавшее хирургического вмешательства. На момент взятия пробы больные продолжали принимать ААТ. Эпизодов «больших» Кр в обследованной группе не было.

Агрегацию тромбоцитов оценивали с помощью лазерного двухканального анализатора агрегации «БИОЛА» в котором помимо традиционного метода регистрации светопропускания (метод Борна), агрегацию тромбоцитов оценивали на основании анализа флуктуаций светового потока, проходящего через образец, что позволяет исследовать образование клеточных микроагрегатов, содержащих менее 100 тромбоцитов.

Способность к образованию агрегатов малого размера (от 3 до 100 клеток) изучали по спонтанной и индуцированной 0,1 и 1,0 мкмоль АДФ-агрегации с помощью метода регистрации среднего размера агрегата. Образование агрегатов большого размера (свыше 100 клеток) в ответ на 5,0 мкмоль АДФ оценивали по Борну. Исследование проводили не позднее 2 ч после взятия крови. Сканирующая электронная микроскопия была выполнена на микроскопе «PHILIPS PSEM 550x» с увеличением 2500x. При анализе ультрамикроскопических данных обращали внимание на признаки, свидетельствующие об активности клеток – форма клетки и выраженность псевдоподий, образование межклеточных агрегатов. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программ Statistica 6,0.

Результаты

Возникшая у больных кровоточивость имела капиллярный характер, ни в одном случае не было отмечено глубоких гематом и гемартрозов, что более характерно для коагуляционного типа кровоточивости. В большинстве наблюдений активных Кр на момент исследования не было, отмечены ограниченные следы подкожных гематом.

Исследование тромбоцитов больных с ИБС с геморрагическими проявлениями, находящихся на ААТ, выявило отчетливое подавление показателей агрегации у 15 (83,3%) из 18 человек. Именно этот факт позволяет связать механизм развития геморрагических осложнений у этих больных с гипофункцией тромбоцитов вследствие приема ААТ. В табл. 3 приведены данные показателей спонтанной агрегации тромбоцитов и в ответ на различные дозы индуктора АДФ среди больных с ИБС с геморрагиями и без них в сопоставлении со здоровыми лицами. Среди больных с малыми геморрагическими осложнениями отмечены достоверно сниженные показатели агрегации, значения которых находятся ниже показателей здоровых лиц. Этот факт говорит о глубокой степени депрессии функциональной активности тромбоцитов в этой подгруппе больных, что является физиологическим обоснованием причин кровоточивости. Отмена клопидогрела привела к нормализации показателей агрегации и исчезновению геморрагий. Последующее наблюдение за больными этой группы на протяжении 0,5–6 мес показало прекращение Кр, рикошетных проявлений сосудистой патологии на фоне монотерапии АСК также не было отмечено.

У 2 больных на фоне подавленной способности образовывать агрегаты большой величины и с подкожными кровоизлияниями зарегистрирована высокая спонтанная агрегация. У одного из них она совпала с тромбозом сосудов глазного дна. Отмечена высокая спонтанная и 0,1 μ М АДФ индуцированная агрегация с одновременным снижением показателей агрегации в ответ на высокие дозы АДФ.

Морфологическая картина тромбоцитов у больных с малыми Кр также оказалась интересной. В группе здоровых лиц на долю дисковидных тромбоцитов приходится $92,0 \pm 6,2\%$, сферических тромбоцитов обнаруживается $5,7 \pm 0,9\%$, а биполярных протромбоцитов – $2,3 \pm 0,4\%$. У здоровых отсутствуют большие ретикулярные тромбоциты, агрегирование тромбоцитов с лейкоцитами и эритроцитами. Доминирование дисковидных тромбоцитов в ультрамикроскопической картине у здоровых лиц, отсутствие морфологических признаков, характерных для активированных клеток, склонности к межклеточной адгезии, о чем можно судить по выраженности псевдоподий, свидетельствует об отсутствии патологической этих клеток. Среди больных с подавленной агрегационной способностью тромбоцитов и кровоточивостью преобладали клетки сфероидальной формы со сниженным объемом, гладкой клеточной поверхностью и незначительным количеством клеточных выростов. У больных, чувствительных к ААТ, чаще наблюдались тромбоциты, имеющие форму дисков, характерную для здоровых лиц.

Возможная причина геморрагических нарушений может также быть связана с функционированием плазменного звена гемостаза. У одного из 3 больных, имевших нормальные показатели агрегации, было обнаружено ранее не диагностированное заболевание печени.

Обсуждение

Обнаруженная нами высокая частота гипофункции тромбоцитов у больных с признаками малых Кр может говорить в ряде случаев об избыточности ААТ и, возможно, о повышенной вероятности возникновения серьезной геморрагии. Вопрос о том, насколько повышен риск внезапного развития больших Кр у таких больных, практически не изучен. Имеются данные, что больные имеют повышенный риск комбинированной конечной точки (смерть, инфаркт, реваскуляризация), что авторы связывают с возможным преждевременным прерыванием ААТ [22].

Оцениваемое с помощью лазерной агрегатометрии функциональное состояние тромбоцитов является интегральным отражением их физиологической активности. Метод может быть использован не только для оценки вероятности тромботических событий в случае высокой остаточной реактивности тромбоцитов после назначения антиагрегантов, но и вероятности геморрагических осложнений. В настоящее время имеющиеся международные рекомендации не требуют обязательной лабораторной оценки эффекта препарата, в отличие от применения непрямых антикоагулянтов, где частота геморрагий значительно выше. Следует отметить, что многие методы оценки агрегации тромбоцитов, в основе которых лежит оценка состояния их рецепторного аппарата, и примененные в опубликованных зарубежных исследованиях (например, VASP-фосфорилирование), направлены на диагностику повышенной реактивности тромбоцитов, грозящей тромбозом, но не отражают возможность развития гипокоагуляции, легко диагностируемой с помощью оптической агрегатометрии. Рекомендации использования этого метода для выявления риска кровоточивости содержится Отчет рабочей группы по стандартизации световой трансмиссионной агрегатометрии при комитете

по физиологии тромбоцитов ISTH, принятый в мае 2010 г. на заседании 56-й ежегодной конференции ISTH по стандартизации [23].

Какой опасности можно ожидать от минимальных Кр? Во-первых, они могут сопровождаться развитием внутренних Кр. Во-вторых, нельзя исключить, что длительная ААТ может приводить к постепенной анемизации больного за счет мелких кровопотерь в желудочно-кишечном тракте и к гипосидерозу. Наконец, они могут провоцировать врача на преждевременную отмену комбинированной ААТ, что опасно из-за синдрома отмены. Такая отмена более опасна у больных с исходно повышенной (остаточной) реактивностью тромбоцитов. Во многих таких случаях, вероятно, необходима не отмена комбинированной терапии, а лишь перерыв с обязательным сохранением монотерапии более слабым антиагрегантом – АСК. Мелкие хирургические вмешательства (экстракция зуба) не требуют отмены ААТ, необходим лишь местный гемостаз. При больших вмешательствах, например перед АКШ, ААТ отменяют за 5 дней до операции. На протяжении последнего десятилетия ведется активная дискуссия по проблеме толерантности к АСК и клопидогрелу. Под толерантностью понимают отсутствие ожидаемого эффекта антиагреганта после приема рекомендуемой дозы. В лабораторных показателях это выражается неполным снижением повышенных значений агрегации тромбоцитов. Признание факта толерантности к антиагреганту означает недостаточную или полную неэффективность проводимого лечения у ряда больных. Доза может быть недостаточной вследствие простого неприема препарата в силу разных причин, что часто встречается на практике. Важно различать больных с отсутствием эффекта из-за недостаточного насыщения препаратом и больных, у которых эффект отсутствует из-за наличия текущих в организме процессов, способствующих поддержанию повышенной активности тромбоцитов. Чаще всего это скрыто протекающий воспалительный процесс. Возможной причиной сохраняющейся несмотря на прием лекарств повышенной активности тромбоцитов также может быть ускоренный выход тромбоцитов из костного мозга, особенности их взаимодействия с эритроцитами и большая площадь поврежденной эндотелиальной выстилки вследствие распространенного атеросклероза, особенно у пожилых.

Другим важным аспектом в проблеме резистентности к антиагрегантам является зависимость фармакокинетики клопидогрела от особенностей генетически детерминированного состояния ферментов печени, осуществляющих его метаболизм (система цитохромов). Считается, что значительная часть популяции в силу особенностей ферментов печени не способна переработать поступающий в стандартной дозе препарат. Это ведет к снижению концентрации активного метаболита в крови и его недостаточной эффективности в клинике. Насколько правомерна такая точка зрения, остается неясным, поскольку опубликованы данные, подвергшие сомнению первоначальные выводы о клинической значимости фактора генетической детерминированности метаболизма клопидогрела. Последний может проходить через разные цитохромы, не только исключительно через цитохром CYP2C19. Можно предположить, что при патологии часть нагрузки по метаболизму кло-

пидогрела приходится на другие цитохромы, способные метаболизировать тиенопиридины (CYP2C9 и др).

Наблюдаемая в настоящее время тенденция увеличения нагрузочных дозировок до 600 мг клопидогрела не приводит к росту Кр в течение месяца наблюдения по сравнению с их частотой у больных, получавших 300 мг в качестве первой дозы препарата [24]. Однако период наблюдения в данной работе был слишком короток для выводов.

Для профилактики кровоточивости среди больных, получающих ААТ, врачу следует тщательно оценивать потенциальный риск Кр из возможных источников, при ангиопластике и угрозе Кр использовать стенты, требующие менее длительной ААТ, учесть особенности терапии сопутствующей патологии (например, необходимость операций в близком будущем).

Заключение

Антиагрегантная терапия несет определенный риск Кр различной выраженности, в том числе и жизненно опасных. Исследование агрегации тромбоцитов позволяет выявить чрезмерную выраженность эффекта ААТ у большинства больных с малыми геморрагиями. Применение новых антиагрегантных препаратов III поколения тиенопиридинов может увеличить частоту Кр. Контроль показателей агрегации тромбоцитов позволяет выявлять сдвиги параметров клеточного гемостаза не только в сторону вероятности тромбоза, но и возможного кровотечения. Прогностическое значение пониженной агрегации тромбоцитов, часто наблюдаемое у больных со стабильной ИБС во время проведения ААТ, должно быть оценено в масштабах большого исследования.

Литература

1. Ferreiro JL, Sibbing D, Angiolillo DJ. Platelet function test and risk of bleeding complications *Thromb Haemostasis* 2010; 103 (6): 111–6.
2. Hallas J, Doll M, Andries A et al. Use of single and combined anti-thrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ*. doi: 10.1136/bmj.38497.697558.AE (published online 19.09.2006)
3. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C et al. Adverse Impact of Bleeding on Prognosis in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2006; 114 (8): 774–82.
4. Manokean SV. Predictors and impact of bleeding complications in percutaneous coronary intervention, acute coronary syndromes, and ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009; 104 (Suppl. 5): 9C–15C.
5. Feit F, Voeltz MD, Attubato MJ et al. Predictors and Impact of Major Hemorrhage on Mortality Following Percutaneous Coronary Intervention from the Replace-2 Trial. *Am J Cardiol* 2007; 100 (1364–9).
6. Wong P, Robinson A, Shaw S, Rodrigues E. Long term clinical outcome and bleeding complications among hospital survivors with acute coronary syndromes. *Postgrad Med J* 2006; 82 (965): 224–7.

7. Mebran R, Pocock SJ, Nikolsky E et al. A Risk Score to Predict Bleeding in Patients With Acute Coronary Syndromes. *JACC* 2010; 55 (23): 2556–66.
8. Subberwal S, Bach R, Chen A et al. Baseline Risk of Major Bleeding in Non ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) Bleeding Score. *Circulation* 2009; 119: 1873–82.
9. Rao AK, Pratt C, Berke A et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial- phase I: hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. *JACC* 1988; 11 (1): 1–11.
10. The GUSTO Investigators. An International Randomized Trial Comparing Four Thrombolytic Strategies for Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1993; 329 (10): 673–82.
12. Serebruany VL, Atar D. Assessment of bleeding events in clinical trials-proposal of a new classification. *Am J Cardiol* 2007; 99 (2): 288–90.
13. Serebruany VL, Rao SV, Silva MA, Donovan JL et al. Correlation of inhibition of platelet aggregation after clopidogrel with post discharge bleeding events: assessment by different bleeding classifications. *Eur Heart J* 2010; 31 (2): 227–35.
14. Usman MH, Notaro L, Nagarakanty R et al. Combination Antiplatelet Therapy for Secondary Stroke Prevention: Enhanced Efficacy or Double Trouble? *Stroke* 2009; 103: 1107–12.
15. Forest JA, Finlayson ND, Shearman DJ et al. Endoscopy in upper gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1974; 2: 394–7.
16. Roy P, Bonello L, Torgusson R et al. Impact of «nuisance» bleeding on clopidogrel compliance in patients undergoing intracoronary drug-eluted stent implantation. *Am J Cardiol* 2008; 102 (12): 1614–7.
17. Waksman R. Definition, Incidence, Correlates, and Clinical Impact of «Nuisance» Bleeding in Patients Undergoing Drug-Eluted Stent Implantation. *Am J Cardiol* 2009; 104 (Suppl.): 30C–33C.
18. Ben-Dor I, Torgusos R, Scheinowitz M, Li Y et al. Incidence, correlates, and clinical impact of nuisance bleeding after antiplatelet therapy for patients with drug-eluting stent. *Am Heart J* 2010; 159 (5): 871–5.
19. Jernberg T, Paine CD, Winters KJ et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006; 27: 1166–73.
20. Sumarokov AB, Buryachkovskaya LI, Uchitel IA, Shirokova TE. Minor bleeding in CHD patients receiving dual antiplatelet therapy. *J Thromb Haemost* 2009; 7 (Suppl. 2). Abstract PP-MO-770.
21. Сумароков АБ, Бурячковская ЛИ, Учитель ИА, Широкова ТЕ. Малые кровотечения у больных ИБС, получающих двойную антитромбоцитарную терапию. *Кардиол. вестн.* 2009; 4 (16, 2): 49–53.
22. Grimes CL, Bonow RO, Casey DE et al. Prevention of Premature Discontinuation of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Stents: Ascience Advisory From the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, With Representation From the American College of Physicians. *Circulation* 2007; 115: 813–8.
23. Отчет рабочей группы по стандартизации световой трансмиссионной агрегатометрии при комитете по физиологии тромбоцитов ISTH (2010). Материалы 56 ежегодной конференции ISTH по стандартизации. www.isth.org/default/assets/File/SSCMminutes/2010
24. Siller-Matula J, Huber K, Christ G et al. Impact of clopidogrel loading dose on clinical outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2011; 97: 98–105.

* —————

Значение метаболического миокардиального цитопротектора триметазида модифицированного высвобождения в реабилитации и вторичной профилактике после перенесенного инфаркта миокарда

Д.М.Аронов

ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Минздравсоцразвития РФ

Резюме. В статье представлен обзор данных об использовании цитопротектора триметазида (Предуктал МВ) при реабилитации больных с ишемической болезнью сердца (ИБС). Протективные свойства триметазида в отношении к кардиомиоцитам позволяют применять его при различных формах ИБС, в том числе после перенесенного инфаркта миокарда. Установлено, что триметазид достоверно уменьшает число приступов стенокардии и количество таблеток для ее купирования, увеличивает продолжительность нагрузки при ЭКГ-пробе с физической нагрузкой, уменьшает дефект перфузии миокарда, особенно в сегментах со сниженной перфузией, и улучшает качество жизни больных.

Ключевые слова: триметазид, реабилитация, физические тренировки, ишемическая болезнь сердца.

Value of the cytoprotector trimetazidine in the rehabilitation and secondary prevention following myocardial infarction

D.M.Aronov

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

Summary. The paper reviews data on the use of the cytoprotector trimetazidine (Preductal MB) in the rehabilitation of patients with coronary heart disease (CHD). The cardiomyocyte-protective properties of trimetazidine allow it to be used in different forms of CHD, including postmyocardial infarction. Trimetazidine has been found to significantly reduce the number of attacks of angina pectoris and that of tablets for its arrest, to increase the duration of exercise during exercise ECG testing, to diminish myocardial perfusion defect, particularly that in the segments with lower perfusion, and to improve the quality of life in patients.

Key words: trimetazidine, rehabilitation, physical trainings, coronary heart disease.

Сведения об авторе

Аронов Давид Меирович – д-р мед. наук, проф., засл. деятель науки РФ, руководитель лаб. кардиологической реабилитации ФГУ ГНИЦ профилактической медицины Минздравсоцразвития РФ. E-mail: aronovdm@mail.ru

Стабильная стенокардия – наиболее распространенный в России синдром среди других проявлений ишемической болезни сердца (ИБС). В 2003 г. были опубликованы результаты международного исследования Angina Treatment Pattern (АТР), в котором были представлены сведения о российской когорте, состоявшей из 1653 больных с диагнозом «ИБС, стабильная стенокардия». Больных включали в исследование безвыборочно в 40 городах России. Эту когорту сравнивали с объединенной когортой подобных больных из европейских стран. Откровенно говоря, картина представилась в невыгодном свете для наших больных. Количество приступов стенокардии за 1 нед в европейских странах равнялось 5,6, а у россиян в 2 раза больше – 10,3 раза. Другие характеристики больных российской когорты указывали на худший статус по сравнению с европейскими больными. Число получавших лечение

нитратами медленного высвобождения было в 1,6 раза больше у российских больных. Все это – свидетельство малоэффективного лечения наших пациентов [1].

В 2010 г. появилось исследование ПЕРСПЕКТИВА с новыми данными о характеристике больных со стенокардией по критериям исследования АТР [2] (находится в печати). По данным этого исследования больные со стабильной стенокардией в 2010 г. отмечали ее приступы не 10,3 раза в неделю, как это было в 2001 г., а в 2 раза реже – 5,02 раза (напомним, что у европейцев в 2001 г. возникало 5,3 приступа стенокардии за неделю). Соответственно у них уменьшилось количество таблеток нитроглицерина для купирования приступов (почти в 2 раза), стало меньше больных III и IV функционального класса (ФК) и значительно больше I и II ФК. Существенно возросло число больных, подвергнутых транслюминальной

баллонной коронарной ангиопластике и стентированию, – с 0,5 до 6,9 (в 2001 г. у европейских больных – 9,06%).

Выявлены и другие изменения в лечении. Статины стали получать 71,8% больных против 10,8% в 2001 г., пролонгированные нитраты – 53,3 вместо 87,3% больных в 2001 г. Изменилось и число пациентов, получавших триметазидин модифицированного высвобождения (Предуктал МВ, Лаборатории Сервьё, Франция), т.е. метаболическую цитопротективную терапию (34,6 против 22,3%).

Указанная динамика свидетельствует об улучшении ФК больных с ИБС, вследствие чего потребность в нитропрепаратах снизилась. В связи со значительно возросшим применением Предуктала МВ в России за последнее десятилетие можно допустить, что определенной роль в уменьшении приема нитратов мог играть Предуктал МВ, который принимала треть больных с ИБС.

Однако было бы упрощением считать, что Предуктал МВ является одним из антиангинальных средств, применяемых в качестве симптоматического лечения. Фактически его роль более сложна, поскольку он активно вмешивается в процессы энергообразования в миокарде.

Известно, что в миокарде постоянно происходит синтез аденозинтрифосфата, – самого богатого источника энергии. Это позволяет обеспечить достаточной энергией сократительную функцию миокарда. Говоря упрощенно, «топливом» для энергообразования служат свободные жирные кислоты (СЖК), поступающие в кровоток из жировых депо при возрастающей потребности миокарда в кислороде. У взрослых здоровых людей и особенно у высококвалифицированных спортсменов этот путь – главный. Дело в том, что именно жир является источником большого количества энергии – 1 г жира при окислении дает 9,3 ккал. При этом затраты кислорода составляют 2019 мл. Окисление сахаров (углеводов) и белков на 1 г дает 4,1 и 4,2 ккал, т.е. в 2 раза меньше. Соответственно и расход кислорода при этом значительно меньше (829 и 966 мл).

У здоровых людей подавление малоэффективного пути энергообразования за счет окисления углеводов является ценным приспособительным механизмом. Здоровым людям в условиях возрастающих физических нагрузок углеводный путь энергообразования не нужен. При физическом напряжении необходимо обеспечить энергией не только миокард, но и большие мышечные группы. Только утилизация жиров, обладающих самыми большими запасами энергии, может удовлетворить возрастающую потребность в ней.

Филогенетически сложилось так, что энергообеспечение миокарда возможно из двух источников – за счет окисления жирных кислот и/или глюкозы.

Глюкоза через образование пируватов используется организмом во внутриутробном состоянии, в раннем детском возрасте, а у взрослых – преимущественно углеводном питании. Однако у подавляющего числа взрослых людей преобладает механизм окисления жирных кислот, тем более что их запасы в организме всегда достаточно. Особенно важен этот путь энергообразования при физических нагрузках, когда потребность в энергетическом обеспечении резко возрастает.

При физической нагрузке и спонтанно развившемся приступе стенокардии наступает гиперкатехоламинемия (преимущественно за счет адреналина), которая стимулирует быстрый выброс в кровоток большого количества СЖК.

Для их окисления требуется возрастающее потребление кислорода. У здорового и тренированного человека это не представляет затруднений. Но в условиях коронарного атеросклероза возможности удовлетворения потребности миокарда в кислороде ограничены. Тем более что повышение потребности в кислороде стимулирует образование ацетил-КоА и далее 3-кетоацил-КоА-тиолазы (3-КАТ). Активация этих коферментов имеет цель увеличить количество используемых СЖК. Но в условиях недостаточности кровоснабжения миокарда их активация приводит к подавлению активности пируватдегидрогеназы, избыточному накоплению в мышцах лактата, что способствует развитию внутриклеточного ацидоза, избыточному накоплению Ca^{++} в кардиомиоцитах. В организме нарастает так называемый кислородный долг, провоцирующий ишемию и далее снижение сократимости миокарда.

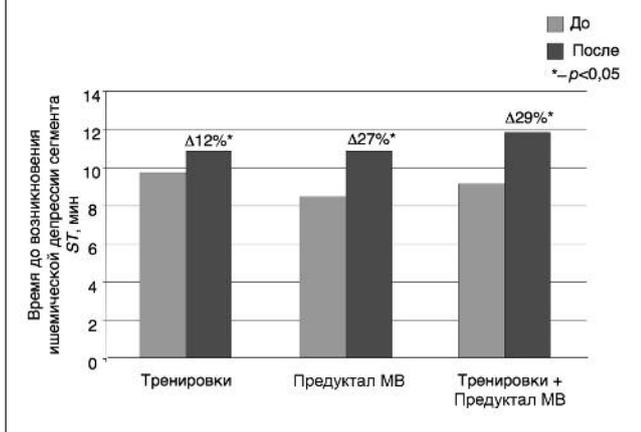
Будучи ингибитором 3-КАТ, Предуктал МВ подавляет его активность. Вследствие этого происходит переключение энергообразования на путь использования менее кислородзатратного механизма – использования глюкозы. При этом должно прекратиться или существенно снизиться окисление СЖК. Те скромные количества кислорода, которые при окислении СЖК приводили к ишемии миокарда, вполне достаточны для утилизации гликогена. В результате ишемия миокарда прекращается, тканевый ацидоз кардиомиоцитов нивелируется, так же как избыток внутриклеточного Ca^{++} . Последнее способствует восстановлению и сократимости кардиомиоцитов [3].

Благодаря этому механизму в организме больного, принимающего Предуктал МВ, создаются условия для предупреждения развития ишемии миокарда и, следовательно, сохранения кардиомиоцитов. Иначе говоря, речь идет о кардиопротективном эффекте наряду с антиангинальным.

Один из главных инструментов кардиореабилитации – применение программы тренировок умеренной интенсивности (50–60% от пороговой мощности, достигнутой при ЭКГ-пробе с нагрузкой). Подобные тренировки в конечном счете приводят к значительным изменениям тканевого обмена в миокарде. При этом увеличивается экстракция кислорода миокардом, уменьшается потребление кислорода на единицу произведенной работы. В результате увеличивается экономичность функционирования сердца, т.е. один из механизмов положительного действия тренировок – цитопротекция [4].

К сожалению, система кардиореабилитации в России после развала СССР очень сильно пострадала. Длительные тренировки, необходимые для диспансерного этапа реабилитации, вообще недоступны. В этих условиях Предуктал МВ становится естественной альтернативой программе реабилитации, хотя его эффекты распространяются на гораздо более широкий круг больных. Это положение было закреплено в пособии для врачей «Современные методы реабилитации больных ИБС на постстационарном (диспансерно-поликлиническом) этапе», утвержденном Минздравом России в 2003 г.

Рис. 1. Время до возникновения ишемической депрессии сегмента ST.



В пособии указано, что «...при отсутствии реальной возможности предоставить реабилитационную помощь больному с инфарктом миокарда (ИМ) триметазидин (Предуктал МВ) может служить частичной альтернативой программе физической реабилитации».

Имеется большое число клинических исследований, результаты которых однозначно показывают, что Предуктал МВ у больных с хронической ИБС выступает как антиишемическое и антиангинальное средство.

Под его влиянием достоверно уменьшаются частота приступов стенокардии и количество таблеток нитроглицерина для их купирования, снижаются число ишемических событий при мониторингировании ЭКГ и потребность в лечении нитратами замедленного высвобождения. Предуктал МВ влияет на увеличение времени до появления признаков ишемии миокарда при ЭКГ-пробе с нагрузкой, общего времени выполнения нагрузочной пробы, объема выполняемой работы и повышение толерантности к нагрузке [5, 6, 11–15].

Представляют интерес работы, сравнивающие эффективность программ тренировок больных, перенесших ИМ, и Предуктала МВ [5, 7].

В исследовании Д.М.Аронова и соавт. [5] сравнивали 3 одинаковые группы больных, перенесших острый ИМ: 1 – занимавшиеся 6-месячными тренировками; 2 – получавшие триметазидин; 3 – получавшие и то, и другое. Все больные находились на базовом лечении, которое осуществлял участковый врач. Под влиянием тренировок время до появления ишемической депрессии сегмента ST при ВЭМ-пробе достоверно возросло на 12%, под влиянием Предуктала МВ – на 27%, при их сочетании – на 29%. Эффективность Предуктала МВ в 2 превысила эффективность тренировок (рис. 1).

Нами впервые было обращено внимание на то, что Предуктал МВ производил антиаритмический эффект: число желудочковых экстрасистол у больных, получавших Предуктал МВ, сократилось на 57%, наджелудочковых – на 41%. Тренировки не оказали влияния на экстрасистолию. Однако при сочетанном применении тренировок и Предуктала МВ антиаритмический эффект Предуктала МВ сохранился (рис. 2).

Весьма интересны результаты изучения перфузии миокарда с помощью радиоактивного изотопа при повторных нагрузочных пробах (рис. 3). Через 6 мес

ПЕРВЫЙ 3-КАТ ИНГИБИТОР ПРЕДУКТАЛ МВ

Триметазидин 35 мг
с модифицированным высвобождением

2 ТАБЛЕТКИ
В ДЕНЬ



УНИКАЛЬНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВСЕХ БОЛЬНЫХ СТЕНОКАРДИЕЙ

Постоянная антиангинальная
эффективность в течение 24 часов^{1,2}

Лучшая защита миокарда от ишемии
в ранние утренние часы^{1,2}

Удобная дозировка:
одна таблетка два раза в день³

Отличная переносимость, даже
у пациентов группы высокого риска

Рекомендован международными
и российскими экспертами^{4,5}

Состав: 1 таблетка, покрытая оболочкой, с модифицированным высвобождением, содержит активного вещества: триметазидина дигидрохлорида 35 мг.
Показания: длительная терапия ишемической болезни сердца: профилактика приступов стенокардии в составе моно- или комбинированной терапии.
Фармакологическое действие: Триметазидин замедляет окисление жирных кислот за счет селективного ингибирования 3 кетоацил КоА тиолазы, что приводит к повышению окисления глюкозы и обуславливает защиту миокарда от ишемии. Триметазидин предотвращает снижение внутриклеточной концентрации АТФ, поддерживая энергетический метаболизм клеток, подвергшихся гипоксии или ишемии. Таким образом, триметазидин обеспечивает нормальное функционирование мембранных ионных каналов, трансмембранный перенос ионов Na⁺-K⁺ и поддерживает трансмембранный ионный гомеостаз. В контролируемых исследованиях показано, что у больных стенокардией триметазидин статистически достоверно уменьшает частоту приступов стенокардии, увеличивает время до начала ишемии и ответ на физическую нагрузку, приводит к существенному снижению потребности в нитроглицерине, улучшает сократительную функцию левого желудочка у больных с ишемической дисфункцией. **Предосторожности:** из-за отсутствия соответствующих клинических данных назначение не рекомендуется пациентам с почечной недостаточностью с клиренсом креатинина ниже 15 мл/мин, а также пациентам с выраженными нарушениями функции печени. **Побочные эффекты:** редко наблюдаются слабые желудочно-кишечные расстройства. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к препарату. **Беременность:** исследования на животных не показали тератогенного воздействия. Тем не менее, ввиду отсутствия данных и в целях безопасности, следует избегать приема во время беременности. **Грудное вскармливание:** ввиду отсутствия данных не рекомендуется грудное вскармливание во время лечения. **Форма выпуска:** В упаковке 60 таблеток Предуктала МВ 35 мг.

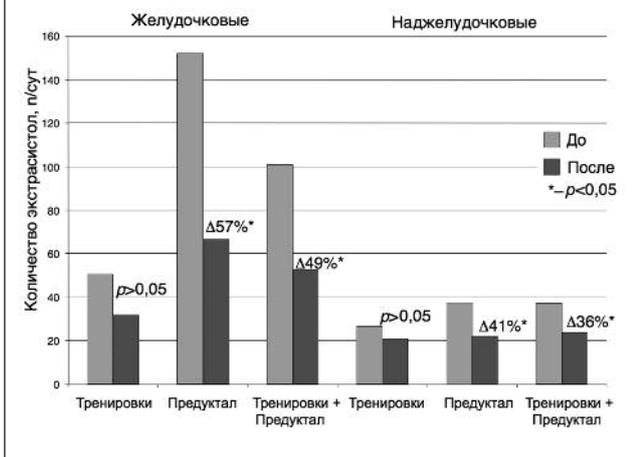
1. Sellier P et al. Cardiovasc Drugs Ther. 2001. 15 (suppl): 81. 2. P. Genissel et al., Eur J Drug Metab & Pharmacokinetics 2004, Vol. 29, № 1: 61-68. 3. J. Barre et al. Biopharm. Drug Dispos. 2003, 24: 159-164. 4. European Heart Journal doi: 10.1093/eurheartj/ehl002. 5. Приложение 4 к журналу "Кардиоваскулярная терапия и профилактика" 7(6), 2008

Регистрационный номер П Н 013215/01 от 09.12.05

Адрес: Москва, 115054,
Павелецкая пл., д. 2, строение 3.
Тел.: (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01.



Рис. 2. Влияние тренировок и Предуктала МВ на желудочковую экстрасистолию.



после лечения величина дефекта перфузии миокарда под влиянием тренировок не изменилась достоверно. Но у больных 2-й (триметазидин) и 3-й (триметазидин + тренировки) групп, получавших Предуктал МВ, произошло достоверное уменьшение дефекта перфузии на 23 и 27%. Кроме того, в 3-й группе больных на 44% увеличилось накопление радиофармпрепарата при физической нагрузке, свидетельствующее об усилении перфузии миокарда, особенно в сегментах гипоперфузии. Аналогичные результаты получены также в исследовании Е.М.Орлова [6]. По их данным лечение триметазидином у больных с ИБС в течение 3 мес привело к снижению глубины дефектов перфузии миокарда на 24,2% и площади дефекта перфузии на 20,3% ($p < 0,001$ в обоих случаях).

Конечно, эти и другие положительные эффекты не могли не сказаться на показателях качества жизни. И программа физических тренировок больных, и Предуктал МВ достоверно снижали баллы неудовлетворительных показателей качества жизни. При этом под влиянием комбинированного действия тренировок и Предуктала МВ произошло более значимое улучшение качества жизни [5].

R.Belardinelli и соавт. [7] сравнивали эффекты тренировок и Предуктала МВ у больных, перенесших ИМ, по результатам спирометрической пробы. Установлено, что Предуктал МВ достоверно увеличивал максимальное потребление кислорода при нагрузочной пробе в большей степени, чем программа тренировок. Фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) сердца под влиянием Предуктала МВ возрастала в большей степени, чем под влиянием тренировок (рис. 4).

Приведенные данные этих двух исследований стали основанием для предположения о том, что под влиянием Предуктала МВ восстанавливалась функциональная активность кардиомиоцитов, находившихся в состоянии гибернации.

При введении больным с ишемической кардиопатией и низкой ФВ ЛЖ малых доз добутамина через 2 мес лечения Предукталом МВ происходило существенное увеличение ФВ (с 33,5 до 43%, $p < 0,001$) и увеличение индекса систолического утолщения ЛЖ.

Предуктал МВ занял место в ряду средств, применяемых при хронической сердечной недостаточности (ХСН). В плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании (100 и 100 больных с ИБС с дисфункцией ЛЖ и множественным поражением коро-

Рис. 3. Влияние тренировок и Предуктала МВ на показатели перфузии миокарда при пробе с физической нагрузкой.

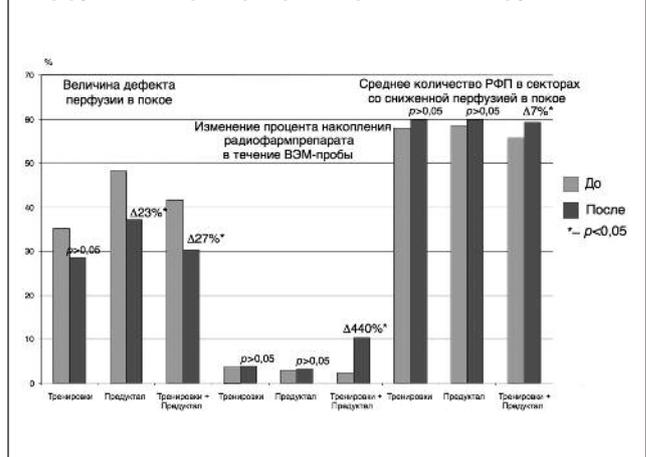
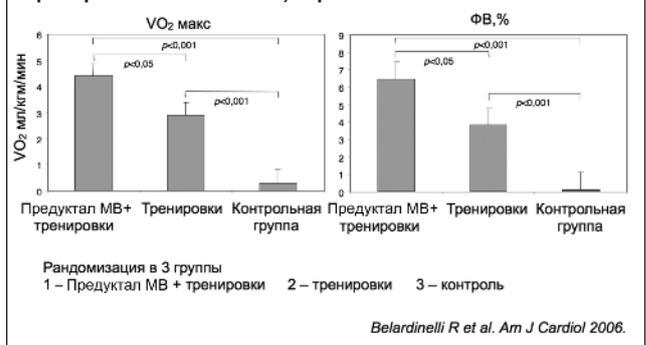


Рис. 4. Влияние Предуктала МВ и его сочетания с тренировками на больных, перенесших ИМ.



нарных артерий) изучали влияние триметазидина на перфузию и сократительную способность миокарда при приеме плацебо или триметазидина у больных с ишемической кардиомиопатией и ХСН [8]. Через 24 мес при окончательной оценке лечения оказалось, что в группе триметазидина значительно возросла длительность выполнения нагрузки (+73%, $p < 0,001$), время до развития стенокардии при нагрузочной пробе (+31%, $p < 0,0001$), значительно уменьшились частота приступов стенокардии и число таблеток нитроглицерина за 1 нед. По данным повторной одномоментной эмиссионной компьютерной томографии ФВ ЛЖ возросла с $35,6 \pm 17,1$ до $43,9 \pm 21,2\%$ ($p < 0,0001$ при сравнении с данными плацебо-группы в конце исследования). Систолическое утолщение стенки ЛЖ по сравнению с данными группы плацебо увеличивалось на 23% ($p < 0,001$). К окончанию 24-месячного периода в группе триметазидина были живы 92% больных, а в группе плацебо – 62%. Последние цифры чрезвычайно важны. Получается, что риск смерти в основной группе за 2 года снизился на 65,2% ($p < 0,0001$).

Положительное влияние Предуктала МВ при ХСН продемонстрировано в ряде клинических исследований.

Di Nardi и соавт. [9] наблюдали 2 группы больных с ишемической дилатационной кардиомиопатией и низкой ФВ (30 и 32% соответственно в основной и контрольной группах). У 1/3 больных обеих групп было трехсосудистое поражение венечных артерий. Известно, что прогноз у подобных больных крайне неблагоприятный. Тем не менее при длительном постоянном лечении в группе Предуктала у больных

выживаемость оказалась более чем в 2 раза лучше (на 56%, $p < 0,004$), чем у больных контрольной группы без Предуктала. В группе Предуктала госпитализации больных в связи с обострением сердечной недостаточности (СН) происходили реже (на 47%, $p = 0,002$).

Благоприятное течение СН могло сформироваться только при условии реального улучшения гемодинамики и сократимости миокарда. И действительно, у больных, получавших Предуктал, через 1 год наблюдалось достоверное снижение тяжести ФК, которое сохранялось в течение последующих лет. У больных контрольной группы класс тяжести СН нарастал [9]. Таким образом, Предуктал в этом исследовании выступил в качестве средства стратегического назначения, поскольку он реально сократил смертность у группы тяжелых больных с очень высоким риском смертности в ближайшие 10 лет.

Установлено, что Предуктал обладает плейотропными свойствами. Он усиливает вазодилатирующий эффект ацетилхолина у лиц с высокой степенью оксидативного стресса [7]. Улучшение состояния больных сопровождалось снижением малонового альдегида и ростом антиоксидантных субстратов (глутатионпероксидазы, каталазы и супероксиддисмутазы мембран эритроцитов).

Другим важным дополнительным (плейотропным) эффектом Предуктала МВ является противовоспалительный. Роль асептического воспаления интимы и самой атероматозной бляшки при ИБС в развитии ее тяжелых клинических осложнений (например, развитие острого коронарного синдрома) чрезвычайно важна. Без эффективного воздействия на воспаление терапевтический эффект немислим. Общеизвестные нестероидные противовоспалительные средства, антимикробные и антипротозойные средства при этом виде воспаления неэффективны. Наилучшим противовоспалительным свойством при ИБС обладают статины, в меньшей степени – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Оказывается, что триметазидин также подавляет воспаление интимы артерий [7]. Это неожиданное дополнительное свойство должно быть особенно ценно в лечении ИБС при наличии в артериях нестабильной атероматозной бляшки, при обострениях ИБС, при хронической СН [8–10]. Он весьма эффективен в качестве премедикации при баллонировании и/или стентировании венечных артерий, а также после аортокоронарного шунтирования [11].

Таким образом, имеются разносторонние и обоснованные доказательства того, что Предуктал МВ, будучи доступным, безопасным, удобным в использовании для больного, вполне может быть применен при реабилитации больных с ИБС, перенесших серьезные сосудистые инциденты, включая операции по реваскуляризации сердца. При этом Предуктал МВ можно применять и в дополнение к указанной выше реабилитации, потенцируя ее положительный эффект. Он может выступить и как ее альтернатива при невозможности предоставления больному реабилитационной помощи.

В России выполнено много клинических исследований с применением Предуктала МВ в широкой

клинической практике, показавших его безопасность и клиническую эффективность при различных формах ИБС – нестабильной стенокардии, у больных, перенесших ИМ, при выраженной ХСН, до и после хирургических и эндоваскулярных вмешательств на сосудах сердца [11–15].

Тем не менее думается, что терапевтические эффекты (особенно плейотропные) Предуктала МВ исследованы еще недостаточно, как и механизмы его действия. Поэтому не будет неожиданностью выявление у препарата новых свойств, которые позволят поднять его терапевтический рейтинг еще выше.

Литература

1. Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование ATP – Angina Treatment Pattern). Кардиология. 2003; 5: 9–15.
2. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г. Эволюция антиангинальной терапии в России за 10 лет. Российское кооперативное исследование ПЕРСПЕКТИВА (в печати).
3. Асташкин Е.И. Коррекция энергетического обмена в миокарде – новое направление в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Сердце и метаболизм. 2008; 21: 1–3.
4. Аронов Д.М., Николаева Л.Ф., Крамер А.А. Физические тренировки у больных ишемической болезнью сердца: основные недостатки и перспективы. Кардиология. 1985; 2: 5–11.
5. Аронов Д.М., Тартаковский Л.Б., Новикова Н.К. и др. Сравнительная оценка влияния физических тренировок и триметазидина на динамику ишемии миокарда и показатели физической работоспособности больных ишемической болезнью сердца. Кардиоваск. тер. и профилактика. 2002; 4: 32–40.
6. Орлова Е.М., Миронова И.Ю., Матвеева М.А. и др. Оценка антиангинального и антиишемического эффекта триметазидина и его влияния на перфузию миокарда у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2004; 9: 23–8.
7. Belardinelli R, Purcaro A. Effects of trimetazidine on the contractile response of chronically dysfunctional myocardium to low-dose dobutamine in ischemic cardiomyopathy. Eur Heart J 2001; 22 (23): 2164–70.
8. El-Kady T et al. Effects of Trimetazidine on Myocardial Perfusion and the Contractile Response of Chronically Dysfunctional Myocardium in Ischemic Cardiomyopathy. Am J Cardiovasc Drugs 2005; 5: 271–8.
9. Di Napoli P et al. Trimetazidine and Reduction in Mortality and Hospitalization in Patients with Ischemic Dilated Cardiomyopathy: A Post Hoc Analysis of the Villa Pini D'Abruzzo Trimetazidine Trial. J of Cardiovascular Pharmacol 2007; 50 (5): 585–9.
10. Fradasso G, Pallosi A, Puccetti P et al. A Randomized Clinical Trial of Trimetazidine, a Partial Free Fatty Acid Oxidation Inhibitor, in Patients with Heart Failure. JACC 2006; 48: 992–8.
11. Лопатин Ю.М., Дронова Е.П. Клинико-фармакоэкономические аспекты применения триметазидина модифицированного высвобождения у больных ишемической болезнью сердца, подвергнутых коронарному шунтированию. Кардиология. 2009; 2: 15–21.
12. Chazov EI, Lepakchin VK, Zharova EA et al. Trimetazidine in Angina Combination Therapy – the TACT study: Trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study. Am J Ther 2005; 12 (1): 35–42.
13. Сыркин А.Л., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Триметазидин при стабильной стенокардии напряжения у больных старше 65 лет. Исследование TRIMEP (Trimetazidine in Elderly People). Кардиология. 2002; 6: 24–31.
14. Маколкин В.И., Осадчий К.К. Эффективность и переносимость триметазидина при лечении стабильной стенокардии напряжения в течении 8 недель (российское исследование ТРИУМФ). Кардиология. 2003; 6: 18–22.
15. Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Куликов К.Г. и др. Влияние терапии Предукталом МВ на течение ХСН у больных стабильной стенокардией напряжения, перенесших острый инфаркт миокарда. Результаты исследования ПРИМА. Сердеч. недостаточность. 2009; 10 (1): 34–6.

Возможности применения розувастатина в повышении эффективности фармакотерапии атеросклероза

М.В.Журавлева, М.Л.Максимов

ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздравсоцразвития РФ

Резюме. Приведены новые данные, проанализированы ряд рандомизированных исследований относительно целесообразности применения розувастатина (Мертенила) в лечении больных группы риска сосудистых осложнений атеросклероза и общего сердечно-сосудистого риска, а также эффективность и безопасность воспроизведенных препаратов.

Ключевые слова: атеросклероз, дислипидемия, гиперхолестеринемия, статины, генерики, розувастатин.

Possibilities of using rosuvastatin to enhance the efficiency of pharmacotherapy for atherosclerosis

M.V.Zhuravleva, M.L.Maksimov

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation

Summary. The paper gives new evidence, an analysis of a number of randomized trials, information on the expediency of using rosuvastatin (Mertenil) to treat patients at risk for vascular complications of atherosclerosis and an overall cardiovascular risk, and the efficacy and safety of reproduced drugs.

Key words: atherosclerosis, dyslipidemia, cholesterolemia, statins, generics, rosuvastatin.

Сведения об авторах

Журавлева Марина Владимировна – д-р мед. наук, проф. Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздравсоцразвития РФ. E-mail: mvzhuravleva@gmail.com

Максимов Максим Леонидович – д-р мед. наук, доц. Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздравсоцразвития РФ

Сердечно-сосудистые и сосудистые заболевания играют ведущую роль в формировании структуры заболеваемости и смертности практически всех экономически развитых стран мира [1]. Во многом это связано со старением населения и широкой распространенностью факторов риска (ФР), к важнейшим из которых относится гиперлипидемия. Проведенные клинические и эпидемиологические исследования наглядно доказали корреляцию между уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и частотой развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [2].

Для нормализации липидного профиля, достижения целевых уровней ХС ЛПНП и снижения риска ССО наиболее приемлем комплексный подход с учетом индивидуальных особенностей пациентов. При этом, наряду с соблюдением гиполипидемической диеты, во многих случаях показан длительный прием гиполипидемических препаратов. Для максимального клинического эффекта доказана необходимость проведения интенсивной профилактики ССО с достижением достаточно низких уровней ХС ЛПНП и применением концепции «чем ниже – тем лучше» [3].

В руководстве для лечения дислипидемий, принятом Европейским обществом по атеросклерозу (EAS), Европейским кардиологическим обществом (ESC) в 2011 г., в рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов 2009 г. подчеркнута роль статинов в качестве препаратов первого выбора и обоснована необходимость их применения для дости-

жения целевых уровней общего холестерина (ОХС) и ХС ЛПНП [4]. Сделан новый акцент на повышение сниженного уровня ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и снижение повышенного уровня триглицеридов (ТГ). Дислипидемия признана основным ФР у больных, страдающих сахарным диабетом (СД) типа 2, и у пациентов с метаболическим синдромом [1]. В качестве основы для определения стратегии и тактики лечения рекомендуется принять уровень сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE с выявлением пациентов 4 уровней риска: очень высокого, высокого, среднего или низкого.

Атеросклероз, тромбоз и гипертензия – наиболее распространенные патофизиологические процессы в сердечно-сосудистой системе, а инсульт и ишемическая болезнь сердца (ИБС) – наиболее частые заболевания с летальным исходом [5].

Этиология сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), за исключением достаточно редко встречаемых моногенных заболеваний, чрезвычайно сложна.

Повышенные уровни атерогенных липидов и липопротеидов ХС ЛПНП, ТГ и низкий уровень ХС ЛПВП в плазме крови относятся к важнейшим ФР развития атеросклероза и его осложнений.

В последние годы статины как наиболее эффективному и перспективному классу лекарственных средств уделяется пристальное внимание [6, 7]. Их гипохолестеринемическое действие основано на способности конкурентно ингибировать активность ГМГ-КоА-редуктазы, превращение которой в

мевалоную кислоту – ключевой этап синтеза эндогенного ХС. Сегодня на российском фармацевтическом рынке представлены все современные статины: ловастатин, симвастатин, флувастатин, правастатин, аторвастатин, розувастатин.

Статины подразделяют на естественные (симвастатин, ловастатин, правастатин) и синтетические (аторвастатин, цервистатин, флувастатин). Розувастатин – синтетический ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы (производное гептановой кислоты, связанное с пиримидиновой и сульфониламидной группой).

Эффективность этого класса препаратов в лечении пациентов с атеросклерозом и заболеваниями, способствующими развитию ИБС (артериальная гипертензия – АГ – и СД типа 2), не вызывает сомнений и подтверждена во многих исследованиях по первичной и вторичной профилактике. С каждым годом растет количество клинических исследований, а следовательно, объем знаний о применении статинов.

По результатам метаанализа клинических исследований с участием статинов с высоким уровнем доказательности выявлена необходимость расширения показаний к назначению статинов, в том числе у больных с острым коронарным синдромом, АГ, СД типа 2, у пожилых и перенесших инсульт больных [3, 4]. Наряду с основными фармакодинамическими эффектами статинов, присущими всему классу, возрастает интерес к «нелипидным» эффектам статинов, что значительно расширяет области их применения. В первую очередь это благоприятное влияние на функцию эндотелия и медиаторы воспаления, антитромботическое и антипролиферативное действие [1, 4].

По данным исследования EUROASPIRE, назначение статинов в Европе выросло за последнее десятилетие с 32,2 до 88,8%, однако достижение целевых уровней ХС ЛПНП остается на уровне 40% [8, 9]. Несмотря на солидную доказательную базу, терапевтический потенциал статинов сегодня не используется полностью. Если частота назначения статинов в США достигает 95% от потребности, в Европе – 55%, а в России – только 12% [7].

Международное исследование VALIANT, в котором приняли участие более 30 стран, показало, что в России статины назначают почти в 100 раз реже, чем за рубежом [2]. Кроме того, в реальной клинической практике, в том числе в нашей стране, врачи назначают минимальные стартовые дозы препаратов, поэтому целевого уровня ХС ЛПНП достигает лишь незначительное число пациентов. При этом доказано, что при использовании высоких доз статинов (розувастатина в дозе 40 мг/сут; аторвастатина в дозе 80 мг/сут) наблюдается выраженные замедление, по сути прекращение увеличения толщины комплекса интима–медиа, что является предиктором возникновения инфаркта миокарда (ИМ) и смерти [10].

Поэтому применение статинов остается одной из наиболее актуальных проблем рациональной фармакотерапии. Это обусловлено в том числе одновременным назначением нескольких лекарственных препаратов, множественностью их фармакологических эффектов, взаимодействием лекарственных средств (ЛС), проявляющих синергизм или антагонизм фармакологического действия, низкой приверженностью пациентов терапии, что требует обязательного контроля ее эффективности и безопасности.

Доказана роль статинов в первичной профилактике ССЗ. Так, крупнейшее эпидемиологическое исследование MRFIT, в которое были включены 361 662 мужчины в возрасте 35–57 лет, выявило основные ФР развития

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 «Гедеон Рихтер» (Венгрия):
119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, 8.
Тел.: (495) 363 39 50; Факс: (495) 363 39 49; www.g-richter.com



ИБС, пороговый уровень ОХС (5,2 ммоль/л), абсолютный риск развития ИБС при самых высоких значениях ОХС (в 20 раз выше, чем при наиболее низких среднепопуляционных уровнях, равных 4,7 ммоль/л). Показано, что снижение уровня ХС на каждые 10% снижает смертность от ИБС на 15, а общую смертность – на 11% [3].

Для лучшего понимания места и роли статинов у лиц без установленного атеросклеротического заболевания E.Mills и соавт. в 2008 г. выполнили метаанализ рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых были прослежены общая и сердечно-сосудистая смертность, фатальный и нефатальный ИМ и другие коронарные события. Общая смертность, по объединенным данным 19 РКИ (n=63 899), в группе статина оказалась на 7% ниже, чем в контроле (группа плацебо, стандартной терапии или без лечения).

Влияние статинов на сердечно-сосудистую смертность оценено также в 17 РКИ (n=59 469). Риск данной конечной точки оказался на 11% ниже в группе статина, что подтверждает вывод об эффективности и безопасности терапии статинами в целях первичной профилактики смерти от всех причин и основных сердечно-сосудистых событий, связанных с атеросклерозом [11].

По данным исследований, проведенных в последние годы, медикаментозная гиполипидемическая терапия статинами приводит к снижению на 25–40% коронарной смертности, на 26–36% уменьшает риск развития ишемических событий (4S, HPS, AFCAPS/TexCAPS, WOSCOPS, CARE, LIPID, MIRACL, AVERT) [4, 5]. При этом снижение коронарных осложнений у женщин (46%) было более выраженным, чем у мужчин (20%) [12].

В первичной профилактике ИБС было получено достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности на 28 и 34% (ловастатин – AFCAPS/TexCAPS – и правастатин – WOSCOPS) [2, 5]. Во вторичной профилактике ИБС, когда у больных исходный риск осложнений атеросклероза исходно выше, снижение сердечно-сосудистой смертности в исследованиях CARE, LIPID (правастатин) составило 20 и 24% соответственно [5, 9] и 42% – в исследовании 4S [4, 8]. В завершившемся исследовании GREACE [6] впервые показана возможность снижения сердечно-сосудистой смертности на 47% при лечении аторвастатином в средней дозе 24 мг/сут в рутинной клинической практике, хотя исследование не было плацебо-контролируемым. Достоверно показаны хорошая эффективность и переносимость суточных доз аторвастатина 20 мг и даже 80 мг у больных с семейной гиперхолестеринемией [8, 10].

Метаанализ, обобщивший итоги длительного лечения более 90 тыс. пациентов, был опубликован в октябре 2005 г. в журнале «Lancet» [1]. По результатам 14 лучших многоцентровых плацебо-контролируемых исследований сделан вывод, что статины достоверно снижают риск общей (на 12%) и коронарной (на 19%) смерти, достоверно уменьшают риск острого ИМ (на 26%) и реваскуляризации (на 24%), одновременно достоверно ограничивают риск cerebrovasкулярных осложнений (инсульты – на 17%, ишемических – на 19%), не увеличивают риск смерти от несердечных причин и рака.

Сегодня наибольшее внимание привлекает противовоспалительное действие статинов. Уровень С-реактивного белка (СРБ) в данном случае служит важным индикатором активности воспалительного процесса как в стенке сосуда, так и в сформированной атеросклеротической бляшке. Нестабильности атеромы обязательно сопутствует воспаление с активным выделением цитокинов, медиаторов воспаления, интерлейкинов, что в совокупности с изменением липидного ядра, нарушением целостности фиброзной оболочки бляшки, склонностью к тромбообразованию приводит к атеротромбозу и развитию жизнеугрожающих событий. Во многих клинических исследованиях показано, что снижение уровня СРБ под воздействием лечения статинами уменьшает риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Статины все шире назначают пациентам с ревматическими заболеваниями. Результаты ретроспективного исследования, проведенного в Великобритании, позволили выявить увеличение риска развития ревматоидного артрита у больных с гиперлипидемией и снижение заболеваемости у пациентов, принимавших статины. Обнадешивающие результаты применения статинов получены у больных, страдающих системной красной волчанкой.

Появились сообщения о клинической эффективности статинов при демиелинизирующих заболеваниях нервной системы, СД, который рассматривается в качестве самостоятельного показания к постоянному приему статинов.

Наибольший интерес представляют статины последнего поколения, к которым относится розувастатин – относительно новый, полностью синтетический ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы – основного фермента в процессах синтеза ХС гепатоцитами [2]. Молекулы розувастатина более гидрофильны, чем молекулы большинства других статинов, высокоселективны к мембранам гепатоцитов и оказывают более выраженное ингибирующее влияние на синтез ХС ЛПНП и ХС липопротеидов очень низкой плотности, чем другие статины. Этот факт свидетельствует о потенциальной большей безопасности розувастатина по сравнению с другими препаратами класса. Розувастатин быстро всасывается из кишечника. Биодоступность розувастатина при пероральном приеме составляет примерно 20%, что выше, чем у ловастатина и симвастатина, и примерно соответствует таковой у права-, флува- и аторвастатина. Максимальная концентрация розувастатина в плазме достигается через 3–5 ч после приема, период его полувыведения – 18–20 ч, связь с белками плазмы – 88%, причем у других статинов этот показатель превышает 95%, за исключением правастатина (~50%).

В отличие от остальных статинов розувастатин минимально взаимодействует с ферментами системы цитохрома Р-450, в связи с чем вероятность его взаимодействия со многими лекарственными препаратами невелика. Пациентам с дислипидемией и сопутствующими заболеваниями рекомендуется назначать метаболически нейтральные препараты – розувастатин, правастатин и питавастатин (руководство EAS).

До 90% принятого препарата выделяется в неизменном виде с калом, около 10% – с мочой. Метаболизируется лишь 10% розувастатина, его главный метаболит – N-десметилрозувастатин – примерно в 2 раза менее активен, чем основное вещество.

Одной из главных особенностей розувастатина следует считать его высокую гиполипидемическую эффективность уже в начальной суточной дозе (10 мг/сут), которая возрастает с повышением дозы до максимальной. Установлено, что в дозе 10 мг/сут розувастатин снижает уровень ХС ЛПНП на 47–52% от исходного, а при назначении максимальной разрешенной дозы (40 мг/сут) – на 63% [2].

Для изучения клинических эффектов приема разных доз розувастатина была проведена крупномасштабная исследовательская программа GALAXY. В нее вошли 17 крупных испытаний с участием нескольких десятков тысяч пациентов (исследования STELLAR, MERCURY-1, MERCURY-2, COMETS, PULSAR, POLARIS, ORION, ASTEROID и METEOR, CORONA и AURORA). В указанных исследованиях всесторонне изучались влияние розувастатина на течение атеросклероза, возможности первичной и вторичной профилактики ССЗ и их осложнений.

В рандомизированное плацебо-контролируемое исследование JUPITER (розувастатин) были включены 17 800 пациентов с близким к норме уровнем ХС ЛПНП, однако входящих в группу риска развития ССЗ в связи с возрастом и повышенным уровнем СРБ. Показано, что розувастатин на 44% снижает риск развития ССЗ у всех групп пациентов в сравнении с плацебо. Выявлено сокращение риска по всем компонентам первичной конечной точки, которая включала сердечный приступ, инсульт, смерть и артериальную реваскуляризацию. В исследовании JUPITER не зарегистрировано увеличения частоты геморагических инсультов на фоне приема розувастатина, а риск ишемических инсультов достоверно снизился. Так, если под действием статинов удастся снизить уровень ЛПНП до величины менее 1,8, а СРБ – менее 2 мг/л, такие больные выживают существенно лучше, чем те, у кого целевые уровни не достигнуты. При этом настоящее утверждение справедливо и для больных с ИБС, в том числе при остром коронарном синдроме (исследование PROVE-IT), и для первичной профилактики (исследование JUPITER). У относительно здоровых людей с повышенным уровнем СРБ назначение активного статина приводит не только к снижению риска ИМ или инсульта, но и к уменьшению частоты тромбоемболических осложнений и смертности от онкологических заболеваний.

Результаты исследования CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) показали, что применение розувастатина в противоположность плацебо приводило к уменьшению числа госпитализаций в связи с осложнениями ССЗ, а также к эффективному снижению концентрации ХС ЛПНП и высокочувствительного СРБ в крови. Изучение эффективности и дозозависимых эффектов статинов позволяет ранжировать препараты этого класса. Так, при использовании одних и тех же доз эффективность снижения ХС ЛПНП при применении розувастатина выше в 1,5–2 раза таковой при приеме аторвастатина, в 4 раза – при приеме симвастатина, в 8 раз – при приеме правастатина и ловастатина.

Безусловно, при выборе препаратов важно учитывать их переносимость и безопасность. Имеющиеся данные свидетельствуют о хорошей переносимости всех зарегистрированных статинов (в том числе розувастатина) в рекомендованных терапевтических дозах. Случаев фатального рабдомиолиза при лече-

нии розувастатином не отмечено [4, 6]. По современным данным, на 1 млн назначений всех статинов приходится 0,15 летального случая, обусловленного рабдомиолизом. Миотоксическое действие статинов зависит от концентрации препарата в крови и связано с состояниями, повышающими ее.

Ряд ЛС существенно увеличивает риск осложнений. Это фибраты (особенно гемфиброзил), никотиновая кислота, циклоспорин, противогрибковые препараты (азолы), антибиотики макролиды, верапамил, амиодарон. Поэтому важное значение имеет изучение возможностей развития клинически значимого их взаимодействия. Известно, что розувастатин не влияет на плазменную концентрацию циклоспорина, в то же время циклоспорин усиливает эффект розувастатина (замедляет его выведение, увеличивает АUC в 7 раз, C_{max} – в 11 раз). Гемфиброзил также усиливает действие розувастатина (увеличивает его C_{max} и АUC в 2 раза). Антациды, содержащие Al^{3+} и Mg^{2+} , приводят к снижению плазменной концентрации розувастатина примерно на 50%, поэтому их следует применять через 2 ч после применения розувастатина.

Не ожидается клинически значимого взаимодействия розувастатина с дигоксином или фенофибратом.

Гемфиброзил, другие фибраты и липидснижающие дозы никотиновой кислоты (большие дозы или эквивалентные 1 г/сут) увеличивают риск возникновения миопатии при одновременном использовании с другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, возможно, в связи с тем, что они сами могут вызывать миопатию при использовании монотерапии. Результаты исследований *in vivo* и *in vitro* показали, что розувастатин не является ни ингибитором, ни индуктором ферментов цитохрома Р-450. Кроме того, розувастатин является непрофильным субстратом для этих ферментов. Не было отмечено клинически значимого взаимодействия между розувастатином и флуконазолом (ингибитором СYP2С9 и СYP3А4) и кетоконазолом (ингибитором СYP2А6 и СYP3А4). Таким образом, не ожидается взаимодействия, связанного с метаболизмом посредством системы цитохрома Р-450. Одновременное применение с ЛС, снижающими концентрацию эндогенных стероидных гормонов (в том числе циметидином, кетоконазолом, спиронолактоном), увеличивает риск снижения эндогенных стероидных гормонов.

Что касается протеинурии и гематурии, то они наблюдались лишь у небольшого числа пациентов и были транзиторными. При длительном применении розувастатина (в течение 3,8 года) более чем у 10 тыс. пациентов функция почек не ухудшалась, а в ряде случаев имела тенденцию к улучшению [1, 7]. Необходимо также отметить, что при назначении розувастатина у большинства пациентов нет необходимости в титровании дозы, что способствует повышению приверженности лечению. Повышение уровня печеночных ферментов – наиболее частый побочный эффект статинов – наблюдается в 0,5–2% случаев и зависит от дозы препарата. Других признаков гепатотоксичности на фоне лечения статинами не зарегистрировано.

У больных гепатитом С и В с повышенным уровнем трансаминаз назначение статинов не ухудшает течение заболевания. Лечение гиперлипидемии у боль-

Таблица. Годовая стоимость одной дозы статинов и ее клинический эффект

Статин	Доза, мг	Годовая стоимость (в долларах США)	Средний процент снижения ХС ЛПНП	Доля больных, достигших целевого уровня ХС ЛПНП	Средняя стоимость 1% снижения ХС ЛПНП	Средняя стоимость достижения целевого уровня ХС ЛПНП на одного пациента (в долларах США)
Розувастатин	10	813,95	45,87	0,82	17,74	992,62
	20	813,95	52,34	0,89	15,55	914,55
	40	813,95	54,96	0,89	14,81	914,55
Аторвастатин	10	755,55	36,73	0,69	20,57	1,095,00
	20	1,095,00	42,57	0,75	25,72	1,460,00
	40	1,095,00	47,79	0,85	22,91	1,288,24
	80	1,095,00	51,05	0,82	21,45	1,335,37
Правастатин	10	945,35	20,13	0,31	46,96	3,049,52
	20	963,60	24,29	0,44	39,67	2,190,00
	40	1,412,55	29,68	0,55	47,59	2,568,27
Симвастатин	10	803,00	28,30	0,51	28,37	1,574,51
	20	1,397,95	34,98	0,63	39,96	2,218,97
	40	1,397,95	38,81	0,66	36,02	2,118,11
	80	1,397,95	45,78	0,82	30,54	1,704,82

ных с жировым гепатозом может даже уменьшить уровень трансаминаз в крови.

Частота побочных эффектов розувастатина сравнима с таковой у других статинов. Сообщается, что наиболее частыми побочными эффектами (частота 5%), согласно данным контролируемых исследований, были: фарингит (12,2%), головная боль (6,6%), гриппоподобный синдром (5,3%), и миалгия (5,1%). Все случаи миопатии развивались у пациентов, получавших розувастатин в дозе 80 мг/сут, а повышение уровня креатинфосфокиназы регрессировало после отмены препарата.

Безопасность и переносимость розувастатина оценивали по данным лечения 16 876 пациентов, которые в рамках мультинациональной программы получали препарат в дозе 5–40 мг/сут. Побочные эффекты встречались у 52,1% пациентов на фоне приема розувастатина и у 51,8% – на фоне плацебо. Во всех сравнительных контролируемых исследованиях профиль безопасности розувастатина в дозе 5–40 мг был аналогичным таковому у других статинов (аторвастатин – 10–80 мг, симвастатин – 10–80 мг, правастатин – 10–40 мг) [13].

В условиях экономической доступности длительное применение статинов представляется рентабельным методом первичной и вторичной профилактики ССЗ, если учесть частоту госпитализаций в связи с ними, стоимость дорогостоящих процедур, экономические потери от снижения трудоспособности и ее утраты [2].

В настоящее время активно рекомендуется назначать статины в максимальных дозах, однако при этом лечение становится настолько дорогим, что даже в развитых странах такой подход не используют повсеместно.

Основой для анализа послужили результаты сравнительного исследования STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin), в которое были включены 2268 пациентов с первичной гиперхолестеринемией и уровнем ХС ЛПНП в пределах 160–250 мг/дл [11]. Целевые уровни ХС ЛПНП соответствовали рекомендациям экспертов Национальной образовательной

программы по холестерину (NCEP АТР III) [10]. После 6-недельной терапии розувастатином в дозе 10–80 мг уровень ХС ЛПНП достоверно снизился ($p \leq 0,001$), при этом розувастатин по эффективности превосходил на 26% правастатин (10–40 мг), на 18% – симвастатин (10–80 мг), на 8,2% – аторвастатин (10–80 мг). Установлено также, что препарат способен достоверно повышать уровень ХС ЛПВП плазмы и по этому эффекту превосходит аторвастатин [5]. Применение розувастатина привело не только к увеличению клинической эффективности, но и к снижению стоимости лечения, т.е. препарат был доминирующей альтернативой. Стоимость поддерживающей дозы у розувастатина была минимальной (см. таблицу).

В клиническом исследовании ПОРА у пациентов, страдающих ИБС/СД (n=531), в качестве причины отказа от приема статинов в 32% случаев отмечена высокая стоимость, а в 33% – боязнь побочных эффектов.

С учетом положительного фармакоэкономического профиля в настоящее время широко обсуждаются вопросы использования в клинической практике воспроизведенных препаратов – ЛС, поступивших в обращение по истечении срока действия патентных прав на оригинальные ЛС [6, 14, 12].

Считается, что генерики, повторяющие оригинальные или брендовые ЛС, существенно (в связи с отсутствием затрат на научные исследования, экономией на производстве, маркетинговых технологиях) дешевле и доступнее для здравоохранения [2, 5].

При этом активно дискутируется вопрос о точности воспроизведения генериком фармакологических и терапевтических свойств, а также профиля безопасности референтного оригинального ЛС.

Исследование биоэквивалентности (БЭ) в настоящее время – ключевой момент, определяющий возможность регистрации воспроизведенного ЛС в США, Канаде, Японии, Европейском сообществе [8, 10]. Во всем мире регистрация генериков в основном проводится на основании данных о БЭ и является необходимым условием сопоставимости оригинального и воспроизведенного ЛС по эффективности и безопасности [9, 12].

Известно, что оценка биоэквивалентности или фармакокинетической эквивалентности ЛС – основной вид медико-биологического контроля качества генерических препаратов [11]. Относительная биодоступность – относительное количество ЛС, которое достигает системного кровотока (степень всасывания), и скорость, с которой этот процесс происходит (скорость всасывания). Два лекарственных препарата являются биоэквивалентными, если они обеспечивают одинаковую биодоступность ЛС. В настоящее время в РФ зарегистрирован и широко применяется первый генерик розувастатина – Мертенил® (ЗАО «Гедеон Рихтер-РУС»). Мертенил® (розувастатин) – статин нового поколения. Это гиполипидемический препарат с хорошим профилем безопасности для лечения и профилактики атеросклероза. Проведено сравнительное изучение БЭ и фармакокинетики Мертенила и оригинального розувастатина. Исследование показало, что они эквивалентны по фармакокинетическим показателям и имеют одинаковую биодоступность.

Мертенил® эффективен при лечении взрослых пациентов с гиперхолестеринемией с или без симптомов гипертриглицеридемии вне зависимости от расовой принадлежности, пола, возраста, а также при лечении особой категории пациентов, больных СД или наследственной формой семейной гиперхолестеринемии. У 80% пациентов, получавших 10 мг розувастатина, достигнуты целевые значения ХС ЛПНП, установленные Европейским обществом по исследованию атеросклероза (менее 3 ммоль/л).

Препарат Мертенил® зарегистрирован в Российской Федерации для применения у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (тип IIa) или смешанной гиперхолестеринемией (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения недостаточны, а также у пациентов с семейной гомозиготной гиперхолестеринемией. Мертенил® – единственный в России розувастатин с полным спектром дозировок (5, 10, 20 и 40 мг), что облегчает оптимальный подбор терапии для разных категорий пациентов с атеросклерозом и нарушениями липидного обмена. Препарат рекомендован к применению в суточных дозах 5–40 мг. Стартовая доза – 5–10 мг/сут. Дозу 40 мг следует назначать только пациентам с тяжелой формой гиперхолестеринемии и высокой степенью риска развития ССЗ.

Доступная цена имеет большое значение для долгосрочного применения препарата широкими слоя-

ми населения. Назначение Мертенила в эквивалентной дозе позволит уменьшить затраты на курсовую фармакотерапию пациентов (до 40%).

Таким образом, препарат Мертенил® продемонстрировал высокую клиническую эффективность, широкий спектр показаний к применению, достоверно высокую безопасность, положительный фармакоэкономический профиль, что ставит его в первый ряд препаратов выбора в качестве базисного средства для профилактики и лечения атеросклеротического процесса и связанных с ним осложнений основных ССЗ.

Литература

1. Затеищников ДА. Розувастатин: новые возможности борьбы с атеросклерозом. Фарматека. 2004; 19–20: 25–30.
2. Шальнова СА, Деев АД, Оганов РГ. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. Кардиоваск. тер. и профилактика. 2005; 4 (1): 4–8.
3. Маколкин ВИ. Оптимизация лечения стабильной стенокардии. Cons. Med. 2007; 9 (5): 44–8.
4. 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.
5. Glynn R, Danielson E, Fonseca F et al. A Randomized Trial of Rosuvastatin in the Prevention of Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2009; 360: 1851–61.
6. Jones P, Davidson M, Stein E et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). Am J Cardiol 2003; 92 (2): 152–60.
7. Michos E, Blumenthal R. Prevalence of Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol With Elevated High Sensitivity C-Reactive Protein in the US: Implications of the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) Study. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 931–6.
8. Nissen S, Tuzcu E, Schoenbagen P et al. Effect of Intensive Compared With Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis. A Randomized Controlled Trial. JAMA 2004; 291: 1071–80.
9. Schuster H. Rosuvastatin – a highly effective new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor: review of clinical trial data at 10–40 mg doses in dyslipidemic patients. Cardiology 2003; 99 (3): 126–39.
10. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. Lancet 2009; 373 (9670): 1175–82.
11. Olsson G. Safety and efficacy of rosuvastatin. Lancet 2004; 364: 135.
12. Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2008; 117: 25–146.
13. Vidt D, Cressman M, Harris S et al. Rosuvastatin-induced arrest in progression of renal disease. Cardiology 2004; 102: 52–60.
14. Heart diseases and stroke statistics-2008 update. A report from the American Heart Association.

Антагонисты кальция и нефропротекция: современное положение и перспективы препарата нового поколения лерканидипина

М.Г.Бубнова

ФГУ Государственный научно-исследовательский Центр профилактической медицины Минздравсоцразвития РФ, Москва

Резюме. В статье представлен обзор нефропротективных свойств антагонистов кальция (АК), которые относятся к антигипертензивным препаратам первой линии. В настоящее время роль АК в терапии больных с хроническими заболеваниями почек до конца не определена, а полученная в клинических исследованиях информация об их ренопротективном действии достаточно противоречива. В обзоре показано, что влияние АК на функцию почек варьирует в зависимости от типа АК (дигидропиридиновый и недигидропиридиновый). Представлены гемо- и негемодинамические механизмы нефропротективного влияния АК. Обращается внимание на рациональное сочетание АК с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Описаны отличительные от «классических» АК особенности нефропротективного действия нового представителя АК – препарата лерканидипина и обозначены перспективы его применения в клинической практике.

Ключевые слова: антагонисты кальция, артериальная гипертензия, нефропротекция, лерканидипин.

Calcium antagonists and nephroprotection: state-of-the-art and perspectives of the new generation drug lercanidipine

M.G.Bubnova

State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health and Social Development of the RF, Moscow

Summary. The paper reviews the nephroprotective properties of calcium antagonists (CAs) that belong to first-line antihypertensive drugs. As of now, the role of CAs in therapy for chronic kidney diseases has not been completely defined and the data obtained from clinical trials of their renoprotective effects are rather ambiguous. The review shows that the effect of CAs on renal function varies with their type (dihydropyridine and nondihydropyridine). It describes the hemodynamic and nonhemodynamic mechanisms of their nephroprotective action. Attention is given on that AC should be reasonably combined with renin-angiotensin-aldosterone system blockers. The nephroprotective effects of the new CA representative lercanidipine, which are distinct from those of classical CAs, are described and promises for its clinical application defined.

Key words: calcium antagonists, arterial hypertension, nephroprotection, lercanidipine.

Сведения об авторе

Бубнова Марина Геннадьевна – д-р мед. наук, проф., руководитель отд. реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лаб. профилактики атеросклероза и тромбоза ФГУ Государственный научно-исследовательский Центр профилактической медицины Минздравсоцразвития РФ, Москва.
E-mail: mbubnova@gnicPM.ru

Антагонисты кальция (АК, син. – блокаторы медленных кальциевых каналов) являются препаратами первой линии для лечения артериальной гипертензии (АГ) [1]. Крупные рандомизированные клинические исследования, выполненные в последние годы, – ALLHAT, INSIGHT, INVEST, ASCOT, VALUE и NORDIL подтвердили клиническую пользу терапии, основанной на АК, в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений и снижении сердечно-сосудистой смертности у больных АГ, в том числе при стабильной стенокардии и после перенесенного инфаркта миокарда [2–7].

Класс АК неоднороден. Принципиальные различия имеются между дигидро- (родоначальник класса – нифедипин) и недигидропиридиновыми АК (верапамил и дилтиазем). Так, последние напрямую влияют на сократимость и проводимость сердца, способны уменьшать частоту сердечных сокращений (ЧСС). Не менее важны и существующие различия в пределах

самих дигидропиридинов, о которых, однако, не всегда помнят.

В последнее десятилетие разработка новых дигидропиридиновых АК в основном была направлена на синтез лекарственных форм с более длительным периодом полувыведения (например, препарат амлодипин) или с модифицированным высвобождением активного вещества (например, нифедипин-GITS, фелодипин ER) [8]. Не так давно проявилось **новое поколение АК – препарат лерканидипин** с относительно коротким периодом полувыведения, но длительной активностью вследствие высокого коэффициента (степени) связывания с мембраной клеток.

Лерканидипин, несмотря на короткий период полужизни в плазме крови (2–5 ч), медленно проникает в липидный биослой клеточных мембран, где накапливается в высоких концентрациях, взаимодействуя с кальциевыми каналами [9]. Высокое содержание лерканидипина в клеточных мембранах (в 10–15 раз вы-

ше, чем у амлодипина) и медленное вымывание их липидного слоя определяют его длительное действие. У лерканидипина выше липофильность, чем у амлодипина. Для него характерна наибольшая высокая тканевая селективность, особенно в отношении сосудов. Для сравнения: индекс вазоселективности лерканидипина составляет 730:1 против 193:1 у лацидипина, 95:1 у амлодипина и 6:1 фелодипина. Единственный путь элиминации лерканидипина из организма – метаболизм в печени с образованием неактивных метаболитов, которые выводятся почками.

В суточных дозах 10 и 20 мг лерканидипин заметно и равномерно снижает уровни артериального давления (АД) на 10–20/10–25 мм рт. ст. за счет уменьшения общего периферического сопротивления (ОПСС) при отсутствии изменения ЧСС и ударного объема сердца. Антигипертензивное действие лерканидипина продолжается свыше 24 ч [9]. При выраженном повышении АД или резистентной АГ возможно назначение более высоких доз препарата (30–40 мг/сут). Лерканидипин вызывает дилатацию не только периферических (системных) артерий, но и коронарных, мозговых и почечных артерий. Это ведет не только к снижению уровня АД, но и к улучшению регионального кровообращения. Прием лерканидипина не сопровождается рефлекторной активацией симпатической нервной системы и изменением уровня норадреналина в плазме крови.

При длительном применении лерканидипин оказывает благоприятное влияние на структурно-функциональные изменения в сосудистой стенке, происходящие при АГ, вызывая обратное развитие гипертрофии мышечного слоя сосудистой стенки, увеличение просвета резистивных артерий и восстановление эндотелиальной функции. Как и другие АК, лерканидипин проявляет выраженное антиишемическое (антиангинальное) действие и может ослаблять ишемически-реперфузионное повреждение миокарда. В основе кардиопротективных эффектов лерканидипина лежит его способность тормозить окислительный стресс и ослаблять вазоконстрикторное действие эндотелина-1. В эксперименте продемонстрирован его антиатерогенный эффект вне зависимости от снижения уровня АД.

АГ и заболевание почек

Опасность неадекватного контроля АГ обусловлена ее отрицательным влиянием на органы-мишени (сердце, мозг, почки); она может стать причиной и следствием нарушения функции почек. АГ – важнейший фактор, определяющий прогрессирование заболевания почек независимо от их этиологии. Относительный риск развития терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН) у больных АГ по сравнению с пациентами с «оптимальными» уровнями АД в 3 раза выше при росте диастолического АД до 90 мм рт. ст. [10]. Даже у пациентов с АД в пределах 130–139/85–89 мм рт. ст. (повышенное нормальное) вероятность появления микроальбуминурии (МАУ) увеличивается в 2,13 раза относительно пациентов с нормальными значениями АД.

При АГ в почках происходят сосудистые изменения в виде утолщения интимы, фиброза, утолщения стенок луговых и междольковых артерий, гиалиноза артериол. На начальных стадиях повреждение клубочков носит локальный характер, а на более позд-

них – сочетается с атрофией и фиброзом канальцев. Гемодинамическими механизмами повреждения почек при АГ являются ишемия на фоне ремоделирования микрососудистого русла почки с развитием гломерулярной гипоперфузии, гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза. При повышении АД нарушается ауторегуляция тонуса афферентной артериолы, ее дилатация приводит к повышению внутриклубочкового давления, и, следовательно, нарушению внутриклубочковой гемодинамики и повреждению мембраны, что запускает каскад патологических изменений, приводящих к развитию гломерулосклероза.

Влияние разных антигипертензивных препаратов на функцию почек

Сегодня убедительно доказано первостепенное значение достижения целевого уровня АД с целью замедления развития нарушений функции почек, МАУ и протеинурии. Для достижения целевого АД могут быть использованы антигипертензивные препараты (АГП) всех классов, хотя установлено, что из них могут обладать дополнительными нефропротективными свойствами и поэтому рутинно назначаются пациентам с АГ и патологией почек [11]. В первую очередь речь идет о применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА). АГП этих классов не только сохраняют, но даже увеличивают почечный кровоток в условиях снижения системного АД, уменьшают внутриклубочковую гипертензию, расширяя эфферентные (выносящие) артериолы клубочков [12–14]. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) эффективно уменьшают протеинурию и замедляют прогрессирование заболеваний почек. Есть данные, поддерживающие назначение БРА в более высоких дозах, чем традиционно используемые для снижения АД, с целью обеспечения максимальной нефропротекции и уменьшения протеинурии у больных сахарным диабетом (СД) типа 2. Следует помнить, что у пациентов с ХПН [скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин 1,73 м²] необходима коррекция стартовой дозы ИАПФ и некоторых БРА.

Влияние АК на функцию почек

Роль АК при заболеваниях почек менее обоснована. Длительные дискуссии вокруг АК во многом обусловлены отличным влиянием дигидро- и недигидропиридиновых АК на структурно-функциональное состояние почек. В целом определено, что применение АК у больных АГ не ухудшает функцию почек, напротив, они в большей степени, чем диуретики и β-адреноблокаторы (БАБ), ее сохраняют.

Как показано в эксперименте, АК патогенетически могут осуществлять нефропротективное действие через гемодинамический и негемодинамический механизмы [15–19]. Механизм изменения клубочковой гемодинамики на фоне приема АК обусловлен балансом между их высокой антигипертензивной активностью и способностью расширять преимущественно афферентные (вносящие) артериолы клубочков почек при небольшом действии на эфферентные (выносящие) артериолы. Диуретический и натрийуретический эффекты АК есть следствие увеличения почечного плазматочка и непосредственного воздей-

ствия на канальцевую экскрецию натрия. Негемодинамические нефропротективные механизмы АК связаны с улучшением функции эндотелия; ослаблением воспалительных и пролиферативных реакций; противостоянием митогенному действию тромбоцитарного фактора роста и фактора, активирующего тромбоциты; подавлением пролиферации мезангиальных клеток; модуляцией транскрипции гена, участвующего в провоспалительных изменениях; антиоксидантным действием; ингибированием почечных эффектов эндотелина-1, участвующего в развитии АГ и заболеваний почек.

Механизм нефропротективного действия АК гемодинамического характера в пределах класса несколько различается. Нефропротективный эффект «классических» АК дигидропиридиновых (нифедипин, никардипин и амлодипин) и недигидропиридиновых (верапамил, дилтиазем) в отличие от новой генерации (препарат лерканидипин) лимитирован их влиянием на афферентные (прегломерулярные) артериолы клубочков, тогда как эфферентная артериола оставалась относительно рефрактерной к сосудорасширяющему действию этих препаратов [20–23]. Такое воздействие может снижать внутриклубочковое давление, но не в полной мере. Аналогичные результаты на модели изолированной перфузионной почки крысы получены для нисолдипина, никардипина и амлодипина [21, 24]. На моделях животных показано разнонаправленное влияние разных АК на почечные параметры: так, если верапамил и нифедипин уменьшали протеинурию и повреждение клубочков почек, то нитрендипин и фелодипин, наоборот, могли нарушать почечную ауторегуляцию и даже увеличивать протеинурию, а следовательно, прогрессирование гломерулосклероза [25–28].

Влияние недигидро- и дигидропиридиновых АК на функциональное состояние почек в сравнении с плацебо или другими АГП изучалось в многочисленных клинических исследованиях. G.Vakris и соавт. в рандомизированном исследовании у больных диабетической нефропатией (n=34) показали достоверное снижение протеинурии и клиренса креатинина через 54±6 мес терапии верапамилом против атенолола, на котором отмечено повышение этих параметров [29]. В то же время в других исследованиях продемонстрирован минимальный эффект верапамила на внутриклубочковое давление, но описаны его антипролиферативные свойства [8]. Очевидно, верапамил может давать дополнительный ренопротективный эффект у больных АГ, у которых функция почек остается сниженной на фоне предшествующего приема блокаторов РААС. В проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании PROCOPA сравнивали влияние АК (верапамил), БАБ (атенолол) и ИАПФ (трандалоприл) на протеинурию у 119 пациентов с первичными заболеваниями почек [30]. Через 6 мес при одинаковом снижении уровня АД достоверное уменьшение протеинурии произошло на фоне трандалоприла (на 40,2%) с наибольшим эффектом при его комбинации с верапамилом (на 48,5%) по сравнению с назначением этих препаратов по отдельности. Следует отметить отсутствие антипротеинурического эффекта у верапамила и атенолола.

Сегодня имеются сообщения об антипротеинурическом действии и дигидропиридиновых АК [31].

Показано, что амлодипин обладает более выраженным нефропротективным действием по сравнению с диуретиками и, возможно, сравнимым эффектом с ИАПФ [12, 32, 33]. В рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании ALLHAT (n=33 357) пациенты получали хлорталидон или амлодипин, или лизиноприл в течение 5 лет. В конце исследования установлено большее повышение СКФ на амлодипине против хлорталидона и лизиноприла [34].

В исследовании J-MIND, изучавшем влияние нифедипина-ретард и эналаприла на прогрессирование нефропатии у больных (n=436) АГ и СД типа 2, через 2 года не обнаружено различий в динамике перехода нормоальбуминурии в МАУ, МАУ – в выраженную протеинурию и регресса МАУ в нормоальбуминурию [35].

В то же время в ряде исследований показаны определенные нефропротективные преимущества блокаторов РААС. В исследовании ESPIRAL у пациентов с АГ с первичными заболеваниями почек (n=239) через 3 года удвоение уровня сывороточного креатинина и/или необходимость включения в программу гемодиализа встречались в 1,5 раза реже на фоне приема фозиноприла, чем на нифедипине GITS [36]. При этом после лечения физиноприлом протеинурия снижалась на 57% против ее возрастания на 7% на терапии нифедипином GITS.

Таким образом, учитывая различные фармакологические характеристики АК и их различное влияние на функцию почек (в эксперименте и клинических исследованиях), на сегодняшний день не представляется возможным говорить о нефропротективном действии АК как класс-эффекте. При выборе конкретного АК с целью достижения нефропротективного воздействия требуется индивидуальный подход.

Согласно современным рекомендациям [1] при наличии признаков поражения органов-мишеней чаще всего применяется комбинированная антигипертензивная терапия, причем наиболее заметного ренопротективного эффекта следует ожидать от комбинации АК с блокаторами РААС. Fogari и соавт. сравнивали долгосрочное влияние монотерапии амлодипином, фозиноприлом и их комбинацией на скорость экскреции альбумина (СЭА) у больных (n=309) АГ с СД типа 2 и МАУ [37]. Через 4 года на комбинированной терапии отмечено более эффективное снижение уровня АД и СЭА, чем на монотерапии (следует отметить наличие антиальбуминурического эффекта и на амлодипине, и на физиноприле).

Shigihara и соавт. изучали влияние комбинации амлодипина с ИАПФ и монотерапии ИАПФ у больных (n=30) АГ с СД типа 2 и МАУ [38]. Через 32 нед снижение СЭА было статистически значимо только на фоне комбинации АГП. Это еще раз доказывает, что дигидропиридиновый АК амлодипин оказывает собственный нефропротективный эффект. Тогда как в многоцентровом рандомизированном исследовании REIN-2 у больных (n=169) недиабетической нефропатией и протенурией добавление АК фелодипина к ИАПФ рамиприлу не сопровождалось дальнейшим улучшением первичной конечной точки (время до развития терминальной ХПН) [39].

При назначении АК пациентам с нормальным АД их влияние на почечную гемодинамику слабое [40, 41].

Влияние лерканидипина на функцию почек

Сегодня появляется все больше публикаций о нефропротективном влиянии новой генерации АК. Исследования с препаратом нового поколения АК лерканидипином демонстрируют связь его выраженно-го нефропротективного эффекта и заметного снижения внутриклубочкового давления с устойчивой вазодилатацией не только афферентных (как у «классических» АК), но и эфферентных (как у ИАПФ и БРА) артериол клубочков почек. Sabbatini и соавт. получили гистологическое подтверждение влияния 12-недельной терапии лерканидипином на дилатацию не только афферентных, но и эфферентных артериол у крыс со спонтанной гипертензией [15].

Механизм вазодилатации эфферентных артериол почек на фоне приема новых АК до конца не ясен. Полагают, что определенную роль в этом играют вырабатываемые эндотелием сосудов такие мощные вазодилататоры, как оксид азота и простагландин II [42]. Hansen и соавт. показали, что в регуляции тонуса эфферентных артериол ключевая роль принадлежит кальциевым каналам Т-типа, которые активно блокируют АК именно новой генерации [43]. Имеющиеся наблюдения свидетельствуют о том, что блокада кальциевых каналов Т-типа ингибирует выработку ангиотензина II, вызывая вазодилатацию эфферентных артериол. В эксперименте на животных показано, что новые АК (лерканидипин и другие) существенно снижают внутриклубочковое давление, замедляя прогрессирование повреждения почек [44–46].

Лерканидипин (10–20 мг/сут в течение 9–12 мес) снижал уровни АД и СЭА в рандомизированном двойном слепом исследовании DIAL у 277 пациентов с АГ, СД и МАУ аналогично приему 5–10 мг/сут рамиприла [47]. Способность лерканидипина в отличие от нифедипина достоверно уменьшать протеинурию подтвердилась и в исследовании К.Найаши и соавт. [48]. Позитивное влияние нового АК последней генерации лерканидипина в комбинации с блокаторами РААС (ИАПФ получали 63,4% пациентов, а остальные БРА) на протеинурию установлено и в исследовании ZAFRA [49].

Таким образом, на основании имеющихся на сегодняшний день публикаций экспериментальных и клинических результатов относительно влияния АК на функцию почек новый препарат этого класса лерканидипин обладает явными нефропротективными свойствами. Это представляется особенно интересным в свете ранее опубликованных разноречивых результатов исследований о влиянии «классических» АК.

Заключение

Информация о ренопротективном действии «классических» АК, полученная в клинических исследованиях, позволяет сделать некоторые выводы [8]. *Во-первых*, АК различаются по своему влиянию (степени выраженности) на функцию почек. *Во-вторых*, применение АК у больных АГ и заболеваниями почек безопасно и не ухудшает функцию почек. *В-третьих*, отдельные представители АК обладают значимым нефропротективным действием относительно диуретиков и БАБ. *В-четвертых*, в целом блокаторы РААС эффективнее, чем АК уменьшают протеинурию и замедляют прогрессирование ХПН. *В-пятых*, комбинация АК с блокаторами РААС может усиливать нефропротективное действие монотерапии ИАПФ или БРА. *В-шестых*, согласно последним сообще-

ниям, новый представитель АК лерканидипин, обладающий в отличие от «классических» АК вазодилатирующим действием в отношении как афферентных, так и эфферентных артериол клубочков почек, имеет собственный значимый нефропротективный эффект, что определяет его более активное использование в широкой клинической практике.

Литература

1. Mancía G, Laurent S, Agabiti-Roset E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertension* 2009; 27: 2112–58.
2. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366–72.
3. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT Collaborative research group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
4. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-Deboff RM et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST), a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805–16.
5. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with valsartan – or amlodipine – based regimens: VALUE, a randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 366–72.
6. Dalhoff B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendrofluzide as required, in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
7. Hansson L, Hedner T, Lund-Jobansen P et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and β -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356: 359–65.
8. Robles NR. Calcium Antagonists and renal failure: new properties for new generations. *Med Hypotheses Res* 2006; 3: 709–25.
9. Borghi C. Lercanidipine in hypertension. *Vascular Health and Risk Management* 2005; 1 (3): 173–82.
10. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 334: 13–8.
11. Herbbe LG, Gaviraghi G, Tulenko T, Mason RP. Molecular interaction between lacidipine and biological membranes. *J Hypertens* 1993; Suppl. 11: S13–19.
12. Reams GP, Bauer JH. Acute and chronic effects of calcium antagonists on the essential hypertensive kidney. In: Epstein M. and Loutzenbiser R. (EDITORS), *Calcium Antagonists and the Kidney*. Philadelphia. Hanley & Belfus 1990: 247–56.
13. Kon V, Fogo A and Icbikawa I. Bradykinin causes selective efferent arteriolar dilation during angiotensin I converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 1993; 44: 545–50.
14. Icbikawa I. Will angiotensin II receptor antagonists be renoprotective in humans? *Kidney Int* 1996; 50: 684–92.
15. Sabbatini M, Leonardi A, Testa R et al. Effect of Calcium Antagonists on Glomerular Arterioles in Spontaneously Hypertensive Rats. *Hypertension* 2000; 35: 775–9.
16. Sugiura T, Imai E, Moriyama T et al. Calcium channel blockers inhibit proliferation and matrix production in rat mesangial cells: Possible mechanism of suppression of AP-1 and CREB activities. *Nephron* 2000; 85: 71–80.
17. Roth M, Keul R, Emmons LR et al. Manidipine regulates the transcription of cytokine genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 4071–5.
18. Hayashi M, Yamaji Y, Nakazato Y, Saruta T. The effects of calcium channel blockers on nuclear factor kappa B activation in the mesangial cells. *Hypertens Res* 2000; 23: 521–5.
19. Epstein M. Calcium antagonists and renal protection: emerging perspectives. *J Hypertens* 1998; 18 (Suppl. 4): S17–S25.
20. Carmine PK, Navar LG. Disparate effects of Ca channel blockers on afferent and efferent arteriolar responses to ANG II. *Am J Physiol* 1989; 256: F1015–F20.
21. Loutzenbiser R, Epstein M. Renal hemodynamic effects of calcium antagonists. In: Epstein M and Loutzenbiser R (EDITORS). *Calcium*

- Antagonists and the Kidney. Philadelphia. Hanley & Belfus 1990: 33–74.*
22. Fleming JT, Parekh N, Steinhausen M. Calcium antagonists preferentially dilate preglomerular vessels of hydronephrotic kidney. *Am J Physiol* 1987; 253: F1157–F63.
 23. Arima S, Ito S, Omata K et al. Diverse effects of calcium antagonists on glomerular hemodynamics. *Kidney Int* 1996; 55 (Suppl.): S132–S4.
 24. Hayashi K, Ozawa Y, Fujiwara K et al. Role of actions of calcium antagonists on efferent arterioles – with special references to glomerular hypertension. *Am J Nephrol* 2003; 23: 229–44.
 25. Dworkin LD, Tolbert E, Recht PA et al. Effects of amlodipine on glomerular filtration, growth, and injury in experimental hypertension. *Hypertension* 1996; 27: 245–50.
 26. Harris DC, Hammond WS, Burke TJ, Scriber RW. Verapamil protects against progression of experimental chronic renal disease. *Kidney Int* 1987; 31: 41–6.
 27. Dworkin LD, Feiner HD, Parker M, Tolbert E. Effects of nifedipine and enalapril on glomerular structure and function in uninephrectomized SHR. *Kidney Int* 1991; 9: 1112–7.
 28. Wenzel UO, Troschau G, Schoeppe W et al. Adverse effect of the calcium channel blocker nitrendipine on nephrosclerosis in rats with renovascular hypertension. *Hypertension* 1992; 20: 233–41.
 29. Bakris GL, Mangrum A, Copley JB et al. Effect of Calcium Channel or β -Blockade on the Progression of Diabetic Nephropathy in African Americans. *Hypertension* 1997; 29: 744–50.
 30. THE PROCOPA STUDY GROUP. Dissociation between blood pressure reduction and fall in proteinuria in primary renal disease: A randomized double-blind trial. *J Hypertension* 2002; 20: 729–37.
 31. Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L et al. Systolic Hypertension in Europe (SYST-EUR) Trial Investigators. Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 511–9.
 32. National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives. Randomized double-blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensives. *Hypertension* 1999; 34: 1129–33.
 33. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366–72.
 34. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
 35. Baba S and J-MIND Study Group. Nifedipine and enalapril equally reduce the progression of nephropathy in hypertensive Type 2 diabetics. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 54: 191–201.
 36. Marin R, Ruilope LM, Aljama P et al. A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. *J Hypertens* 2001; 19: 1871–6.
 37. Fogari R, Preti P, Zoppi A et al. Effects of amlodipine fosinopril combination on microalbuminuria in hypertensive Type 2 diabetic patients. *Am J Hypertens* 2002; 15: 1042–9.
 38. Shigibara T, Sato A, Hayashi K, Saruta T. Effect of combination therapy of angiotensin-converting enzyme inhibitor plus calcium channel blocker on urinary albumin excretion in hypertensive microalbuminuric patients with Type II diabetes. *Hypertens Res* 2000; 23: 219–26.
 39. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G et al. The REIN-2 Study Group. Blood pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): Multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 939–46.
 40. Yokoyama S and Kaburagi T. Clinical effects of intravenous nifedipine on renal function. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983; 5: 67–71.
 41. Wallia R, Greenberg A and Puschett JB. Renal hemodynamic and tubular transport effects of nitrendipine. *J Lab Clin Med* 1985; 105: 498–503.
 42. Ozawa Y, Hayashi K, Oka K et al. Divergent action of calcium antagonists on the efferent arteriole (abstract). *J Hypertens* 1998; 16 (Suppl. 2): S27.
 43. Hansen PB, Jensen BL, Andreassen D, Skøtt O. Differential expression of T- and L-type voltage-dependent calcium channels in renal resistance vessels. *Circ Res* 2001; 89: 630–38.
 44. Takakura S, Furuichi Y, Yamamoto T et al. Effects of nilvadipine on the development of neurological deficits in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Stroke* 1994; 25: 677–82.
 45. Sbudo C, Masuda Y, Sugita H et al. Effects of efonidipine, nicardipine and captopril on proteinuria in aged spontaneously hypertensive rats. *Arzneimittel-Forsch* 1996; 46: 852–4.
 46. Fujimaki M, Nagase M and Uchida S. Long-term effect of manidipine on renal function and structure in uninephrectomized spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997; 24: 506–12.
 47. Vestra MD, Pozza G, Vosca A et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin rate in hypertensive Type 2 diabetic with microalbuminuria: DIAL Study (Diabete, Ipertensione, Albuminuria, Lercanidipina). *Diab Nutr Metab* 2004; 17: 259–66.
 48. Hayashi K, Ozawa Y, Fujiwara K et al. Role of actions of calcium antagonists on efferent arterioles – with special references to glomerular hypertension. *Am J Nephrol* 2003; 23: 229–44.
 49. Robles NR, Ocon J, Gomez Campder3F et al. Lercanidipine in chronic renal failure patients: The ZAFRA Study. *Renal Failure* 2005; 27: 73–80.

— * —

Физические тренировки при вторичной профилактике метаболических нарушений у больных артериальной гипертензией молодого возраста

Н.П.Лямина¹, С.В.Лямина², Е.В.Котельникова¹, А.Н.Носенко¹, Т.П.Липчанская¹, В.Н.Сенчихин¹, Э.С.Карпова¹

¹ФГУ Саратовский НИИ кардиологии Минздравсоцразвития РФ;

²ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет Минздравсоцразвития РФ

Резюме. В проспективном открытом исследовании установлено, что длительные (не менее 6 мес) контролируемые систематические физические тренировки умеренной интенсивности у пациентов молодого возраста с гипертензивным анамнезом не более 5 лет, имеющих избыточную массу тела и метаболические нарушения (дислипидемию, инсулинорезистентность), способствуют снижению уровня, нормализации вариабельности систолического и диастолического АД, восстановлению его суточного профиля, а также нормализации липидного и глюкозоинсулинового обмена.

Ключевые слова: физические тренировки, молодой возраст, артериальная гипертензия, метаболические нарушения.

Physical exercises in secondary prevention of metabolic disorders in young patients with arterial hypertension

N.P.Lyamina¹, S.V.Lyamina², E.V.Kotelnikova¹, A.N.Nosenko¹, T.P.Lipchanskaya¹, V.N.Senchikhin¹, E.S.Karpova¹

¹Federal State Institution Saratov Research Institute of Cardiology Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation;

²State Higher Education Institution Moscow State Medical University of Medicine and Dentistry

Summary. Open prospective study showed that long-term (at least 6 months) controlled systemic moderate physical exercise performed in young patients with short-term hypertensive anamnesis (up to 5 yrs) with overweight and metabolic disorders (dyslipidemia, insulin resistance) promote decrease of systolic and diastolic blood pressure, normalization of systolic and diastolic blood pressure variability, restoration of blood pressure daily profily and promote normalization of lipid and glucose-insulin metabolism.

Key words: physical exercise, young age, arterial hypertension, metabolic disorders.

Сведения об авторах

Лямина Надежда Павловна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по науке ФГУ Саратовский НИИ кардиологии Минздравсоцразвития РФ. E-mail: yana@san

Лямина Светлана Владимировна – канд. мед. наук, асс. каф. факультетской терапии и профболезней ГОУ ВПО Московского государственного медико-стоматологического университета Минздравсоцразвития РФ. E-mail: svlvs@mail.ru

Котельникова Елена Владимировна – ст. науч. сотр. ФГУ Саратовский НИИ кардиологии Минздравсоцразвития РФ. Тел.: 8 (845) 276-15-16

Носенко Анна Николаевна – аспирант ФГУ Саратовский НИИ кардиологии Минздравсоцразвития РФ. Тел.: 8 (917) 210-51-80

Липчанская Татьяна Павловна – канд. мед. наук, науч. сотр. ФГУ Саратовский НИИ кардиологии Минздравсоцразвития РФ. E-mail: tatyanalp@yandex.ru

Сенчихин Валерий Николаевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГУ Саратовский НИИ кардиологии Минздравсоцразвития РФ. E-mail: valsen@inbox.ru

Карпова Элла Станиславовна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. ФГУ Саратовский НИИ кардиологии Минздравсоцразвития РФ. E-mail: ella.doc@rambler.ru

В настоящее время у лиц молодого возраста достаточно часто встречаются метаболические нарушения и повышенное артериальное давление (АД) [1–3]. По данным российских исследований, артериальная гипертензия (АГ) молодых наиболее распространена среди мужчин и колеблется от 6,7 до 21,2% в различных регионах, увеличиваясь с возрастом [2, 3]. Избыточную массу тела имеют

13,5–20% молодых пациентов, каждый 6-й молодой мужчина – повышенный уровень холестерина (ХС), а каждый пятый – пониженный уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), около 30% молодых пациентов с повышенным АД имеют избыточную массу тела, что значительно увеличивает риск развития и осложнений ССЗ [4].

Таблица 1. Клиническая характеристика обследуемых пациентов

Показатели	Контрольная группа (n=26)	Основная группа (n=23)
Средний возраст	32±5	33±5
Длительность АГ	3,5±0,5	3,6±0,5
САД, мм рт. ст.	153,7±9,1	151,1±7,2
ДАД, мм рт. ст.	93,9±5,8	95,6±3,8
ИМТ, кг/м ²	28,51±0,90	29,06±0,80
Глюкоза натощак (ммоль/л)	5,1±0,6	5,2±0,8
Глюкоза/инсулин натощак	0,33±0,01	0,34±0,02
ЛПНП, мг/дл	131,9±6,8	131,4±7,1
ЛПВП, мг/дл	31,4±2,1	32,4±2,3

Метаболические нарушения значительно ухудшают прогноз у больных АГ: атрибутивный риск смертности увеличивается при гиперхолестеринемии на 30%, при гипертриглицеридемии – на 27%, при ожирении – на 23% [5]. Поэтому раннее выявление и эффективная коррекция повышенного АД и метаболических нарушений обеспечивают своевременное проведение профилактических и лечебных мероприятий, улучшая прогноз жизни пациентов [6–8]. Согласно «Национальным рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению АГ 2008 г.» [9] немедикаментозные методы – обязательный компонент лечебных и профилактических программ при АГ и метаболических нарушениях, при этом, по данным ряда авторов, наиболее эффективны дозированные физические тренировки [10, 11].

Целью исследования стала оценка влияния длительных, контролируемых систематических физических тренировок (КСФТ) умеренной интенсивности на уровень АД и метаболические нарушения (дислипидемия, глюкозоинсулиновый обмен) у молодых мужчин с АД I стадии.

Материалы и методы

В проспективное открытое исследование были включены 49 мужчин в возрасте 18–45 лет (в среднем 31±5 лет) с АГ I стадии и метаболическими нарушениями (дислипидемия, инсулинорезистентность), с уровнем АД не выше 160/100 мм рт. ст. и гипертонивным анамнезом не более 5 лет.

В исследование не включали пациентов с сахарным диабетом (СД), ишемической болезнью сердца (ИБС), индексом массы тела (ИМТ) более 30 и сопутствующими заболеваниями опорно-двигательного аппарата.

После скрининга все пациенты были рандомизированы в 2 группы: основную (n=23) и контрольную (n=26), сравнимые по возрасту, длительности АГ, уровню АД, ИМТ, показателям углеводного и липидного обмена (табл. 1).

Всем пациентам согласно алгоритму врачебной тактики «Национальных рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению АГ 2008 г.» были рекомендованы динамическое наблюдение с мониторингом АД в течение 3–6 мес и немедикаментозная коррекция образа жизни (низкосолевая диета, комплексное изменение режима питания, отказ от вредных привычек, снижение массы тела, увеличение физических нагрузок), при этом пациентам основной группы были дополнительно рекомендованы КСФТ умеренной интенсивности.

КСФТ проводили в течение 6 мес в интервальном динамическом режиме на тредмиле (ATEMI BT-5400) 3–5 раз в неделю. Тренирующая нагрузка у больных основной группы рассчитывалась как 60% (умеренной интенсивности) от индивидуальной пороговой толерантности к физической нагрузке с учетом ЧСС-тренирующей, определенной в начале исследования по тредмил-тесту (MARQUETTE «General electric» США 2000 г.).

Курс тренировок проходил в специально оборудованном кабинете под контролем врача и состоял из подготовительного и основного периодов. Цель подготовительного периода заключалась в подготовке больных к усвоению нагрузок основного периода и обучении основным методам самоконтроля. Основной период состоял из 3 этапов: вводного (10–12 занятий по 30–40 мин), базового (25 занятий по 45–50 мин) и поддерживающего (занятия по 50–55 мин до окончания курса тренировок). Подготовительный период тренировок позволял плавно перейти к основному, исключая возможность перетренировки. Критериями усвоения нагрузок и перехода к следующему этапу служили повышение толерантности к дозированной физической нагрузке или позитивная реакция на первоначальную физическую нагрузку [меньший подъем АД, меньшее увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС), уменьшение величины «двойного произведения»].

Всем пациентам в начале исследования, а также через 3 и 6 мес были проведены общеклиническое, инструментальное, биохимическое, антропометрическое исследования с вычислением ИМТ [масса (кг)/рост (м²)].

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось автоматической амбулаторной системой мониторирования ТМ 2421/ТМ 2021 AND (Япония) в течение 24 ч. Измерения начинали в 9 ч утра с интервалами 30 мин днем и 60 мин ночью. По данным СМАД выполняли анализ усредненных, максимальных и минимальных значений систолического и диастолического АД (САД и ДАД) в целом за сутки, отдельно днем и ночью, суточный профиль и вариабельность АД. Программирование регистратора и расшифровку данных осуществляли с помощью прилагаемого компьютерного аналитического программного обеспечения.

Для оценки структурных и функциональных изменений в сердце было проведено доплерэхокардиографическое исследование на ультразвуковом сканере «Newlett Packard» (США) согласно рекомендациям американского эхокардиографического общества.

Таблица 2. Показатели СМАД у больных АГ I стадии в течение 6 мес

Показатели	Контрольная группа (n=26)			Основная группа (n=23)		
	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес
САДср, мм рт. ст.	153,7±9,1	147,1±7,5	146,9±7,3	151,1±7,2	136,2±6,1	132,7±5,0
САДд, мм рт. ст.	155,3±8,1	148,1±6,2	148,0±6,0	154,5±8,2	138,8±6,6	135,8±5,1
САДн, мм рт. ст.	152,1±10,1	146,1±8,8	145,9±8,7	147,7±6,1	133,7±5,2	129,6±4,9
ДАДср, мм рт. ст.	93,9±5,8	91,3±5,7	90,0±5,1	95,6±3,8	86,7±3,1	83,4±1,9
ДАДд, мм рт. ст.	94,4±6,2	92,2±6,1	91,5±5,8	96,2±5,3	87,1±3,3	83,1±3,2
ДАДн, мм рт. ст.	93,4±5,4	90,4±5,3	88,5±4,5	94,4±4,6	86,2±3,4	82,3±2,5

Липидный спектр крови – общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), ЛПВП, ЛПНП определяли на автоанализаторе FB-901 (Финляндия) с помощью набора реагентов «DDC» (Германия). Тест на толерантность к глюкозе выполняли с использованием 75 г глюкозы с забором крови натощак и через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы (по рекомендациям ВОЗ). Уровень глюкозы определяли на автоанализаторе FB-901 (Финляндия), с помощью набора реагентов «FS» (Германия). Инсулин определяли методом иммуноферментного анализа на анализаторе «Stat-fax» (США) с помощью ферментативных наборов ELISA (Германия) натощак и через 2 ч после приема больными 75 г глюкозы. Инсулинорезистентность оценивалась по индексу F.Scaro: глюкоза крови (ммоль/л)/инсулин (мкЕд/мл) (инсулинорезистентность диагностировалась при значении индекса менее 0,33).

Статистическую обработку производили с помощью программы Statistica 6.0. Средние значения исследуемых показателей представлены с их стандартными ошибками ($M \pm m$). Достоверность различий средних значений показателей в группах оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования

В течение 6 мес у пациентов 2 групп проводили постоянный мониторинг АД, ИМТ и каждые 3 мес – клинично-инструментальное и биохимическое обследования.

У пациентов основной группы на фоне прохождения курса КСФТ умеренной интенсивности и соблюдения рекомендаций по немедикаментозной коррекции образа жизни отмечалось снижение САД и ДАД (табл. 2).

Через 3 мес умеренных КСФТ у пациентов основной группы САДср снизилось на $14,9 \pm 1,1$ мм рт. ст., ДАДср – на $8,6 \pm 1,8$ мм рт. ст. Отмечалось также снижение САД и ДАД днем (на $15,7 \pm 1,6$ мм рт. ст. и $9,1 \pm 2,3$ мм рт. ст. соответственно) и ночью (на $14,0 \pm 0,9$ мм рт. ст. и $8,2 \pm 1,3$ мм рт. ст. соответственно). При продолжении курса умеренных КСФТ до 6 мес у пациентов основной группы отмечалось более выраженное снижение АД: САДср – на $18,4 \pm 0,9$, ДАДср – на $12,6 \pm 2,1$ мм рт. ст. относительно исходного уровня; САДд – на $18,7 \pm 0,6$, ДАДд – на $13,1 \pm 2,1$ мм рт. ст.; САДн – на $18,1 \pm 1,2$, ДАДн – на $12,1 \pm 2,1$ мм рт. ст.

В результате целевого уровня АД в основной группе через 3 мес достигли 45,6% пациентов, у 30,4% пациентов АД было ниже 150/90 мм рт. ст., но выше 140/90 мм рт. ст., и у 24,0% пациентов уровень АД не изменился, что потребовало назначения дополнительно медикаментозной гипотензивной терапии. При продолжении курса КСФТ умеренной интенсивности до 6 мес у пациентов основной группы целе-

вой уровень АД регистрировался уже у 59,9% пациентов, и только 4 пациента были переведены на медикаментозную терапию, поскольку уровень АД у них не изменился.

В контрольной группе у пациентов, соблюдавших только рекомендации по немедикаментозной коррекции образа жизни, снижение уровня САД и ДАД через 3 мес наблюдения было в среднем в 2–3 раза меньше, чем в основной: САДср снизилось на 4,3%, ДАДср – на 2,9%, в дневные и ночные часы САД уменьшилось на 4,6 и 4,0% соответственно, ДАД – на 2,3 и 3,6% соответственно. Через 6 мес у пациентов контрольной группы сохранилась невыраженная тенденция к снижению АД относительно исходного (см. табл. 2).

В результате в контрольной группе через 3 мес наблюдения целевой уровень АД был достигнут только у 26,9% пациентов (более 1/3). У 38,5% пациентов уровень АД не изменился, поэтому им была назначена медикаментозная терапия, у 34,6% отмечалась тенденция к снижению АД, но оно превышало 140/90 мм рт. ст. Дальнейшее соблюдение немедикаментозных мероприятий по коррекции образа жизни пациентами контрольной группы до 6 мес не привело к значительному снижению уровня АД (см. табл. 2). В итоге целевой уровень АД определялся у 30,0% пациентов, а более 2/3 пациентов через 6 мес уже получали медикаментозную терапию.

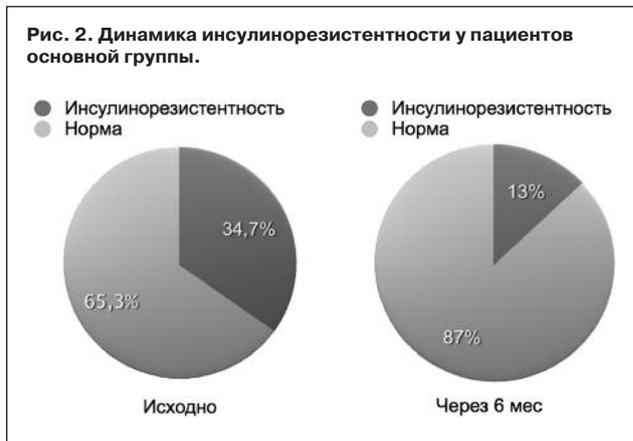
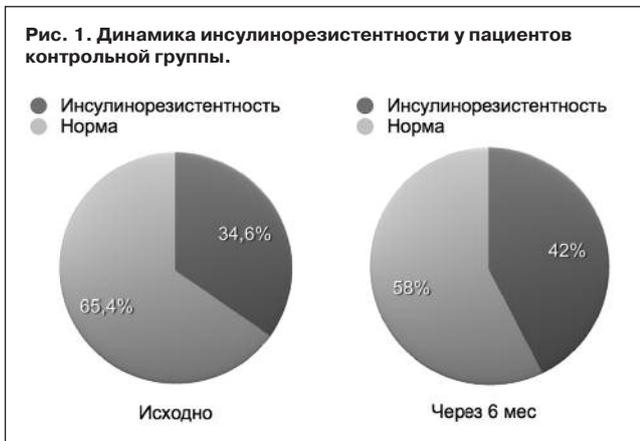
При анализе данных СМАД четко определялось, что при снижении АД отмечалась положительная динамика и по вариабельности АД, наиболее выраженная в основной группе. Через 3 мес более чем у половины (55,8%) пациентов основной группы отмечалась нормализация вариабельности АД, из них у 27,4% уменьшилась вариабельность САД и ДАД, у 17,6% нормализовалась вариабельность ДАД и у 10,8% только САД. При выполнении курса КСФТ умеренной интенсивности в течение 6 мес нормализация вариабельности САД и ДАД определялась уже у 69,5% пациентов.

В контрольной группе нормализация показателей вариабельности через 3 мес отмечалась только у четверти пациентов (24,3%), у остальных вариабельность САД и ДАД превышала норму, и через 6 мес значительных позитивных сдвигов по ее показателям не наблюдалось. В итоге у 69,3% пациентов контрольной группы вариабельность АД не изменилась.

Курс КСФТ умеренной интенсивности, проводимый на фоне немедикаментозных методов коррекции образа жизни, привел к позитивным изменениям не только уровня и вариабельности АД, но и к восстановлению суточного профиля АД. В начале исследования у большей половины пациентов основной группы определялось нарушение суточного рит-

Таблица 3. Показатели липидного спектра крови у больных молодого возраста с АГ I стадии

Показатели	Контрольная группа (n=26)			Основная группа (n=23)		
	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес
ОХН, мг/дл	215,6±2,3	210,5±1,4	209,2±1,0	216,4±2,6	206,1±2,0	199,1±2,1
ТГ, мг/дл	174,1±5,6	175,1±4,3	174,9±3,9	175,6±5,1	171,1±4,0	169,3±2,8
ЛПВП, мг/дл	31,4±2,1	31,4±2,0	31,1±2,3	32,4±2,3	35,1±3,4	36,7±4,6
ЛПНП, мг/дл	131,9±6,8	128,9±6,2	128,4±5,9	131,4±7,1	123,0±3,8	121,7±2,8



ма АД: у 26% пациентов – non-dipper, у 30,4% – over-dipper. Выполнение в течение 3 мес КСФТ умеренной интенсивности молодыми пациентами с АГ I стадии способствовало нормализации ритма АД у половины из них. В результате non-dipper определялся только у 3 больных, over-dipper – у 4 больных, а через 6 мес КСФТ умеренной интенсивности суточный профиль АД dipper определялся уже у 95,6 % пациентов и non-dipper – только у 1.

У пациентов контрольной группы в начале исследования нарушение суточного профиля АД определялось в 53,8% случаев: у 19,2% пациентов – non-dipper, у 34,6% – over-dipper, но ни через 3, ни через 6 мес значимых изменений в суточном профиле АД не наступило, лишь у одного пациента суточный профиль АД non-dipper перешел в dipper.

Таким образом, немедикаментозные мероприятия по коррекции образа жизни способствуют снижению АД у молодых пациентов с АГ I стадии, а длительные (более 6 мес) КСФТ умеренной интенсивности приводят к снижению уровня и восстановлению суточного профиля АД и нормализации вариабельности САД и ДАД. При анализе антропометрических данных в основной и контрольной группах все пациенты имели избыточную массу тела, $30 \text{ кг/м}^2 > \text{ИМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$, в контрольной группе в среднем ИМТ составил $28,51 \pm 0,90 \text{ кг/м}^2$, в основной – $29,06 \pm 0,80 \text{ кг/м}^2$.

На фоне выполнения курса КСФТ умеренной интенсивности у пациентов основной группы наблюдалась тенденция к снижению ИМТ, который через 3 мес составил $27,89 \pm 0,61 \text{ кг/м}^2$, что соответствовало снижению на 4,06% от исходного, а через 6 мес в среднем по группе ИМТ снизился на 6,30% и составил $26,72 \pm 0,32 \text{ кг/м}^2$. У пациентов контрольной группы ИМТ через 3 мес не изменился, а через 6 мес уменьшился только на $0,51 \pm 0,17 \text{ кг/м}^2$ и соответствовал $28,00 \pm 0,73 \text{ кг/м}^2$.

При анализе метаболических нарушений в начале исследования у 80,7% обследуемых регистрирова-

лась дислипидемия: у 10 (38,4%) пациентов контрольной группы и у 11 (42,3%) пациентов основной. У 69,3% всех пациентов определялась инсулинорезистентность: у 9 (34,6%) пациентов контрольной группы и у 8 (34,7%) пациентов основной.

Мониторинг показателей липидного спектра крови не выявил через 3 мес достоверных изменений у пациентов 2 групп (табл. 3). У пациентов основной группы через 3 мес отмечалась тенденция к снижению уровня ОХС на $10,3 \pm 0,6 \text{ мг/дл}$, ТГ – на $4,5 \pm 1,1 \text{ мг/дл}$, ЛПНП – на $8,4 \pm 3,3 \text{ мг/дл}$ и тенденция к увеличению ЛПВП на $2,7 \pm 1,1 \text{ мг/дл}$. В контрольной группе отмечалось незначительное снижение только уровня ОХС в среднем на $5,1 \pm 0,9 \text{ мг/дл}$ (см. табл. 3).

Более выраженные изменения показателей липидного спектра крови выявлялись уже через 6 мес у пациентов основной группы, выполнявших КСФТ, проводимые на фоне соблюдения рекомендаций по немедикаментозной коррекции образа жизни: уровень ОХС снизился на 8% ($17,3 \pm 0,5 \text{ мг/дл}$), ТГ – на $6,3 \pm 2,3 \text{ мг/дл}$, ЛПНП – на $9,7 \pm 4,3 \text{ мг/дл}$; уровень ЛПВП увеличился на $4,3 \pm 2,3 \text{ мг/дл}$ (см. табл. 3). У пациентов контрольной группы изменения показателей липидного спектра крови были менее выраженными: как через 3, так и через 6 мес наблюдения; имела лишь тенденция к снижению ОХС на $5,1 \pm 0,9 \text{ мг/дл}$ и на $6,4 \pm 1,3 \text{ мг/дл}$ соответственно (см. табл. 3).

При анализе показателей глюкозоинсулинового обмена через 3 мес изменений уровней глюкозы и инсулина натощак и после нагрузочного теста у обследуемых выявлено не было. Только через 6 мес появились позитивные изменения у пациентов основной группы. У пациентов контрольной группы, несмотря на соблюдение в течение 6 мес немедикаментозных мероприятий по коррекции образа жизни, в среднем отмечалось увеличение уровня инсулина; в результате дополнительно еще у 6 (23%) больных была выявлена инсулинорезистентность, которая в итоге определялась у 57,60% (рис. 1). У пациентов основ-

ной группы, прошедших курс КСФТ умеренной интенсивности в течение 6 мес, уровень инсулина снизился у 5 (21,7%) больных и в итоге через 6 мес инсулинорезистентность определялась только у 3 (13%) больных из 23, т.е. у большей половины больных основной группы глюкозоинсулиновый обмен нормализовался (рис. 2).

Следовательно, длительные (не менее 6 мес) КСФТ умеренной интенсивности, проводимые на фоне немедикаментозных мероприятий по коррекции образа жизни, способствуют позитивным изменениям в липидном спектре крови и глюкозоинсулиновом обмене у пациентов молодого возраста.

Обсуждение

В связи с ростом распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), особенно у молодых пациентов, проблема их коррекции (АГ, дислипидемия, ожирение) и профилактики острых и хронических форм сегодня особенно значима. Поэтому эффективная коррекция уже на начальных этапах развития патологического состояния с использованием доступных, безопасных, физиологически обоснованных методов может стать одной из основ первичной и вторичной профилактики и факторов риска ССЗ у молодых пациентов [7, 8]. Нередко у них определяется сочетание нескольких факторов риска, поэтому применение корректирующих эффективных профилактических и лечебных методов весьма перспективно [8].

В результате многочисленных экспериментальных и клинических исследований было показано многоплановое влияние длительных КСФТ на сердечно-сосудистую систему при АГ [10, 11]. Кроме того, в работах Д.М.Аронова было показано, что КСФТ умеренной интенсивности положительно влияют на гемодинамику и обладают антиатерогенным действием у пациентов с ИБС [12, 13].

Соблюдение пациентами молодого возраста с АГ I стадии, согласно «Национальным рекомендациям по диагностике, профилактике и лечению АГ», врачебных немедикаментозных рекомендаций по коррекции образа жизни (низкосолевого питания, изменение режима питания, отказ и ограничение вредных привычек, контроль за массой тела, увеличение физических нагрузок) способствовало незначительному снижению уровня САД и ДАД; через 3 мес только у 26,9% больных, а через 6 мес у 30,0%. Выполнение курса КСФТ умеренной интенсивности привело к снижению уровня и вариабельности САД и ДАД, в 2–3 раза больше, чем у пациентов, выполняющих только немедикаментозные рекомендации по коррекции образа жизни, и достижению целевого уровня АД у 59,9%, что объясняется дополнительным позитивным влиянием ФТ на патогенетические звенья АГ – нейрогуморальную регуляцию сосудистого тонуса и АД, снижение активности симпатической нервной системы [14].

Поскольку АГ находится в прямой зависимости от массы тела в любом возрасте [6], то снижение ИМТ немаловажно для молодых пациентов. В нашем исследовании было получено снижение ИМТ на фоне умеренных 6-месячных КСФТ на 6,3%, тогда как у пациентов, не выполнявших КСФТ умеренной интенсивности, ИМТ снизился только на 1,8%. В практиче-

ском отношении это важно, поскольку известно, что снижение массы тела на 1 кг приводит к снижению САД на 2,7 мм рт. ст., а ДАД – на 1,8 мм рт. ст. Этот дополнительный гипотензивный эффект связывают с уменьшением сердечного выброса, которое предположительно объясняют снижением симпатической активности.

Следовательно, снижение АД у больных АГ I стадии при выполнении КСФТ умеренной интенсивности может быть объяснено многокомпонентным влиянием.

Избыточная масса тела и абдоминальное ожирение почти всегда сопровождаются изменением липидного профиля плазмы крови, что выражается увеличением уровня свободных жирных кислот, триглицеридов, появлением в крови большого числа ЛПНП и снижением количества ЛПВП, что ведет к развитию инсулинорезистентности [5, 6].

Только 6-месячный курс систематических КСФТ умеренной интенсивности при соблюдении рекомендаций по немедикаментозной коррекции образа жизни привел к позитивным изменениям в липидном спектре крови у молодых пациентов с АГ I стадии, а 3-месячные КСФТ оказались безрезультатны, хотя имеются сведения, что уже после 4-недельной программы ФТ у пациентов с ИБС и повышенным АД обнаружили достоверные метаболические сдвиги, и в первую очередь со стороны липидного обмена [15].

Позитивные изменения в липидном спектре крови при длительных КСФТ умеренной интенсивности можно объяснить прежде всего запуском механизмов, вызывающих антиатерогенные изменения в липидтранспортной системе крови. Нагрузки, равные или ниже 60%, оказывают хорошее тренирующее влияние на ССС, способствуют снижению уровня атерогенных липидов в крови и активизации системы обратного транспорта ХС, в то время как нагрузки высокой интенсивности (более 70% от максимальной) провоцируют развитие атерогенных изменений в липидтранспортной системе крови даже у здоровых лиц, оказывая проатерогенный эффект [13].

При КСФТ умеренной интенсивности появлению позитивных изменений в липидтранспортной системе крови способствовало экономичное потребление кислорода тканями организма, позволяющее выполнять физическую работу без «кислородного долга», что обеспечивает аэробные условия для окисления липидов.

Сочетание АГ и инсулинорезистентности – крайне неблагоприятный фактор в отношении развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии, который лежит в основе формирования метаболического синдрома, который еще называют синдромом современного образа жизни. Только 6-месячный курс КСФТ умеренной интенсивности привел к позитивным изменениям глюкозоинсулинового обмена и у большей половины больных молодого возраста с АГ I-й степени, имеющих инсулинорезистентность, нормализовался глюкозоинсулиновый обмен, что можно объяснить улучшением чувствительности ткани к инсулину. Согласно данным D.Wasserman (1995 г.), R.Lehmann (1996 г.), КСФТ умеренной интенсивности и соблюдение мероприятий по немедикаментозной коррекции образа жизни уменьшают активность симпатической нервной системы, спо-

способствуют улучшению усвоения глюкозы, уменьшению потребности организма в инсулине в связи с повышением чувствительности к нему [16, 17].

Заключение

КСФТ умеренной интенсивности у молодых пациентов с АГ I стадии, проводимые на фоне соблюдения немедикаментозных мероприятий по коррекции образа жизни продолжительностью не менее 3 мес, способствуют снижению САД и ДАД. Длительные (не менее 6 мес) КСФТ умеренной интенсивности у пациентов молодого возраста с непродолжительным гипертензивным анамнезом, имеющим избыточную массу тела и метаболические нарушения, приводят к достоверному снижению уровня и нормализации вариабельности САД и ДАД, восстановлению суточного профиля АД, а также способствуют нормализации липидного и углеводного обмена.

Литература

1. Чазов Е.И., Чазова И.Е. Руководство по артериальной гипертензии. М.: Медиа Медика, 2005; с. 79–94.
2. Агеев Ф.Т., Фомин И.В., Мареев В.Ю. и др. Распространенность артериальной гипертензии в Европейской части Российской Федерации. Данные исследования ЭПОХА 2003 г. Кардиология. 2004; 11: 50–3.
3. Александров А.А., Розанов В.В. Предпосылки ранней первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Вестн. аритмологии. 2000; 6: 48–9.
4. Memorandum from a WHO/ISHM 1993. 5 report of the JNC 1993.

5. Шальнова С.А., Деев А.Д. Масса тела у мужчин и женщин (результаты обследования российской, национальной, представительной выборки населения). Кардиоваск. тер. и профилактика. 2008; 7 (6): 60–3.
6. Мычка В.В. Артериальная гипертензия и ожирение Cons. provisogim. 2002; 5: 18–21.
7. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний – реальный путь улучшения демографической ситуации в России. Кардиология. 2007; 1: 4–7.
8. Чазов Е.И. Пути снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Тер. арх. 2008; 8: 11–6.
9. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Национальный рекомендации. Кардиоваск. тер. и профилактика. 2008; 7 (6. Прил. 2).
10. Paul D, Thompson MD. Exercise in Treating Hypertension The physician and sportmedicine 2002; 30 (3): 1–5.
11. Janet P Wallace. Exercise in Hypertens. Sports Med 2003; 33 (6): 585–98.
12. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Погосова Г.В. и др. Реабилитация больных ишемической болезнью сердца на диспансерно-поликлиническом этапе. Кардиология. 2006; 2: 86–9.
13. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Перова Н.В., Бондаренко И.З. и др. Физические нагрузки и атеросклероз: динамические физические нагрузки высокой интенсивности как фактор, индуцирующий экзогенную дислипидемию. Кардиология. 2003; 3: 43–9.
14. Fagard RH. Exercise characteristics and blood pressure response to dynamic physical training. Med Sci Sport Exerc 2001 33 (6): 484–92.
15. Бородин Л.М. Эффективность физических тренировок во вторичной профилактике ишемической болезни сердца. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск. 2000; с. 54.
16. Wasserman D. Regulation of glucose fluxes during exercise in the postabsorptive state Ann Rev Physiol 1995; 57: 191–218.
17. Lebmann R, Spinaz GA. Role of physical activity in the therapy and prevention if type 2 diabetes mellitus. Ther Umsch 1996; 12: 925–33.



www.nc-i.ru

www.nc-i.ru

www.nc-i.ru

www.nc-i.ru

www.nc-i.ru

Российское научное медицинское общество терапевтов

2011

8 сентября 2011 года, Калуга

VI Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ

29-30 сентября 2011 года, Ростов-на-Дону

II Съезд терапевтов Юга России

Совместно с Европейской федерацией внутренней медицины (EFIM)

20-21 октября 2011 года, Пермь

I Съезд терапевтов Приволжского федерального округа

23-25 ноября 2011 года, Москва

VI Национальный конгресс терапевтов

Подробности на сайте www.nc-i.ru

Основные темы научной программы:

- Диагностика, профилактика и лечение патологии сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы, суставов и соединительной ткани, центральной и периферической нервной системы.
- Бактериальные и вирусные инфекции.
- Артериальные и венозные тромбозы.
- Создание и внедрение клинических рекомендаций и стандартов лечения терапевтических заболеваний.

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
 телефон: (495) 518-26-70
 электронная почта: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Дирекция выставки:

НП «Дирекция
 «Национального конгресса терапевтов»
 Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
 телефон: (495) 786-25-57
 электронная почта: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru



Реклама

Генеральные информационные партнеры:

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
ФАРМАТЕКА
 МЕДИЦИНСКИЙ
ВЕСТНИК

135 лет со дня рождения Дмитрия Николаевича Стратановича

Амлодипин в лечении хронической сердечной недостаточности

С.Н.Терещенко, И.В.Жиров
ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ, Москва

Резюме. Прогноз при хронической сердечной недостаточности (ХСН) остается неблагоприятным, что требует разработки новых способов лечения этого состояния. Данные последних лет свидетельствуют о том, что при ряде форм ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ) добавление к стандартной схеме терапии амлодипина ассоциировано с дополнительными клиническими преимуществами. Представлены результаты применения амлодипина у женщин с ХСН и сохраненной фракцией выброса ЛЖ.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, амлодипин, систолическая функция, левый желудочек, эстрогены.

Amlodipine in the treatment of chronic heart failure

S.N.Tereshchenko, I.V.Zhirov
Russian Cardiology Research-and-Production Complex, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow

Summary. The prognosis of chronic heart failure (CHF) remains poor, requiring new treatment options for this condition. Recent data suggest that the addition of amlodipine to the standard therapy regimen for a number of forms of CHF with preserved left ventricular (LV) systolic function is associated with additional clinical benefits. The results of using amlodipine in women with CHF and preserved LV ejection fraction are given.

Key words: chronic heart failure, amlodipine, systolic function, left ventricle, estrogens.

Сведения об авторах

Терещенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., руководитель отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ; зав. каф. скорой медицинской помощи Московского государственного медико-стоматологического университета Минздравсоцразвития РФ

Жиров Игорь Витальевич – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития РФ. E-mail: izhirov@mail.ru

Несмотря на несомненные успехи современной кардиологии, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается синдромом, ассоциированным с высокой заболеваемостью и смертностью. Прогноз больных с данной патологией сопоставим с прогнозом у лиц, страдающих злокачественными новообразованиями. В декабре 2008 г. на IX ежегодной конференции общества специалистов по сердечной недостаточности (СН) были представлены результаты 9-летнего наблюдения пациентов, включенных в крупнейшее эпидемиологическое исследование ЭПОХА-ХСН (Фомин И.В., 2008). Согласно полученным результатам, диагноз ХСН выставлен 7,28% всех граждан Российской Федерации, то есть 9,5 млн человек. При этом ХСН наиболее тяжелой степени, то есть III–IV функционального класса (ФК) страдают 2,1% населения (2,7 млн человек). Проблема ХСН в России имеет четкую гендерную составляющую – 72,5% всех пациентов с выставленным диагнозом ХСН составляют женщины, средний возраст которых – 69,6 года. Средний возраст мужчин – 63,7 года, всех пациентов с ХСН – 66,7 года.

По результатам клинических исследований, у пациентов с выраженной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) краткосрочное и долгосрочное назначение различных блокаторов кальциевых каналов (БКК) может повышать риск неблагоприятных клиниче-

ских исходов [1–4]. В результате в реальной клинической практике специалисты стараются избегать назначения БКК пациентам с ХСН даже при наличии сочетанной артериальной гипертензии (АГ) и стенокардии напряжения [5].

В контролируемых исследованиях получены данные о том, что дигидропиридиновый БКК амлодипин не только не ухудшает клинический статус пациентов с ХСН, но и способен уменьшать клиническую симптоматику и повышать толерантность к физической нагрузке [6, 7].

Использование данного препарата в схеме лечения ХСН обосновано именно у женщин.

В последние годы накоплены многочисленные свидетельства наличия гендерных различий, касающихся патогенеза ХСН и ответа на фармакотерапию.

Так, АГ является наиболее частой причиной развития ХСН у женщин, тогда как у мужчин 1-е место занимает коронарная болезнь сердца (КБС). Во Фрамингемском исследовании показано, что АГ ассоциирована с 2-кратным повышением риска развития ХСН у мужчин и 3-кратным – у женщин [8].

Известны сведения о том, что увеличение индекса массы тела у женщин более значимо для развития ХСН по сравнению с мужчинами [9]. У женщин ожирение в большей степени влияет на функцию ЛЖ и повышает метаболическую нагрузку, связанную с увеличением

Показатель	Амлодипин (n=30)	Контроль (n=30)
Возраст, лет	59,5±1,2	57,9±1,4
ИМТ, кг/м ²	32,5±2,6	32,2±5,4
Курение, %	16,7	20
ИБС, %	13,3	10
АГ, %	90	93,3
Сахарный диабет, %	40	33,3
Фибрилляция предсердий, %	6,7	10
ФК ХСН, %		
– II	66,7	70
– III	33,3	30

сердечного выброса и внутрисосудистого объема жидкости. В конечном итоге повышается давление наполнения ЛЖ и формируется его дисфункция [10].

Показано, что гендерные различия в наибольшей степени проявляются в типе дисфункции ЛЖ. У женщин гораздо чаще, чем у мужчин, развивается диастолическая дисфункция, а фракция выброса ЛЖ остается неизменной. Кроме того, необходимо также учитывать и более пожилой возраст женщин с манифестированной ХСН. Как известно, с увеличением возраста растет процент пациентов с сохранной систолической функцией ЛЖ [11].

Целью нашей работы стало изучение клинико-гемодинамической эффективности амлодипина у женщин, страдающих ХСН.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 60 женщин, страдающих ХСН неклапанной этиологии, находящихся в постменопаузе. Все пациентки до включения в исследование проходили плановое обследование у гинеколога.

Критерии включения в исследование:

- возраст до 75 лет;
- наличие ХСН II–III ФК по NYHA;
- согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование:

- наличие гемодинамической и клинически значимого клапанного порока сердца;
- наличие иной клинически значимой патологии, способной повлиять на результаты исследования;
- наличие противопоказаний к амлодипину.

Пациентки методом простой рандомизации разделялись на 2 группы. 1-я группа помимо стандартной терапии ХСН [ингибиторы АПФ (ИАПФ), β-адреноблокаторы (БАБ), диуретики в целевых дозах] получала амлодипин. 2-я группа получала только стандартную терапию в течение 6 мес. Титрование дозы амлодипина происходило каждые 2 нед по стандартной схеме. Средняя доза амлодипина составила 4 мг/сут. Клиническая характеристика пациентов по группам представлена в табл. 1.

В план обследования входили определение анамнеза, демографических характеристик, физикальное обследование, измерение АД, ЧСС, определение ФК ХСН.

Эхокардиографическое исследование проводили на аппарате АЛОКА-4000.

Определяли следующие параметры: конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ, конечный систолический размер (КСР) ЛЖ, фракция выброса (ФВ), толщина задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) в диастолу, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) в диастолу.

Оценку систолической функции ЛЖ (ФВ) производили по методу дисков (модифицированный метод Simpson). Если визуализация была затруднительна, то использовали оценку сократительной способности ЛЖ по данным одномерной ЭхоКГ. Наличие диастолической дисфункции ЛЖ определяли по как минимум одному из скорректированных по возрасту параметров митрального кровотока [отношение E/A, время изоволюмического расслабления (IVRT)].

Определение качества жизни проводили с помощью стандартизированной анкеты, имеющей структуру целочисленной мультиномиальной шкалы «Опросник Миннесотского Университета для больных сердечной недостаточностью» (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire). Выбор этого опросника обусловлен его высокой специфичностью для больных с недостаточностью кровообращения, а также высокой чувствительностью и воспроизводимостью.

Толерантность к физической нагрузке определяли с помощью 6-минутного теста ходьбы, проводимого по стандартной методике.

Исходно и через 6 мес терапии определяли содержание в крови эстрадиола, фолликулоstimулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов.

У 15 пациенток из каждой группы исходно и при окончании лечения определяли содержание в крови мозгового натрийуретического пептида (МНП). Для определения концентрации МНП в плазме использовали набор фирмы «BIOMEDICA» (Австрия). Забор крови для определения МНП проводили в вакуутайнеры с антикоагулянтом ЭДТА. Для предотвращения протеолиза центрифугирование крови с целью получения плазмы проводили сразу или после транспортировки на льду при 3000 оборотах в течение 15 мин при +5°C, к полученной плазме добавляли препарат «Гордокс» из расчета 50 мкл на 1 мл плазмы.

Статистический анализ проводили с использованием статистического пакета программ «SPSS 11.5». Количественные непрерывные показатели проверяли на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова–Смирнова, а также по величине асимметрии и эксцесса кривой Гаусса. Если данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка средней. Качественные, дискретные количественные и количественные непрерывные при ненормальном распределении величины оценивали методами непараметрической статистики: критерии Манна–Уитни, χ^2 , рангового критерия Вилкоксона. Из методов параметрической статистики применяли критерий t Стьюдента для оценки количественных непрерывных величин при нормальном распределении. Значение p считали достоверным при $\alpha < 0,05$. Для оценки корреляционной взаимосвязи применяли метод Спирмена.

Результаты

По основным клинико-демографическим характеристикам группы были сопоставимы между собой (см. табл. 1). Обращали на себя внимание высокая частота избыточной массы тела, довольно высокое распространение курения. В качестве этиологических причин ХСН ведущее место занимала АГ, доля ИБС была незначительной. Почти у каждой третьей пациентки был выявлен сахарный диабет, частота фиб-

Таблица 2. Изменения основных параметров гемодинамики у пациенток в зависимости от назначенной терапии

Показатель	Амлодипин (n=30)	Контроль (n=30)
Систолическое АД, мм рт. ст.		
– исходно	147±32	149±37
– через 6 мес лечения	121±13	124±8
Диастолическое АД, мм рт. ст.		
– исходно	87±12	84±15
– через 6 мес лечения	78±6	80±5
ЧСС, уд/мин		
– исходно	84±6	88±4
– через 6 мес лечения	68±8	66±10

риляции предсердий была невысокой. В обеих группах наиболее часто определяли II ФК ХСН.

Полный курс лечения (6 мес) закончили все пациентки. Средняя доза амлодипина составила 5,4 мг. Отмены исследуемого препарата в связи с развитием нежелательных явлений не было. За время наблюдения в группе амлодипина был зарегистрирован 1 случай развития инфаркта миокарда (ИМ) и 1 случай нестабильной стенокардии, в группе контроля – 1 случай коронарной смерти и 2 случая нестабильной стенокардии.

Средний ФК ХСН в обеих группах исходно составлял 2,3. На фоне назначенного лечения произошло изменение данного показателя в обеих группах: до 1,6 в группе амлодипина ($p=0,033$) и до 1,8 в группе контроля ($p=0,047$).

В табл. 2 представлены изменения основных параметров гемодинамики у пациенток в зависимости от назначенной терапии.

Дополнительное назначение амлодипина по сравнению с контролем не приводило к достоверно более низкому уровню систолического и диастолического АД. В группе амлодипина временной отмены препарата вследствие развития гипотонии не было.

Средняя дистанция 6-минутного теста ходьбы исходно составила 330±23 м в группе амлодипина и 345±34 м в группе контроля. Через 6 мес терапии в обеих группах выявлено достоверное улучшение данного показателя: 486±21 м в группе амлодипина и 437±33 м в группе контроля. Наблюдалась тенденция к более высокой дистанции теста в группе амлодипина ($p=0,052$).

В табл. 3 представлены результаты ЭхоКГ пациенток.

Очевидно, что в изучаемой выборке подавляющее количество пациенток имели диастолическую дисфункцию ЛЖ. Показатели систолической функции были нормальными практически у всех больных. Терапия ХСН во всех группах привела к недостоверному уменьшению толщины стенок и размеров ЛЖ. На фоне добавления амлодипина происходило достоверное уменьшение признаков диастолической дисфункции на ЭхоКГ.

Исходный балл качества жизни по Миннесотскому опроснику составил в группе амлодипина 52,9±2,5, в контроле – 52,6±3,4. После 6 мес терапии получено достоверное улучшение качества жизни в группе амлодипина по сравнению с группой стандартной терапии (44,2±3,4 и 49,7±1,7 соответственно, $p=0,042$). Такие различия связаны с изменением толерантности к физической нагрузке, объективно выявляемые в тесте 6-минутной ходьбы.

НОРВАСК®

ОСНОВА ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И СТЕНОКАРДИИ



НОРВАСК® – торговая марка амлодипина бесилата, представляет собой производное дигидропиридина и является блокатором кальциевых каналов. Действие: НОРВАСК® хорошо всасывается и его содержание в крови достигает максимального уровня через 6-12 часов после приема внутрь. Период полувыведения из плазмы составляет около 35-50 часов. НОРВАСК® – биотрансформируется в печени с образованием неактивных метаболитов. Показания: НОРВАСК® показан для лечения гипертензии и ишемии миокарда, вызванной как органической нереходимостью (стабильная стенокардия), так и спазмами коронарных артерий (стенокардия Принцметала или вариантная стенокардия). Противопоказания: НОРВАСК® противопоказан больным, у которых выявлена аллергия к дигидропиридинам. Предостережения: безопасность применения препарата в период беременности и кормления грудью не установлена. Применение для лечения лиц пожилого возраста: обычная доза. Применение препарата при почечной недостаточности: обычная доза. Применение для лечения больных с нарушенной функцией печени: период полувыведения препарата увеличивается у больных с нарушением функции печени, поэтому при лечении таких больных следует проявлять особую осторожность. Неблагоприятные реакции: наиболее часто отмечаемыми побочными эффектами были головные боли, отеки, усталость, сонливость, тошнота, боли в животе, приливы, сердцебиение и головокружение. Значительных изменений лабораторных показателей при применении НОРВАСК® не отмечалось. Дозировка и прием: при гипертензии и стенокардии обычная начальная доза составляет 5 мг препарата НОРВАСК® один раз в сутки, которая может быть увеличена до максимальной дозы 10 мг. Одобрено фармакологическим комитетом Минздрава России 15.03.2004. РУС/НОР/1-06.06.03.2003. IPD 183.19.02.2003

1. J.D. Neaton, Grimm RH Jr, Prinsas RJ, et al, for the treatment of Mid Hypertension Study research Group. Treatment of Mid Hypertension Study: final result. JAMA 1993; 270: 715-724
2. Dahlöf B, Sever P, Poulter N et al. Lancet 2005; 366: 985-906
3. Julius S, et al. THE Lancet vol 363 June 19, 2004 2022-2031
4. Nissen SE et al, JAMA November 10, 2004. №18 2217-2226.
5. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research group, JAMA 2002; 288:2981-2997
6. IMS data, 1Q2006

Для получения полной информации о назначении обращайтесь, пожалуйста, в Московское представительство «Пфайзер Интернэшнл ЭлЭлСи»



Московское представительство «Пфайзер Интернэшнл ЭлЭлСи»: 109147, Москва, Таганская ул., 21, тел.: (495) 258-55-35, факс: (495) 258-55-38 НОРВАСК® – зарегистрированная торговая марка Pfizer Inc, Нью-Йорк, США

Таблица 3. Результаты ЭхоКГ пациенток

Показатель	Амлодипин (n=30)	Контроль (n=30)
ФВ ЛЖ, %		
– исходно	48,4±3,8	49,2±4,8
– через 6 мес лечения	52,4±4,0	51,0±5,6
ЗСЛЖ, см		
– исходно	1,2±0,2	1,3±0,3
– через 6 мес лечения	1,1±0,2	1,1±0,3
МЖП, см		
– исходно	1,3±0,4	1,3±0,2
– через 6 мес лечения	1,0±0,4	1,1±0,2
КСР, см		
– исходно	3,5±0,3	3,4±0,2
– через 6 мес лечения	3,3±0,4	3,2±0,4
КДР, см		
– исходно	4,9±0,3	4,8±0,4
– через 6 мес лечения	4,6±0,5	4,6±0,6
Нарушение соотношения Е/А, %		
– исходно	83,3	86,6
– через 6 мес лечения	66,6*	76,6
* <i>p</i> <0,05.		

В рамках исследования уровень МНП на практически здоровых людях (n=10) в среднем составил 106,4±25,3 фпмоль/мл. Исходное содержание данного показателя в группе амлодипина было 301,2±32,6 фпмоль/л, в группе контроля – 317,4±29,4 фпмоль/л. Терапия в течение 6 мес приводила к уменьшению данного показателя в основной и контрольной группах (239,1±21,8 и 275±22,1 фпмоль/л соответственно, *p*<0,01 для всех групп). При этом выявлена тенденция к более значимому уменьшению данного показателя в группе амлодипина (*p*=0,059).

Показано, что концентрация женских половых гормонов не изменялась в процессе лечения. Не было выявлено какой-либо взаимосвязи между уровнями ЛГ и/или ФСГ и эффективностью терапии. При изучении концентрации эстрогена были получены следующие данные. Средняя концентрация эстрадиола составляла исходно 42,6±2,3 пмоль/л в группе амлодипина и 44,8±3,8 пмоль/л в контроле, на фоне лечения изменения данного показателя не выявлено (44,3±5,6 и 47,2±4,0 пмоль/л соответственно). Проведенный статистический анализ выявил наличие прямой достоверной корреляционной связи средней степени выраженности между уровнем эстрогена в крови и дистанцией теста 6-минутной ходьбы (*r*=0,432, *p*<0,05).

Многофакторный регрессионный анализ эффективности БКК амлодипина в терапии женщин с ХСН

Для определения факторов, влияющих на эффективность применения БКК амлодипина у женщин с ХСН, нами проведен пошаговый регрессионный анализ.

В понятие «эффективность» в рамках настоящего регрессионного анализа входили следующие показатели в период наблюдения:

- 1) отсутствие конечных точек;
- 2) отсутствие побочных эффектов;
- 3) отсутствие увеличения ФК ХСН;
- 4) отсутствие снижения показателей теста ходьбы;
- 5) отсутствие снижения ФВ;
- 6) отсутствие снижения качества жизни.

Таблица 4. Влияние клинико-демографических характеристик пациенток на эффективность терапии амлодипином в изучаемой выборке

Независимые переменные (x)	b	1-P, %
Неишемический генез ХСН	-0,327	47,8
АГ	-0,277	57,1
ИМ	0,531	96,9
Снижение концентрации эстрадиола	0,798	94,2
Возраст (старше 70 лет)	0,911	70,9

Полученные результаты можно интерпретировать следующим образом. Значение 1-P показывает общее количество пациенток с данной переменной, у которых не удалось достичь эффективности по указанным выше параметрам. Следовательно, мы можем сделать вывод о том, что у пациенток, перенесших ИМ, и у женщин с исходно низким содержанием эстрадиола добавление амлодипина к схеме терапии не сопряжено с появлением дополнительных клинических преимуществ. И, наоборот, при неишемическом генезе ХСН, наличии АГ использование этого средства ассоциировано с улучшением клинической симптоматики ХСН. Достаточно противоречивые результаты, показанные у пожилых женщин, скорее всего связаны именно с гипоестрогеновым статусом.

На основании коэффициентов бинарной логистической регрессии (b) рассчитывалась вероятность достижения эффективности по препаратам в зависимости от сочетания независимых переменных.

Полученные данные в отношении вероятности клинического улучшения на фоне применения антагониста кальция амлодипина подтверждают наши выводы, полученные при изучении коэффициента регрессии. Наименьшая дополнительная эффективность амлодипина показана у женщин с ишемической ХСН, а также у пациенток более пожилого возраста (степень успешности лечения соответственно 7,1 и 13,9%). В остальных подгруппах отмечено, что добавление амлодипина сопряжено с улучшением как минимум одного из параметров, вошедших в понятие «эффективность».

Таким образом, учитывая тот факт, что нами определена клинически значимая связь между содержанием эстрадиола в крови и степенью улучшения качества жизни, можно сделать заключение о том, что добавление амлодипина в схему фармакотерапии ХСН у женщин в наибольшей степени эффективно при неишемическом генезе ХСН и при отсутствии выраженного гипоестрогенового состояния.

Обсуждение полученных результатов

В исследовании ЭПОХА получены очень интересные данные, свидетельствующие об особенностях функции ЛЖ при ХСН. Показано, что большинство случаев ХСН развивается при сохраненной функции ЛЖ. Так, фракция выброса ЛЖ>60% была выявлена у 78% всех пациенток с ХСН, а при изучении больных с III–IV ФК ХСН такой показатель был характерен для 71% больных (Фомин, 2008).

Таким образом, ХСН при сохраненной ФВ ЛЖ представляет собой значимую проблему для российского здравоохранения, особенно актуальную для женщин.

Почему данный тип ХСН актуален именно для женщин? Накоплено большое количество эксперимен-

тальных и клинических подтверждений гендерных различий в адаптации сердечно-сосудистой системы на стресс и повреждения. У животных выявлено, что у самцов наблюдается меньший контрактильный резерв в ответ на схожие уровни механического стресса и степень гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) [12]. Известно также, что у спонтанно гипертензивных крыс ГЛЖ в большей степени снижает функциональные характеристики сердца именно у самок [13].

Для женщин характерна нормальная или даже несколько повышенная ФВ в ответ на аортальный стеноз или АГ [14, 15]. При изучении взаимоотношений объем–давление в ЛЖ у пациентов, направленных на катетеризацию сердца, показано, что при стратификации в зависимости от конечно-диастолического давления в ЛЖ, у женщин конечно-диастолический объем достоверно ниже, чем у мужчин [16].

По результатам многочисленных работ показано, что гендерные различия в наибольшей степени проявляются в типе дисфункции ЛЖ. У женщин гораздо чаще, чем у мужчин развивается диастолическая дисфункция, а фракция выброса ЛЖ остается неизменной.

Кроме того, необходимо также учитывать и более пожилой возраст женщин с манифестированной ХСН. Как известно, с увеличением возраста растет процент пациентов с сохранной систолической функцией ЛЖ. Таким образом, превалирование диастолической дисфункции ЛЖ у женщин связано с особенностью реакции женского сердца на повреждающие факторы и с гендерными особенностями распространения ХСН в зависимости от возраста.

Крайне важно еще раз подчеркнуть, что различия в ответе кардиомиоцитов на повреждающие факторы играют определяющую роль в процессе возникновения ХСН. Это в полной мере относится к ремоделированию ЛЖ. ГЛЖ у женщин обычно развивается по концентрическому типу, тогда как для мужчин характерен ее эксцентрический тип [17].

Все это убедительно подтверждается наличием сохраненной ФВ ЛЖ у пациенток с ХСН. Особенности ремоделирования ЛЖ показывают, что для женщин ведущим является формирование эксцентрической гипертрофии без дилатации камер сердца или концентрической гипертрофии ЛЖ. Таким образом, согласно закону Франка–Старлинга, сократительная способность миокарда практически не нарушена.

Краткосрочное назначение недигидропиридиновых БКК пациентам с систолической дисфункцией ЛЖ способно вызвать ухудшение клинического состояния [18–21], а длительное использование этих средств приводит к повышению риска декомпенсации ХСН, развития ИМ и смерти [1, 3, 4, 22].

И напротив, накоплены данные о том, что дигидропиридиновый БКК амлодипин способен стать одним из базовых препаратов в лечении определенных групп пациентов с ХСН.

В настоящее время не существует сомнений в гендерных различиях ответа на фармакотерапию ХСН. Известно, что эффективность ИАПФ у женщин ниже чем у мужчин, в меньшей степени это можно сказать и о БАБ. В отношении амлодипина также имеются значимые половые отличия.

В 1996 г. в Amlodipine Cardiovascular Community Trial (ACCT) были получены первые данные о том, что эффективность данного препарата у женщин досто-

верно выше [23]. Еще более впечатляющие результаты выявлены в исследовании PRAISE [24]. В этот проект были включены 1153 пациента (средний возраст 64,7 года) с тяжелой СН (ФВ менее 21%). Пациенты были рандомизированы на группы плацебо (582 пациента) и амлодипина (571 пациент). Срок лечения составлял 6–33 мес, доза препарата – 5–10 мг/сут. Первичной конечной точкой исследования являлась смерть по любой причине и госпитализация в связи с серьезным сердечно-сосудистым событием. Она наступила у 42% в группе плацебо и 39% в группе амлодипина ($p=0,31$). Смерть по любой причине произошла у 38% больных в группе плацебо и 33% в группе амлодипина ($p=0,07$). Среди пациентов с ишемической этиологией СН различий между группами не выявлено. Напротив, у лиц с неишемическими причинами СН амлодипин уменьшал комбинированный риск фатальных и нефатальных событий на 31% ($p=0,04$) и риск смерти на 46% ($p<0,001$). При анализе в подгруппах были получены следующие данные: терапия амлодипином достоверно снижала риск смертности по любой причине у женщин на 38% (95% доверительный интервал – 0,40–0,96). У мужчин снижение смертности на 8% не являлось статистически достоверным [25]. Эти результаты могли быть вызваны именно тем, что у женщин чаще выявляли неишемическую причину СН. Таким образом, представляется клинически и прогностически выгодным применение амлодипина у женщин с СН неишемической этиологии.

Преимущественно неишемическая этиология ХСН в нашей работе сопровождалась очень высокой частотой диастолической дисфункции ЛЖ при сохраненной систолической функции. Терапия амлодипином в течение 6 мес вела к достоверно более выраженному улучшению функции диастолы. Это сопровождалось тенденцией к улучшению клинической симптоматики ХСН, достоверному повышению толерантности к физической нагрузке и улучшению качества жизни пациенток.

Доказательства снижения механического стресса на стенки левых отделов сердца выявлены при определении динамики уровня мозгового натрийуретического пептида с тенденцией к более благоприятному эффекту в группе амлодипина.

Считаем необходимым подчеркнуть результаты, полученные при анализе содержания женских половых гормонов. Нами выявлено, что исходный более высокий уровень эстрадиола коррелировал с улучшением толерантности к физической нагрузке. Это может объяснить факт более благоприятного действия амлодипина на течение ХСН у женщин.

Таким образом, добавление амлодипина в стандартную схему фармакотерапии ХСН у женщин не только не ухудшает течение данного заболевания, но и позволяет достичь дополнительных клинических преимуществ.

Следует отметить, что в последнем пересмотре Национальных рекомендаций по ХСН четко показано место амлодипина в лечении ХСН: «...использование БМКК (обязательно в комплексе с ИАПФ, БАБ, диуретиками, антагонистами альдостерона) может быть показано при ХСН, преимущественно вызванной диастолическими расстройствами (уровень доказанности С). Короткодействующие дигидропиридины больным с ХСН противопоказаны. Из группы дли-

тельнодействующих дигидропиридинов амлодипин (исследование PRAISE I и II) ... доказали способность не ухудшать прогноз больных ХСН. При этом в некоторых случаях применение этих препаратов может улучшать клинику и уменьшать выраженность симптомов декомпенсации.

Возможными показаниями к использованию амлодипина ... в лечении ХСН (на фоне основных средств лечения) являются:

- наличие упорной стенокардии;
- наличие сопутствующей стойкой гипертонии;
- высокая легочная гипертензия;
- выраженная клапанная регургитация.

Применение дигидропиридиновых кальциевых антагонистов позволяет уменьшать степень клапанной регургитации (митральной и аортальной). Причем эффект дигидропиридинов сохраняется и при органической, и при относительной митральной недостаточности».

Проведение дальнейших работ, посвященных этой тематике, позволит более точно ответить на вопрос о месте амлодипина в лечении ХСН у женщин.

Литература

1. Elkayam U, Amin J, Mebra A et al. A prospective, randomized, double-blind, crossover study to compare the efficacy and safety of chronic nifedipine therapy with that of isosorbide dinitrate and their combination in the treatment of chronic congestive heart failure. *Circulation* 1990; 82: 1954–61.
2. Barjon JN, Rouleau J-L, Bichet D et al. Chronic renal and neurohumoral effects of the calcium entry blocker nisoldipine in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 622–30.
3. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D. Adverse Experience Committee, Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. *Circulation* 1991; 83: 52–60.
4. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319: 385–92.
5. Packer M, Kessler PD, Lee WH. Calcium-channel blockade in the management of severe chronic congestive heart failure: a bridge too far. *Circulation* 1987; 75 (Suppl. V): V56–64.
6. Packer M, Nicod P, Khandberia BR et al. Randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled evaluation of amlodipine in patients with mild-to-moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17 (Suppl. A): 274A.
7. Smith WB, DeAbate AC, Gollub SB et al. Beneficial long-term hemodynamic and clinical effects of amlodipine in chronic heart failure: results of a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Circulation* 1994; 90 (Suppl.): I–603.

8. Levy D, Larson M, Vasan R et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557–662.
9. Chen YT, Vaccarino V, Williams CS et al. Risk factors for heart failure in the elderly: a prospective community based study. *Am J Med* 1999; 106: 605–9.
10. Hoffman R, Psaty BM, Kronmal RA. Modifiable risk factors for incidence of heart failure in the Coronary Artery Surgery Study. *Arch Intern Med* 1994; 154: 417–24.
11. Jessup M, Pina I. Is it important to examine gender differences in the epidemiology and outcome of severe heart failure? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1247–52.
12. Weinberg E, Thienelt C, Katz S et al. Gender differences in molecular remodeling in pressure overload hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 264–73.
13. Pfeffer J, Pfeffer M, Fletcher P et al. Favorable effects of therapy on cardiac performance in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol* 1982; 242: H776–84.
14. Carroll J, Carroll E, Feldman T et al. Sex-associated differences in left ventricular function in aortic stenosis of the elderly. *Circulation* 1992; 86: 1099–107.
15. Aurigemma G, Gaasch W. Gender differences in older patients with pressure-overload hypertrophy of the left ventricle. *Cardiology* 1995; 86: 310–7.
16. Mendez L, Davidoff R, Cupples L et al. Congestive heart failure in patients with coronary artery disease: the gender paradox. *Am Heart J* 1997; 134: 207–12.
17. Krumboltz H, Larson M, Levy D. Sex differences in cardiac adaptation to isolated systolic hypertension. *Am J Cardiol* 1993; 72: 310–3.
18. Packer M, Lee WH, Medina N et al. Prognostic importance of the immediate hemodynamic response to nifedipine in patients with severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 1303–11.
19. Witcbitz S, Haiat R, Tarrade T et al. Accidents cardio-vasculaires au cours des traitements par le verapamil: a propos de 6 observations. *Nouv Press Med* 1975; 4: 337–8.
20. Elkayam U, Weber L, McKay C et al. Spectrum of acute hemodynamic effects of nifedipine in severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985; 56: 560–6.
21. Packer M, Lee WH, Medina N, Yushak M. Comparative negative inotropic effects of nifedipine and diltiazem in patients with severe left ventricular dysfunction. *Circulation* 1985; 72 (Suppl. III): III–275.
22. Ferlinz J, Gallo CT. Responses of patients in heart failure to long-term oral verapamil administration. *Circulation* 1984; 70 (Suppl. II): II–305.
23. Klomer R, Sowers J, DiBona G et al. Sex- and age-related antihypertensive effects of amlodipine. *Am J Cardiol* 1996; 77: 713–22.
24. Packer M, O'Connor C, Ghali J et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 1107–14.
25. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Доступно на http://medic.ossn.ru/upload/ossn_pdf/Recomend/Guidelines%20SSHF%20rev.3.01%202010.pdf

— * —

Руководство по профилактике ишемической болезни сердца

Guidelines for the prevention of coronary heart disease

Хотим представить Вашему вниманию руководство по профилактике ишемической болезни сердца (ИБС, коронарной болезни сердца) карманного формата, подготовленное Международной рабочей группой по профилактике ИБС совместно с Международным обществом по изучению атеросклероза. Среди редакционной комиссии данного руководства хочется особо выделить профессора Герда Ассманна, который известен тем, что впервые в Европе (точнее в Германии) провел продолжительное Мюнстерское исследование по выявлению факторов, позволяющих с высокой вероятностью предсказывать глобальный 10-летний риск ИБС.

Метод расчета глобального 10-летнего риска ИБС основан на анализе 462 коронарных событий, имевших место среди 18 460 мужчин и 49 событий среди 8518 женщин при наблюдении за ними в течение 11,7 года. Результаты этих наблюдений в последующем легли в основу оригинальной модели оценки риска развития ИБС, которая встала в один ряд с такими популярными моделями, как Фрамингемская шкала (разработана на основе

Фрамингемского исследования в США для оценки 10-летнего риска развития ИБС) и шкала SCORE (разработана на основе Европейских исследований для оценки 10-летнего риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний). По начальным буквам исследования Г.Ассманна его модель получила название PROCAM.

PROCAM выгодно отличается от других оценочных шкал тем, что, кроме параметров, используемых во Фрамингемской и SCORE шкалах, учитывает и ряд других важных факторов, например уровень триглицеридов, холестерина (ХС), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), глюкозы и т.д. При этом каждому параметру придается оценка в зависимости от выраженности показателя. Так, уровень общего ХС ранжируется в пределах от 0 до 21 балла, величина ХС ЛПВП – от 0 до 11 баллов.

Модель риска PROCAM прошла широкую апробацию среди населения, получила высокую оценку и признана адекватной контингенту северных стран Западной Европы. Для применения методики PROCAM в других странах установлены поправочные



коэффициенты, в том числе для городов России. Иначе говоря, метод стал универсальным.

Руководство содержит четыре раздела.

Раздел 1 включает практические советы по оценке коронарного риска. *Раздел 2* обобщает методы лечения различных коронарных факторов риска. В *разделе 3* представлены рекомендации по забору крови, ссылки на полезные интернет-ресурсы, литературные источники для читателей, желающих ознакомиться с некоторыми темами более подробно, а также сведения о широко применяемых альтернативных методах расчета сердечно-сосудистого риска. В *разделе 4* содержатся библиография и расширенный алфавитный указатель, позволяющий читателю быстро находить нужную информацию.

Авторы руководства начинают с рассмотрения основных факторов риска ИБС, а далее акцентируют внимание на новых биохимических маркерах (липопротеин А, гомоцистеин, D-димер, натрийуретический пептид и др.), а после этого переходят к вопросам профилактики и лечения ИБС. При этом обращается значительное внимание на те разделы диагностики и терапии, которые, как правило, либо замалчиваются, либо преподносятся достаточно скромно. Например, специально обсуждаются вопросы гиперкоагуляции, уровня липидов и болезней почек, ги-

пертония у женщин, фармакологическое лечение пожилых пациентов, женщин постклимактерического возраста, профилактика ИБС у детей. Авторы скрупулезно детализируют методические вопросы по грамотному забору и хранению образцов крови для исследования.

Следует отметить еще одно достоинство руководства – краткий, четкий стиль изложения. К руководству также прилагается диск, использование которого позволяет быстро и легко рассчитать 10-летний риск развития ИБС и мозгового инсульта даже для врача, загруженного работой.

Думаем, что предлагаемая книга понравится и будет полезна нашим врачам. В ней много советов и новой информации, способных улучшить качество медицинской профилактической помощи населению.

Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР)

Аронов Д.М., президент РосОКР

Бубнова М.Г., вице-президент РосОКР

Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention (RusSCR)

D.M.Aronov, President, RusSCR

M.G.Bubnova, Vice-President, RusSCR

Ранняя диагностика атеросклероза у больных ревматоидным артритом

Н.М.Никитина¹, А.П.Ребров¹, Е.В.Волошинова¹, О.В.Карпова², Т.В.Мартынова²

¹ГОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского Минздравсоцразвития РФ;

²ГУЗ Саратовская областная клиническая больница с патологоанатомическим центром, Саратов

Резюме. Основной причиной смерти у больных ревматоидным артритом (РА) является кардиоваскулярная патология. Для улучшения прогноза жизни при РА необходима ранняя диагностика атеросклероза, лежащего в ее основе.

Цель работы – оценка толщины комплекса интима–медиа (ТИМ) сонных артерий у больных РА в зависимости от степени коронарного риска.

Допплерографическое исследование сонных артерий проведено у 110 больных РА и 20 практически здоровых лиц. Оценка развития смертельных осложнений была проведена по шкале SCORE, рассчитан суммарный риск развития ишемической болезни сердца (суммарный коронарный риск).

Результаты: у 44,6% больных РА выявлено утолщение комплекса интима–медиа. Обнаружена зависимость ТИМ от традиционных факторов риска (ФР). В то же время в отсутствие традиционных ФР особенности течения РА (наличие системных проявлений, продолжительность РА, выраженность системного воспаления) способствуют увеличению ТИМ сонных артерий, особенно у лиц молодого возраста.

Таким образом, наличие РА можно рассматривать в качестве самостоятельного ФР развития атеросклероза. Измерение ТИМ у больных РА с умеренным риском развития фатальных осложнений можно применять для ранней диагностики атеросклероза у больных РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, кардиоваскулярный риск, атеросклероз, толщина комплекса интима–медиа сонных артерий.

Early diagnostics of atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis

N.M.Nikitina¹, A.P.Rebrov¹, E.V.Voloshinova¹, O.V.Karpova², T.V.Martynova²

¹State Educational Institution of Higher Professional Education «Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation;

²Saratov Regional Hospital with Pathology Center, Saratov

Summary. The main cause of death in patients with rheumatoid arthritis (RA) is a cardiovascular pathology. To improve the prognosis of living in RA patients an early diagnostics of atherosclerosis which lies in the base of it is necessary.

Purpose of the study: to estimate the intima-media thickness (IMT) of carotid arteries in RA patients depending on the degree of coronary risk.

Doppler sonography of carotid arteries was performed in 110 patients with RA and in 20 healthy individuals. Evaluation of fatal complications on a SCORE scale was performed; the overall risk of coronary heart disease (total coronary risk) was calculated.

Results: In 44,6% patients with RA thickening of the intima-media complex has been revealed. The IMT dependence on the traditional risk factors (RF) is found. At the same time in the absence of the traditional RF the features of the course of RA (the presence of systemic manifestations, RA duration, and systemic inflammation severity) contribute to increased carotid IMT, especially in young patients.

Thus, the presence of RA can be considered as a separate RF of atherosclerosis development. Measurement of IMT in RA patients with moderate risk of fatal complications can be used for early diagnosis of atherosclerosis in RA patients.

Key words: rheumatoid arthritis, cardiovascular risk, atherosclerosis, thickness of intima-media of carotid arteries.

Сведения об авторах

Никитина Наталья Михайловна – д-р мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии лечебного факультета ГОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского Минздравсоцразвития РФ. E-mail: nikina02@yandex.ru

Ребров Андрей Петрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии лечебного факультета ГОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского Минздравсоцразвития РФ E-mail: andrejrebrov@yandex.ru

Волошинова Елена Викторовна – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии лечебного факультета ГОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Минздравсоцразвития РФ. Тел.: 8 (845) 251-49-60

Карпова Ольга Вячеславовна – врач отд-ния функциональной диагностики ГУЗ Саратовская областная клиническая больница с патологоанатомическим центром. Адрес: 410053, г. Саратов, ул. Смирновское устье, д. 1.

Мартынова Татьяна Васильевна – врач отд-ния функциональной диагностики ГУЗ Саратовская областная клиническая больница с патологоанатомическим центром. Адрес: 410053, г. Саратов, ул. Смирновское устье, д. 1.

Актуальность темы

Ревматоидный артрит (РА) является наиболее распространенным воспалительным заболеванием суставов. По данным эпидемиологических исследований основной причиной смерти у данной группы больных является сердечно-сосудистая патология [1–4]. В этой связи актуальным для улучшения прогноза жизни при РА представляется выявление наиболее угрожаемых пациентов по развитию сердечно-сосудистых заболеваний и риску сердечно-сосудистой смертности. В основе сердечно-сосудистой патологии у больных РА лежит раннее развитие атеросклероза.

В качестве скринингового доступного и относительно недорогого метода для выявления ранних атеросклеротических изменений в сосудах широко используется метод УЗИ сонных артерий. Эта неинвазивная методика позволяет оценить структуру стенки и состояние просвета сосуда, измерить толщину слоя интима-медиа (ТИМ), характеризуется высокой воспроизводимостью измерений, низкой внутри- и межэкспертной вариабельностью. Показано, что увеличение ТИМ ассоциируется с риском развития инфаркта и инсульта [5, 6] и может быть предиктором сердечно-сосудистых событий [7]. Величи-

на ТИМ при УЗИ сонных артерий тесно коррелирует с таковым при аутопсии [8]. Рекомендации исследования именно ТИМ сонных артерий для ранней оценки атеросклероза базируются на данных многочисленных исследований, свидетельствующих о взаимосвязи этого показателя с риском развития кардиальных и цереброваскулярных осложнений (OPERA, Финляндия; Kuopio Ischemic Heart Disease Study, Финляндия; Atherosclerosis Risk in Communities; Роттердамское исследование; ELSA, Европа).

Существуют данные о возможности использования ТИМ как наиболее надежного доклинического маркера атеросклероза у больных РА. Так, по мнению M.Nurmohamed [9], прогрессирующее увеличение ТИМ наблюдается у больных РА по сравнению с общей популяцией вне зависимости от исходного сердечно-сосудистого риска. Изменения ТИМ наблюдаются у больных РА вне зависимости от длительности заболевания [10, 11]. Нарастание изменений в динамике (через 18 мес) было отмечено у больных с ранним РА, а в группе практически здоровых лиц значения ТИМ не изменялись [10]. В этой же работе выявлены прямые взаимосвязи между ТИМ и традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, уровнем тка-

невого активатора плазминогена, фактора Виллебранда, белка, активирующего хемотаксис моноцитов – MCP-1, и обратные – с уровнем sL-селектина. Причиной роста ТИМ, по мнению E. Bartoloni и соавт., может быть сочетание иммуновоспалительных факторов с генетической предрасположенностью [12]. Показаны взаимосвязи между ТИМ у больных РА и традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, выраженностью воспаления. Выявлены корреляции между ТИМ, воспалительными и атерогенными маркерами [13].

В отечественной литературе данные о состоянии сонных артерий у больных РА с различной степенью коронарного риска немногочисленны [14, 15], что и послужило основанием к проведению данного исследования.

Целью работы стала оценка ТИМ сонных артерий (СА) у больных РА в зависимости от степени коронарного риска.

Материалы и методы

В открытое нерандомизированное исследование были включены 110 больных (95 женщин и 15 мужчин) с достоверным диагнозом РА по критериям ACR, которые находились на лечении в ревматологическом отделении Саратовской областной клинической больницы. Возраст пациентов – 35–74 года (средний возраст $53,6 \pm 8,6$ года), длительность заболевания – от 6 мес до 34 лет (в среднем $9,4 \pm 8,1$ года). Группу контроля составили 20 практически здоровых человек (16 женщин и 4 мужчин), средний возраст – $50,4 \pm 9,6$ года (40–65 лет). Проведение работы было одобрено этическим комитетом Саратовского ГМУ им. В.И.Разумовского. Перед включением в исследование все обследованные подписали информированное согласие.

Активность РА по DAS28 у 7 (8,8%) больных была низкой ($2,6 \geq \text{DAS28} < 3,2$), у 28 (30,8%) – умеренная ($3,2 \geq \text{DAS28} < 5,2$), у остальных (66,6%) – высокая ($\geq 5,2$). Серопозитивность по РА была выявлена у 72 пациентов (65,5%). Системные проявления отмечались у 35 (31,8%) больных. Рентгенологическую стадию определяли согласно медицинской документации (протокол рентгенологического исследования, проведенного во время настоящей госпитализации, или ранее по данным предыдущих выписок или записей в амбулаторной карте). Эрозии были выявлены у 70,9% больных.

Учитывалась терапия по поводу РА, проводимая в течение 3 мес перед включением в исследование. Базисные препараты получали 85,5% пациентов. Длительность базисной терапии составляла от нескольких месяцев до 10 лет. Критериями исключения из исследования являлись клинические или анамнестические данные в пользу атеросклероза.

Всем больным, включенным в исследование, проводилось и доплерографическое исследование сонных артерий на аппарате ACUSON 128 XP/10.

ТИМ сонных артерий измеряли в трех точках с двух сторон. Одна точка располагалась в общей сонной артерии на расстоянии 10 мм до луковицы, вторая – на уровне бифуркации на 5–10 мм краниальнее ее начала, третья – 10 мм после разветвления, в области внутренней сонной артерии. Учитывали среднее арифметическое трех полученных показателей и максимальное значение ТИМ. Нормой

считали ТИМ менее 0,9 мм, утолщением – от 0,9 до 1,2 мм [16], критерием бляшки – более 1,2 мм [17]. Кроме того, отдельно были проанализированы случаи формирования бляшки при исходно нормальных значениях ТИМ. Допплерография сонных артерий выполнена на базе отделения функциональной диагностики Саратовской областной клинической больницы.

Были изучены ФР атеросклероза. Проведено исследование липидов крови [общего холестерина (ОХС), холестерина в составе липопротеидов высокой (ХС ЛПВП) и низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ)], измерено артериальное давление (АД), проведено исследование маркеров воспаления – уровня лейкоцитов, фибриногена крови, скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Риск развития смертельных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний рассчитывали по шкале SCORE [18] и выражали в баллах. При наличии 0–2 баллов риск развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений расценивали как низкий, от 3 до 4 баллов – как средний, при наличии 5 баллов и выше – как высокий.

Риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) в ближайшие 10 лет определяли по алгоритму, рекомендованному ГНИЦ профилактической медицины Минздравсоцразвития РФ [19]. Суммарный коронарный риск (СКР) считался высоким у тех индивидуумов, у которых в течение следующих 10 лет он равен или превышает 20% или будет таковым при достижении 60 лет.

Обработка результатов была проведена с помощью программ Microsoft Excel и Statistica 6.0 с использованием описательных методов статистики, коэффициента корреляции Пирсона, Спирмена, Т-теста для независимых выборок. Характер распределения считали нормальным при значении $p > 0,05$. Описание признаков, имеющих нормальное распределение, представлено в виде $M \pm \gamma$, где M – среднее арифметическое, γ – стандартное отклонение; для признаков с распределением, отличным от нормального, результаты представлены в виде $Me [Q_1; Q_3]$, где Me – медиана, Q_1 и Q_3 – соответственно первый (25%) и третий (75%) квартили. Различия между изучаемыми параметрами признавали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В сопоставимых по полу и возрасту группах ТИМ сонных артерий была достоверно выше во всех точках измерения у больных РА по сравнению с таковой у лиц группы контроля (табл. 1).

Так, средняя ТИМ левой сонной артерии составила $0,66 \pm 0,31$ мм у больных и $0,39 \pm 0,10$ мм у лиц группы контроля ($p < 0,001$), средняя ТИМ правой сонной артерии – $0,65 \pm 0,31$ мм и $0,40 \pm 0,12$ мм соответственно ($p < 0,001$).

Увеличение ТИМ встречалось у 49 (44,6%) больных, из них у 29 (26,4%) пациентов ТИМ превышала 1,2 мм, что является абсолютным признаком атеросклеротического поражения сосуда (у лиц группы контроля толщина стенки была в пределах 1,2 мм). Атеросклеротические бляшки, выступающие в просвет артерии, сформированные на исходно не измененной стенке артерии (ТИМ $< 0,9$ мм), были обнаружены у 19 (17,3%) пациентов, из них у 6 пациентов бляшки располагались в обеих сонных артериях.

Показатель	РА (n=110)	Контроль (n=20)	p
Возраст	53,1±8,8	50,4±9,6	0,21
Пол (ж/м)	95/15	16/4	
ТИМ общей СА слева, мм	0,59±0,29	0,38±0,10	0,002
ТИМ в зоне бифуркации слева, мм	0,77±0,42	0,41±0,12	0,0004
ТИМ внутренней СА слева, мм	0,60±0,34	0,38±0,10	0,006
Средняя ТИМ слева, мм	0,66±0,31	0,39±0,10	0,0004
Максимальная ТИМ СА слева, мм	0,82±0,46	0,41±0,12	0,0002
ТИМ общей СА справа, мм	0,58±0,25	0,41±0,10	0,005
ТИМ в зоне бифуркации СА справа, мм	0,78±0,53	0,44±0,16	0,006
ТИМ внутренней СА справа, мм	0,60±0,35	0,40±0,11	0,01
Средняя ТИМ, мм	0,65±0,31	0,40±0,12	0,0008
Максимальная ТИМ, мм	0,81±0,50	0,45±0,16	0,002

Толщина ТИМ	Левая СА	Правая СА	Левая и правая СА
Менее 0,9 мм	69 (62,7%)	77 (70%)	61 (55,4%)
От 0,9 до 1,2 мм (утолщение ТИМ)	18 (16,4%)	15 (13,6%)	20 (18,2%)
Более 1,2 мм (бляшка)	23 (20,9%)	18 (16,4%)	29 (26,4%)

СКР	ТИМ 0,9–1,2 мм, %	ТИМ более 1,2 мм и/или бляшки, %
Низкий (до 5%)	49,1	17,2
Средний (5–20%)	38,9	55,9
Высокий (более 20%)	11,2	26,9

SCORE, баллы	ТИМ 0,9–1,2 м, %	ТИМ более 1,2 мм и/или бляшки, %
0–2 (низкий риск)	50	17,2
3–4 (средний риск)	27,8	62,1
5 и более (высокий риск)	22,2	20,7

Частота встречаемости атеросклеротических изменений в стенке сонных артерий и локализации поражения сонных артерий у больных РА представлена в табл. 2.

Пациенты, имеющие атеросклеротические бляшки, были старше пациентов без атеросклеротических изменений в сосудах (средний возраст 59,2±7,9 года и 52,5±8,1 года соответственно, $p<0,05$), имели достоверно более высокие значения SCORE (1,28±0,46 и 1,09±0,28, $p<0,05$). Необходимо отметить, что толщина стенки сонной артерии возрастала по мере увеличения SCORE. Так, при SCORE до 5% ТИМ составила 0,63±0,17 мм слева и 0,62±0,23 мм справа, а при SCORE более 5% ТИМ была существенно больше – 0,88±0,24 мм слева ($p<0,05$) и 0,88±0,32 мм справа ($p<0,05$), что отражает взаимосвязь ТИМ и традиционных ФР атеросклероза у больных РА. В то же время, по нашим данным, изменения ТИМ выявляются не только у больных с высоким СКР, но и у пациентов с умеренным и низким риском (табл. 3).

Результаты анализа частоты встречаемости изменений ТИМ у больных РА с различной величиной индекса SCORE представлены в табл. 4.

Таким образом, измерение ТИМ у пациентов с умеренным кардиоваскулярным риском необходимо для лучшей оценки риска. Наиболее частой локализацией атеросклеротических бляшек, по данным нашего исследования, является бифуркация общей сонной

артерии (встречается у 83% пациентов, имеющих изменения ТИМ). При этом нет преимущественного поражения правой или левой сонной артерии.

При изучении ТИМ у больных РА в зависимости от пола было выявлено, что женщины и мужчины с РА, сопоставимые между собой по возрасту (53,4±8,9 и 51,4±7,9 года), продолжительности заболевания (8,4±7,4 и 10,7±9,7 года) и индексу активности DAS28 различались по ТИМ сонных артерий (табл. 5).

Толщина стенки сонных артерий у мужчин в среднем составила 1,07±0,92 мм, у женщин – 0,79±0,77 мм ($p<0,05$). Мы проанализировали возможные причины данных различий. Было выявлено, что при сопоставимости по основным клиническим характеристикам с женщинами мужчины с РА в нашем исследовании имели статистически значимое повышение уровня СОЭ и числа лейкоцитов по сравнению с женщинами наряду с более высокими индексами сердечно-сосудистого риска (табл. 6). При этом по липидным показателям, уровню АД мужчины и женщины с РА были сопоставимы. В общей группе больных РА выявлены статистически значимые взаимосвязи ТИМ с возрастом ($r=0,41$, $p<0,001$), уровнем систолического ($r=0,37$, $p<0,001$) и диастолического давления ($r=0,26$, $p<0,05$), курением ($r=0,23$, $p<0,05$). Линейной корреляционной зависимости между ТИМ сонных артерий и показателями липидного обмена не выявлено.

Показатель	Женщины с РА, n=95	Мужчины с РА, n=15	p
Возраст	53,4±8,9	51,4±7,9	0,42
Продолжительность РА, лет	8,4±7,4	10,7±9,7	0,30
DAS28 (Ме 25%; 75%)	6,13 (5,4; 6,8)	6,35 (5,6; 6,8)	0,13
ТИМ общей СА слева, мм	0,56±0,23	0,82±0,50	0,001
ТИМ бифуркации слева, мм	0,73±0,39	1,09±0,56	0,002
ТИМ внутренней СА слева, мм	0,58±0,33	0,86±0,50	0,008
Средняя ТИМ слева, мм	0,68±0,26	0,93±0,49	<0,001
Максимальная ТИМ слева, мм	0,78±0,45	1,15±0,54	0,007
ТИМ общей СА справа, мм	0,56±0,21	0,74±0,39	0,006
ТИМ бифуркации справа, мм	0,78±0,56	0,86±0,34	0,58
ТИМ внутренней СА справа, мм	0,57±0,27	0,85±0,66	0,004
Средняя ТИМ справа, мм	0,63±0,30	0,83±0,34	0,03
Максимальная ТИМ справа, мм	0,77±0,46	1,1±0,69	0,02

Показатель	Женщины с РА (n=95)	Мужчины с РА (n=15)	p
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	6,64±1,77	8,65±2,65	<0,001
СОЭ, мм/ч	22,8±11,15	30,8±14,56	0,016
Фибриноген, г/л	6,38±2,28	7,63±2,59	0,07
ОХС, ммоль/л	5,57±1,09	5,13±1,11	0,17
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,44±0,44	1,26±0,33	0,18
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,78±1,31	3,59±0,98	0,59
ТГ, ммоль/л	1,41±0,68	1,36±0,57	0,80
SCORE	1,65±1,96	4,86±3,25	<0,001
Индекс СКР	2,54±1,13	3,86±1,23	<0,001
АД, мм рт. ст.	134,75±22,73/80,65±12,68	130,82±18,73/83,91±16,23	0,59/0,46

Показатель	РА+АГ, n=59	РА, n=26	p
ТИМ общей СА слева, мм	0,66±0,31	0,48±0,11	0,008
ТИМ бифуркации слева, мм	0,82±0,44	0,75±0,42	0,048
ТИМ внутренней СА слева, мм	0,65±0,34	0,51±0,18	0,045
ТИМ общей СА справа, мм	0,65±0,28	0,48±0,12	0,005
ТИМ бифуркации справа, мм	0,90±0,63	0,69±0,36	0,012
ТИМ внутренней СА справа, мм	0,65±0,39	0,50±0,14	0,047

Учитывая высокую распространенность АГ у больных РА, мы проанализировали ТИМ у больных в зависимости от наличия у них АГ. Как следует из данных, представленных в табл. 7, АГ способствует прогрессированию атеросклеротических изменений в сосудах у больных РА, что проявляется утолщением комплекса интима–медиа сонных артерий. Закономерным представляются и полученные положительные умеренной силы взаимосвязи между ТИМ и индексами SCORE ($r=0,48$, $p<0,0001$) и СКР ($r=0,32$, $p<0,001$).

Поскольку РА является хроническим воспалительным заболеванием, нас интересовало, существует ли зависимость между особенностями течения РА и атеросклерозом сонных артерий. Для этого был проведен корреляционный анализ взаимосвязей ТИМ и показателей, характеризующих особенности течения РА. Выявлена статистически значимая взаимосвязь между ТИМ и продолжительностью заболевания ($r=0,29$, $p=0,004$), индексом нетрудоспособности HAQ ($r=0,24$, $p<0,05$).

Связи ТИМ с индексом активности заболевания по показателю DAS28 не было выявлено, но отмечена отчетливая тенденция к повышению уровня высокочувствительного С-реактивного белка у больных РА, имеющих бляшки в сонных артериях, по сравнению с пациентами без атеросклеротических изменений в сосудах ($52,1±38,0$ и $32,5±37,9$ мг/л соответственно, $p=0,058$). У лиц молодого возраста без атеросклеротических изменений в сонных артериях частота встречаемости утолщения комплекса интима–медиа на уровне общей и внутренней сонной артерий была выше при системном варианте РА, чем при изолированном суставном синдроме ($\chi^2=6,34$ и $\chi^2=5,9$, $p<0,01$). При наличии у них атеросклеротических изменений в сонных артериях, а также у лиц старше 55 лет, зависимости показателя ТИМ от варианта течения РА выявлено не было. Можно предположить, что у лиц старшего возраста традиционные факторы кардиоваскулярного риска играют большую роль в развитии атеросклероза, чем у молодых пациентов с РА, для которых более важное значение приобретают течение РА и выраженность воспаления.

Заключение

Таким образом, у 44,6% больных РА выявлено утолщение ТИМ. Обнаружена зависимость ТИМ от традиционных ФР. В то же время в отсутствие традиционных ФР особенности течения РА (наличие системных проявлений, большая продолжительность РА, выраженность системного воспаления) способствуют увеличению ТИМ сонных артерий, особенно у лиц молодого возраста. В связи с этим наличие РА можно рассматривать в качестве самостоятельного ФР развития атеросклероза у молодых пациентов, не имеющих традиционных ФР сердечно-сосудистых заболеваний. Измерение ТИМ у больных РА с умеренным риском развития фатальных осложнений можно применять для ранней диагностики атеросклероза у больных РА.

Литература

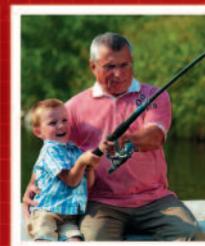
1. Callaban LF, Pincus T. Mortality in the rheumatic diseases. *Arthritis Care Res* 1995; 8: 229–41.
2. Goodson N, Marks J, Lunt M et al. Cardiovascular admissions and mortality in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis with onset in the 1980s and 1990s. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1595–601.
3. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: A population – based study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 722–32.
4. Solomon DH, Karlson E H, Rimm EB et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 107: 1303–7.
5. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 1432–7.
6. Hollander M, Bots ML, del Sol AJ et al. Carotid plaques increase the risk of stroke and sub-types of cerebral infarction in asymptomatic elderly: The Rotterdam study. *Circulation* 2002; 105: 2872–85.
7. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128 (4): 262–9.
8. Кобалава ЖД. Артериальная гипертензия и атеросклероз: обзор результатов исследования ELSA. *Сердце*. 2002; 3: 144–50.
9. Nurmohamed M.T. The increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: when does it start? *Arthritis Res Ther* 2010; 12 (4): R158.
10. Södergren A, Karp K, Boman K et al. Atherosclerosis in early rheumatoid arthritis: very early endothelial activation and rapid progression of intima-media thickness. *Arthritis Res Ther* 2010; 12 (4): 140–5.
11. Wmlberg Jonsson S, Obman M, Rantapää-Krättilä M. Which factors are related to the presence of atherosclerosis in rheumatoid arthritis? *Scand J Rheumatol* 2001; 28: 2597–602.
12. Bartoloni E, Alunno A, Bistoni O, Gerli R. How early is the atherosclerotic risk in rheumatoid arthritis? *Autoimmun Rev* 2010; 9 (10): 701–7.
13. Cuomo G, Di Micco P, Niglio A et al. Atherosclerosis and rheumatoid arthritis: evaluation of intima-media thickness and correlation with inflammatory and atherogenic markers. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 (Suppl.1): 465.
14. Мазуров В.И., Столов С.В., Якушева В.А. и др. Кардиоваскулярные проблемы в ревматологии. *Научно-практ. ревматол.* 2007; 4: 28–34.
15. Насонов Е.Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии. *Вестн. РАМН* 2003; 7: 6–11.
16. Haward G, Sharrett AR, Heiss G et al. Carotid artery intima-media thickness distribution in general population as evaluated by B-mode ultrasound. *ARIC Investigators. Stroke* 1993; 24: 1297–304.
17. Gbiadoni L, Taddei S, Agostino V et al. Endothelial function and common carotid artery wall thickening in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1998; 32: 25–32.
18. Краткие Российские рекомендации «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза». Разработаны группой экспертов секции атеросклероза ВНОК. М., 2005; с. 11.
19. Перова Н.В. Суммарный риск ишемической болезни сердца и показания к лечению гиперхолестеринемии. *Кардиология*. 1996; 3: 47–53.



Бипрол.

Жить полным сердцем!

БИПРОЛ – первый российский бисопролол с доказанной терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату



А ваши пациенты могут заниматься любимым делом?



Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в 8-м Глобальном форуме по клиническим исследованиям в кардиологии (CVCT), который состоится в Париже **1–3 декабря 2011 г.**

Форум будет организован профессором **Файз Зеннандом** и профессором **Бертам Питом** совместно с **Европейским обществом кардиологов** (Рабочая группа сердечно-сосудистой фармакологии и лекарственной терапии) и **Французским обществом кардиологов**.

CVCT-форум представляет собой наиболее всеобъемлющий и авторитетный в мире обзор текущих работ по клиническим испытаниям в области сердечно-сосудистых заболеваний.

Посетители CVCT-форума – это эксперты, вовлеченные в клинические испытания лекарственных средств в кардиологии: врачи-кардиологи, научные сотрудники профильных научно-исследовательских учреждений, специалисты в области организации здравоохранения, представители фармацевтических компаний.

Цели CVCT-форума

- Ознакомление практикующих врачей и молодых исследователей с научной базой клинических испытаний, начиная с дизайна протокола клинического испытания и до интерпретации результатов клинического испытания.
 - Изучение базовых знаний, которые приводят к разработке дизайна основных клинических исследований.
 - Определение и понимание наилучших доказательств, полученных в клинических испытаниях.
 - Изучение влияния результатов клинических испытаний на обновление руководств.
 - Определение наиболее важных положений в сердечно-сосудистой медицине.
 - Поиск новых направлений клинических исследований в кардиологии.
- Зарегистрировавшись в качестве участника форума, Вы получаете возможность:
- посетить и принять участие в пленарных заседаниях;
 - участвовать во всех основных секциях, дискуссиях и семинарах;
 - представить постерное сообщение.

Цена участия составляет 400 евро для представителей стран Центральной и Восточной Европы.

Научный комитет также предоставляет ограниченное количество грантов для молодых ученых (до 35 лет), грант включает оплату регистрационного взноса и проживание в отеле.

Просим всех желающих представить свои научные работы, срок подачи тезисов **до 1 октября 2011 г.** Регистрация и подача тезисов осуществляется через сайт конгресса www.globalcvctforum.com. Тезисы, принятые Научным комитетом, будут опубликованы в материалах форума.

Организационная поддержка конгресса в Восточной Европе осуществляется компанией

East Site Management & Research. Тел.: +38 057 702 63 76. Факс: +38 057 702 63 77

Анна Терентьева – e-mail: aterentyeva@esmar.com.ua,

Музычко Ольга – e-mail: omuzychko@esmar.com.ua

www.globalcvctforum.com

Особенности ремоделирования кардиоваскулярной системы у больных эссенциальной артериальной гипертензией в сочетании с субклиническим первичным гиперпаратиреозом

Б.Г.Искендеров, О.Н.Сисина, Н.В.Беренштейн, С.В.Саушкина
ГОУ ДПО Пензенский институт усовершенствования врачей

Резюме. У 95 больных эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) изучены особенности структурно-функционального ремоделирования левого желудочка и плечевой артерии в зависимости от уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) в крови. Показано, что у больных эссенциальной АГ субклинический первичный гиперпаратиреоз, соответствующий уровню ПТГ выше 51 пг/мл, т.е. верхнему пределу нормального диапазона гормона в плазме, выявляется в 22,1% случаев. У данной категории больных чаще имеет место нарушение циркадного ритма артериального давления (АД). Показано, что при патологических типах АД – нон-диппер и найт-пикер содержание ПТГ плазмы достоверно выше, чем при типе диппер. Также отмечена достоверная корреляция уровня ПТГ плазмы с показателями диастолической функции левого желудочка и эндотелийзависимой вазодилатацией.

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертензия, паратиреоидный гормон, первичный гиперпаратиреоз, ремоделирование сердца и сосудов.

Remodeling specifics of cardiovascular system in patients with essential hypertension in conjunction with subclinical primary hyperparathyroidism

B.G.Iskenderov, O.N.Cicinho, N.V.Berenstein, S.V.Saushkina
Penza Institute of Postgraduate Medical Education of Federal Agency for Public health and Social development

Summary. The structural and functional features of left ventricular and the brachial artery remodeling depending on the level of parathyroid hormone (PTH) levels have been studied in 95 patients with essential hypertension (EH). It is shown that in patients with essential hypertension subclinical primary hyperparathyroidism, corresponding to the level of PTH above 51 pg/ml, ie upper limit of normal range of hormone in plasma, is detected in 22,1% of cases. In this category of patients a violation of the circadian rhythm of blood pressure (BP) is more often. It is shown that in pathological types of BP – non-dipper and night-picker content of plasma PTH was significantly higher than in type dipper. A significant correlation between plasma PTH levels and indexes of left ventricular diastolic function and endothelium-dependent vasodilatation has been demonstrated as well.

Key words: essential hypertension, parathyroid hormone, primary hyperparathyroidism, cardiac and vascular remodeling.

Сведения об авторах

Искендеров Бахрам Гусейнович – д-р мед. наук, проф. каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики ГОУ ДПО ПИУВ. E-mail: iskenderovbg@mail.ru

Сисина Ольга Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии, общей врачебной практики и эндокринологии ГОУ ДПО ПИУВ

Беренштейн Наталья Васильевна – канд. мед. наук, ассистент каф. ультразвуковой диагностики ГОУ ПИУВ

Саушкина Светлана Владимировна – аспирант каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики ГОУ ДПО ПИУВ

В последнее время стало актуальным изучение взаимосвязей структурно-функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы (ССС), кардиоваскулярного риска и уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) при отсутствии клинически выраженного (асимптомного) первичного гиперпаратиреоза – ГПТ [1, 2]. Это связано с устойчивой тенденцией к увеличению выявляемости асимптомного

первичного ПТГ и доказанностью причинно-следственных связей поражений ССС при относительно нормальных значениях ПТГ в плазме крови [3]. В связи с этим возникает необходимость уточнения пороговых уровней ПТГ плазмы, позволяющих разграничить клинически манифестирующий ГПТ, в том числе его ранние проявления, от физиологических уровней этого гормона. Как известно, уровень ПТГ

Таблица 1. Показатели кальциевого обмена в сравниваемых группах (M±SD)

Показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Содержание ПТГ плазмы, пг/мл	18,1±1,2	39,7±1,8*	58,4±2,5***+
Общий кальций плазмы, ммоль/л	2,2±0,2	2,4±0,3	2,7±0,2*
Кальцийурия, мг/100 мл	183,4±11,7	229,0±12,3*	254,1±14,6**
Суточный кальцийурез, ммоль/сут	4,6±0,4	5,8±0,4*	7,3±0,5***+

Здесь и в табл. 2, 3: * достоверность различий (p) показателей по сравнению с 1-й группой: *p<0,05; **p<0,01; ***<0,001; (+) – достоверность различий показателей между 2 и 3-й группами: (+) – p<0,05.

плазмы при использовании разных диагностических методов и тест-систем варьирует в широком диапазоне [4].

Кроме того, пороговые уровни ПТГ плазмы, соответствующие верхней границе нормального диапазона ПТГ и ассоциирующиеся с поражением ССС и неблагоприятным прогнозом, по данным разных авторов, различаются [1, 5, 6]. Так, E.Nagström и соавт. [1] показано, что высокое содержание ПТГ, соответствующее уровню ПТГ>52,7 пг/мл, но ниже верхней границы нормы (68 пг/мл) по сравнению с более низким уровнем ПТГ сопровождается увеличением риска кардиоваскулярной смертности на 20%. T.Sugimoto и соавт. [6] при оценке прогностического значения уровня ПТГ плазмы у больных с хронической сердечной недостаточностью выявили, что уровень ПТГ выше 47 пг/мл является независимым неблагоприятным фактором и ассоциируется с увеличением коэффициента сердечно-сосудистого риска в 7,13. Наверное, этими факторами объясняется использование в литературе разных терминов (асимптомный ПТГ, мягкий ПТГ, малосимптомный ПТГ и т.д.), описывающих клинические ситуации, когда, несмотря на отсутствие специфических признаков ПТГ, наблюдаются ПТГ-обусловленные поражения ССС [3, 6–8].

Нарушения регуляции системного и клеточного метаболизма кальция приводят к различным структурно-функциональным изменениям ССС [7, 9]. Как известно, в обеспечении гомеостаза кальция в организме центральную роль играет уровень ПТГ в плазме крови, секретируемого паращитовидными железами [4]. В многочисленных исследованиях доказано значение первичного ПТГ в патогенезе, клиническом течении и прогнозе сердечно-сосудистой патологии. Кардиоваскулярные эффекты первичного ПТГ объясняются тем, что циркулирующий в крови ПТГ взаимодействует с ПТГ-рецепторами, расположенными в кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках и эндотелиальных клетках сосудов [2, 4, 8]. Также установлено, что повышенные уровни ПТГ плазмы ассоциируются с развитием метаболического синдрома – артериальной гипертензии (АГ), инсулинорезистентности и ожирения, обладающего дополнительным фактором поражения ССС [10, 11].

Целью нашего исследования явилось выявление структурно-функциональных изменений ССС у больных эссенциальной АГ в зависимости от плазменного уровня ПТГ при субклиническом течении первичного ПТГ.

Материал и методы

В открытое клиническое исследование включили 95 больных (53 мужчины и 42 женщины) в возрасте от 40 до 65 лет (средний возраст – 51,8±2,5 года). Из них у 23 (24,2%) больных диагностировалась 1-я

степень АГ, у 53 (55,8%) – 2-я и у 19 (20,0%) – 3-я. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом института. Критериями исключения из исследования являлись: перенесенный инфаркт миокарда и мозговой инсульт; хроническая почечная недостаточность; хроническая сердечная недостаточность выше II функционального класса; остеопатии и онкологические заболевания, сопровождающиеся нарушениями фосфорно-кальциевого обмена.

Допплер-эхокардиографию проводили на аппарате ALOKA 1700 SSD (Япония) в В- и М-режимах, используя датчики 3,5 и 7,0 МГц. Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) диагностировали при величине индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) более 110 г/м² для женщин и более 125 г/м² – для мужчин [12]. Структурно-геометрические типы ЛЖ определяли по общепринятым величинам ИММЛЖ и относительной толщины стенок (ОТС).

Эндотелийзависимую и эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭЗВД, ЭНЗВД) плечевой артерии (ПА) изучали неинвазивным методом, предложенным D.Celemajer и соавт. [13], используя, соответственно, пробу с реактивной гиперемией и нитроглицерином. Также определяли толщину комплекса интима–медиа (КИМ), диаметр просвета ПА, соотношение толщины стенки к диаметру просвета ПА и пиковую систолическую скорость кровотока.

Диастолическую функцию ЛЖ изучали по трансмитральному кровотоку. Вычисляли максимальную скорость быстрого и медленного кровенаполнения (Ve, Va), их соотношение (Ve/Va), время изоволюмического расслабления (IVRT) и время замедления потока в фазу быстрого кровенаполнения (DT). Также определяли толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), фракцию выброса (ФВ), сердечный индекс (СИ), размер левого предсердия (ЛП), конечный диастолический и конечный систолический объемы ЛЖ (КДО ЛЖ, КСО ЛЖ) и удельное периферическое сопротивление (УПС).

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили с помощью прибора АВРМ-02 («Meditech», Венгрия) в стандартном режиме. Интервалы между измерениями АД составляли 30 мин в дневное время и 60 мин – ночью. Вычисляли следующие параметры: средние показатели систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) за сутки, день и ночь; степень ночного снижения САД и ДАД; индекс времени «нагрузки давлением» (ИВ САД, ИВ ДАД); средние значения ЧСС за сутки, день и ночь; вариабельность САД и ДАД.

Колориметрическим методом исследовали концентрацию общего кальция в плазме, используя тест-набор «Calcium FL-E» (Vital Diagnostics SPh, Санкт-Пе-

Таблица 2. Сравнение уровней ПТГ и общего кальция в крови, суточного кальцийуреза и кальцийурии при различных типах суточного профиля АД (M±SD)

Показатели	Диппер (n=51)	Найт-пикер (n=30)	Нон-диппер (n=14)
ПТГ, пг/мл	34,3±2,7	43,5±3,6*	55,6±4,4**+
Общий кальций плазмы, ммоль/л	2,2±0,2	2,5±0,3	2,6±0,3
Кальцийурия, мг/100 мл	198,5±13,4	216,1±14,7	269,3±15,8*
Суточный кальцийурез, ммоль/сут	5,1±0,4	6,3±0,4*	7,2±0,5**

Таблица 3. Сравнение показателей кардиогемодинамики в зависимости от содержания ПТГ в крови у больных АГ (M±SD)

Показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа
САД, мм рт. ст.	173,0±17,4	171,9±16,8	170,6±18,3
ДАД, мм рт. ст.	105,2±9,1	106,5±10,5	107,2±11,2
КДО ЛЖ, мл	158,6±15,3	154,7±13,5	162,4±16,9
КСО ЛЖ, мл	65,4±8,0	62,3±7,4	65,0±7,6
ФВ, %	63,4±6,5	62,5±7,1	61,2±6,9
СИ, л/мин/м ²	3,04±0,43	2,89±0,31	2,76±0,39
ТЗСЛЖ, мм	9,7±0,4	10,9±0,4*	11,7±0,5**
ТМЖП, мм	9,9±0,4	11,2±0,5*	12,1±0,5**
ИММЛЖ, г/м ²	135,7±9,6	157,9±10,5*	163,2±11,4**
ОТС	0,42±0,03	0,46±0,04	0,51±0,03**
ЛП, мм	38,6±3,5	42,5±3,6	44,1±3,5
Ve, см/с	87,3±4,1	83,5±4,5	72,5±3,8**
Va, см/с	94,6±5,3	103,4±5,7*	118,1±6,2**+
Ve/Va	0,93±0,06	0,79±0,05*	0,67±0,04***+
IVRT, мс	90,7±4,5	102,8±4,7*	116,3±5,4**+
DT, мс	191,2±9,8	208,4±11,3	224,0±10,1**

тербург), а также определяли кальцийурию на 100 мл мочи и суточный кальцийурез (в норме от 2,5 до 7,5 ммоль/сут). Содержание ПТГ в крови определяли иммуноферментным методом с помощью набора DSL-10-8000 ACTIVE I-PTH (США), абсолютные значения ПТГ у здоровых лиц составляли от 12 до 60 пг/мл (32±12 пг/мл).

В нашем исследовании абсолютные значения ПТГ в крови у разных больных колебались от 0 («не определяется») до 78 пг/мл. Несмотря на относительно нормальные показатели ПТГ плазмы, для сравнительной оценки структурно-функционального состояния ССС больных разделили на 3 группы. В 1-й группе (32 больных) содержание ПТГ составило от 0 до 25 пг/мл, во 2-й (42 больных) – от 26 до 50 пг/мл и в 3-й (21 больной) – выше 51 пг/мл (табл. 1).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью компьютерной программы Statistica 6,0 и Excel для Windows. Достоверность различий между выборками при нормальном распределении определяли с помощью t-критерия Стьюдента и асимметричного распределения – критерия У Манна–Уитни. Для анализа связи переменных использовали однофакторный корреляционный метод – ранговую корреляцию Спирмена. Данные представлены в виде M±SD. Различие считалось достоверным при $p < 0,05$.

Результаты исследования

По данным СМАД, у 51 (53,7%) больного выявлен суточный профиль АД типа диппер, у 30 (31,6%) – нон-диппер и у 14 (14,7%) – найт-пикер. При патологических типах суточного профиля АД (нон-диппер и найт-пикер) содержание ПТГ плазмы, уровень суточного кальцийуреза и кальцийурии оказались досто-

верно выше, чем у больных с типом диппер (табл. 2). Кроме того, у больных с типом нон-диппер содержание ПТГ было достоверно выше, чем у больных с типом найт-пикер (в среднем на 27,8%; $p < 0,05$).

Изучение структурно-геометрических изменений ЛЖ с учетом уровня ПТГ в крови выявило преобладание ГЛЖ у больных 3-й группы (в 80,6% случаев). При этом частота концентрической ГЛЖ во 2 и 3-й группах была значительно выше (45,2 и 57,1% соответственно), чем эксцентрической ГЛЖ (9,6 и 23,8% соответственно). Наоборот, больных с нормальной геометрией ЛЖ в 1-й группе оказались значительно больше, чем во 2 и 3-й группах: 37,5; 28,6 и 9,5% соответственно.

При одинаковых средних показателях САД и ДАД в сравниваемых группах наибольшие величины ТЗСЛЖ и ТМЖП отмечены у больных 3-й группы (табл. 3). Показатели ТЗСЛЖ и ТМЖП по сравнению с 1-й группой во 2-й были выше в среднем на 12,4 и 13,1% соответственно ($p < 0,05$) и в 3-й – на 20,6 и 22,2% соответственно ($p < 0,01$). Несмотря на отсутствие достоверных различий показателей КДО ЛЖ и КСО ЛЖ, величина ИММЛЖ у больных 2 и 3-й групп была достоверно выше, чем в 1-й: в среднем на 16,4% ($p < 0,05$) и 20,3% ($p < 0,01$) соответственно. Различие показателей систолической функции СИ и ФВ в группах недостоверно, что, возможно, объясняется однородным составом больных и отсутствием выраженной сердечной недостаточности у больных, включенных в исследование.

Изучение диастолической функции ЛЖ выявило, что показатели трансмитрального кровотока у больных 2 и 3-й групп достоверно отличаются от таковых в 1-й группе. При этом отмечено более выраженное нарушение диастолической функции во 2 и 3-й групп-

Таблица 4. Сравнение структурно-функциональных показателей плечевой артерии с учетом содержания ПТГ в крови у больных АГ (M±SD)

Показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Толщина КИМ, мм	0,43±0,02	0,46±0,03	0,53±0,03***+
Диаметр просвета ПА, мм	6,48±0,25	6,23±0,21	5,45±0,19**+
ЭЗВД, %	6,89±0,27	6,34±0,24	4,93±0,21**
ЭНЗВД, %	16,8±0,7	15,9±0,8	15,0±0,6*
Соотношение стенка/просвет	0,68±0,04	0,79±0,05**	0,96±0,04****+
Пиковая систолическая скорость кровотока, м/с	0,65±0,03	0,71±0,04	0,82±0,03***+
УПС, дин·с × см ⁻⁵ /м ²	1057,1±52,6	1083,2±56,3	1176,1±59,0*

Примечание. УПС – удельное периферическое сосудистое сопротивление.

пах (см. табл. 3). Так, по мере повышения содержания ПТГ в крови достоверно уменьшаются показатели V_e и V_e/V_a , наоборот увеличиваются показатели V_a , IVRT и DT. Достоверное различие между 2 и 3-й группами имели показатели V_e , V_e/V_a и IVRT: в среднем на 13,2; 15,2 и 13,1% соответственно ($p < 0,05$).

Необходимо отметить, что в сравниваемых группах структура диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ) различается. Так, у больных 1-й группы в 72,0% случаев диагностируется 1-й тип ДДЛЖ, обусловленный нарушением релаксации миокарда, у остальных больных функция диастолы в норме. Во 2-й группе ДДЛЖ была выявлена у 90,9% больных, в том числе 1-й тип у 72,7% и 2-й (псевдонормальный) – у 18,2%. Наконец, в 3-й группе у всех больных диагностировалась ДДЛЖ: из них у 1/2 (50,0%) больных был 1-й тип и у 1/2 (50,0%) – 2-й тип.

Известно, что при системной АГ происходят ремоделирование и развитие эндотелиальной дисфункции сосудистой стенки, что способствует дальнейшему прогрессированию АГ и возникновению осложнений со стороны органов-мишеней. Изучение состояния ПА и ее эндотелийзависимой дилатации с учетом содержания ПТГ в крови показало, что во всех сравниваемых группах имеются признаки структурно-функционального ремоделирования ПА, которые наиболее выражены у больных 3-й группы (табл. 4). Так, в 3-й группе показатели толщины КИМ, пиковой систолической скорости кровотока и соотношения стенка/просвет были достоверно больше (в среднем на 23,3; 26,2 и 41,2% соответственно), а диаметр ПА и ЭЗВД, наоборот, меньше (в среднем на 15,9 и 28,4% соответственно), чем в 1-й группе. Индивидуальный анализ выявил, что в 1-й группе эндотелиальная дисфункция была у 81,3% больных, во 2-й – у 88,1% и в 3-й – у всех (100%) больных.

Изучение однофакторных корреляционных связей выявило наличие достоверной прямой зависимости содержания ПТГ с показателями ИММЛЖ ($r=0,70$; $p < 0,001$), ТМЖП ($r=0,64$; $p < 0,01$) и ТЗСЛЖ ($r=0,73$; $p < 0,001$). Кроме того, отмечена достоверная прямая корреляция ПТГ с показателями V_a ($r=0,58$; $p < 0,01$) и IVRT ($r=0,63$; $p < 0,01$), обратная корреляция – с показателями V_e ($r=-0,57$; $p < 0,01$) и V_e/V_a ($r=-0,65$; $p < 0,01$).

Также установлена прямая корреляция ПТГ с толщиной КИМ ($r=0,69$; $p < 0,001$) и пиковой систолической скоростью кровотока ($r=0,60$; $p < 0,01$), обратная корреляция – с ЭЗВД ($r=-0,58$; $p < 0,01$) и диаметром ПА ($r=-0,53$; $p < 0,01$). Показатели суточного кальцийуреза и кальцийурии также имели корреляционные связи со структурно-функциональными показателями ЛЖ и ПА. Необходимо отметить, что корреляция ПТГ с уровнем САД и ДАД недостоверна.

Обсуждение

Несмотря на отсутствие серьезных факторов нарушений кальциевого обмена и их клинических проявлений, нами у больных эссенциальной АГ выявлены некоторые особенности структурно-функционального ремоделирования ССС в зависимости от кальцийрегулирующей функции паращитовидных желез. Эпидемиологические исследования показали, что уровень ПТГ плазмы достоверно ($p < 0,05$) предсказывает массу миокарда ЛЖ [14]. Кроме того, при наличии ГЛЖ уровни ПТГ выше 97,5 перцентилей выявлены у 33,3% мужчин, что свидетельствует о предикторной роли нормально-повышенных уровней ПТГ плазмы в отношении ГЛЖ [1].

Роль нормально-повышенного уровня ПТГ плазмы для ремоделирования кардиоваскулярной системы подтверждается тем, что структурно-функциональные нарушения сердца и сосудов выявляются не только у больных АГ, но и у нормотензивных лиц [9]. Также показано благоприятное влияние паратиреоидэктомии на обратную динамику ремоделирования кардиоваскулярной системы и прогноз при асимптомном ГПТ [15]. Эти обстоятельства дают основание рассматривать ССС как дополнительный орган-мишень для кальцитропных гормонов.

Установлены корреляции нормально-повышенного уровня ПТГ плазмы с частотой выявления ГЛЖ, ДДЛЖ, нарушением циркадного ритма АД, структурным ремоделированием и вазомоторной функцией сосудистой стенки. Кроме того, выявленные взаимосвязи интактных (нормальных) уровней ПТГ плазмы со степенью кардиоваскулярного риска при различной кардиальной патологии демонстрируют важную роль концентрации вне- и внутриклеточного кальция как посредника (мессенджера) патофизиологических процессов, лежащих в основе сердечно-сосудистых заболеваний. Для субклинического первичного ГПТ прежде всего характерно нарушение клеточных механизмов регуляции кальциевого обмена. При этом системные механизмы с участием других органов-регуляторов кальциевого обмена (почки, кишечник, кости) в процесс не вовлечены. Возможно, этим объясняются невыраженные нарушения кальциевого обмена и отсутствие характерных признаков клинически выраженного ГПТ.

Среди возможных причин, объясняющих неблагоприятное влияние субклинического ГПТ на кардиоваскулярную систему, можно выделить следующие факторы. Во-первых, предполагается роль повышенной восприимчивости кальцийзависимых рецепторов, расположенных в различных кардиоваскулярных структурах, что делает ССС наиболее уязвимой при нормальных концентрациях внеклеточного

кальция [3, 10]. Во-вторых, патофизиологическим механизмом гиперфункции паращитовидных желез у больных АГ может являться симпатическая активация, которая стимулирует гиперсекрецию ПТГ [4]. Так как период полураспада ПТГ составляет около 25 мин, то в ранней стадии развития ПТГ стабильного и выраженного повышения уровня ПТГ плазмы не наблюдается. Наверное, этим объясняется также отсутствие значимого повышения содержания кальция в плазме крови – гиперкальциемии у больных с первичным асимптомным ПТГ [1, 7–10]. Наконец, требуется уточнение предельно допустимого физиологического повышения уровня ПТГ плазмы, необходимого для определения асимптомного или малосимптомного первичного ПТГ [2, 5, 6]. Нам представляется наиболее адекватным определение «субклиническая гиперфункция паращитовидных желез», характеризующаяся нормально-повышенными значениями ПТГ плазмы и проявляющаяся признаками поражения ССС, что, возможно, означает начальную стадию клинически манифестирующего первичного ПТГ.

Таким образом, выявлено неблагоприятное прогностическое влияние субклинического первичного ПТГ, проявляющееся высокой частотой и выраженностью ремоделирования сердечно-сосудистой системы у больных АГ. В связи с этим целесообразно определение содержания ПТГ и кальция в плазме крови, суточного кальцийуреза, чтобы идентифицировать группу больных АГ и субклиническим первичным ПТГ для определения сердечно-сосудистого риска и выбора оптимальной тактики антигипертензивной терапии.

Литература

1. Hagström E, Hellman P, Larsson TE et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation* 2009; 119 (21): 2765–71.

2. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease: a review. *Eur Heart J* 2004; 25: 1776–87.
3. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L et al. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (2): 351–65.
4. Старкова Н.Т. Клиническая эндокринология. Руководство. М, 2002.
5. Kamytcheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone levels predict coronary heart disease: the Troms Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004; 11 (1): 69–74.
6. Sugimoto T, Tanigawa T, Onishi K et al. Serum intact parathyroid hormone levels predict hospitalization for heart failure. *Heart* 2009; 95: 395–8.
7. Вороненко И.В., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я., Сыркин А.Л. Состояние сердечно-сосудистой системы при клинически выраженном и малосимптомном первичном гиперпаратиреозе. *Проблемы эндокринологии*. 2009; 3: 17–22.
8. Rubin MR, Maurer MS, McMahon DJ et al. Arterial stiffness in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 90 (6) 3326–30.
9. Walker MD, Fleischer JB, Di Tullio MR et al. Cardiac structure and diastolic function in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (5): 2172–9.
10. Lumachi F, Ermani I M, Luisetto G et al. Relationship between serum parathyroid hormone, serum calcium and arterial blood pressure in patients with primary hyperparathyroidism: results of a multivariate analysis. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 643–7.
11. Cbiu KC, Cbuang LM, Lee NP et al. Insulin sensitivity is inversely correlated with plasma intact parathyroid hormone level. *Metabolism* 2000; 49: 1501–5.
12. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (третий пересмотр). *Кардиоваск. тер. и профилактика*. 2008; 6 (2): 3–32.
13. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–5.
14. Saleh FN, Schirmer H, Sundsfjord J, Jorde R. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J* 2003; 24: 2054–60.
15. Bollerslev J, Rosen T, Mollerup CL et al. Effect of surgery on cardiovascular risk factors in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (7): 2255–61.

* —————

Адекватность пелоидотерапии адаптивным и резервным возможностям больных артериальной гипертензией с сопутствующим остеоартрозом

Т.А.Князева, М.Г.Естенкова

ФГУ Российский научный центр восстановительной медицины и курортологического Минздрава России, Москва

Резюме. Проведена оценка адекватности пелоидотерапии сниженным резервным и адаптивным возможностям больных артериальной гипертензией (АГ) с сопутствующим остеоартрозом. При артериальной гипертензии возможности одного из самых эффективных немедикаментозных методов лечения остеоартроза резко ограничены в связи со стимуляцией симпатoadренальной системы сульфидно-иловыми грязями тепловых характеристик. Установлена адекватность реакции напряжения регуляторных систем на первые процедуры с развитием реакции адаптации на последующие, что отражает активацию регуляторных систем с целью адекватной мобилизации системы кровообращения и свидетельствует о щадяще-тренирующем действии пелоидов умеренных температур на сердечно-сосудистую систему. Под влиянием курсового лечения пелоидами установлены восстановление вегетативной регуляции сердечного ритма, нормализация артериального давления (АД), суточного профиля, циркадного ритма, вариабельности АД, улучшение коронарного и аэробного резервов с повышением работоспособности. Освещены количественные критерии ответной реакции дезадаптации, при которой грязелечение тепловых характеристик больным АГ противопоказано.

Ключевые слова: артериальная гипертензия с сопутствующим остеоартрозом, илово-сульфидная пелоидотерапия, вариабельность сердечного ритма, адекватность резервным возможностям.

Pelotherapy adequacy to adaptive and reserve abilities in hypertensive patients with concomitant osteoarthritis

T.A.Knyazeva, M.G.Estenkova

FSI Russian Scientific Center for Restorative Medicine and Balneotherapy Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow

Summary. An assessment of the pelotherapy adequacy to the reduction in reserve and adaptive capacity in hypertensive patients with concomitant osteoarthritis has carried out. Abilities of one of the most effective non-drug treatments for osteoarthritis are severely limited in hypertension due to the sulfide-silt mud stimulation of the sympathoadrenal system. There determined the adequacy of regulation systems tension reaction for the first procedure with the development of adaptation reaction to subsequent, which reflects the activation of regulatory systems to adequately mobilize the circulatory system and indicates the trainee-sparing action of the moderate temperatures peloids on the cardiovascular system. The course of peloid therapy promotes restoration of automatic heart rhythm regulation, blood pressure (BP), its circadian rhythm and variability normalization, improvement of coronary and aerobic reserves with an increase in efficiency.

This report indicates the quantitative criteria of desadaptation response in which pelotherapy of thermal characteristics in hypertensive patients is contraindicated as well.

Key words: arterial hypertension with concomitant osteoarthritis, silt-sulphide peloidotherapy, heart rate variability, the adequacy to reserve abilities.

Сведения об авторах

Князева Татьяна Александровна – проф., д-р мед. наук ФГУ Российский научный центр восстановительной медицины и курортологического Минздрава России, Москва

Естенкова Марина Георгиевна – канд. мед. наук, санаторий «Заря» Медицинского управления делами президента РФ

В настоящее время назрела необходимость развития специализированного реабилитационного направления, разрабатывающего и оптимизирующего подходы и технологии реабилитации кардиологических заболеваний, утяжеленных наличием как ассоциированных кардиологических состояний [ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярной болезни], так и социально значимыми

сопутствующими заболеваниями, от которых зависит риск развития жизнеугрожающих осложнений.

Адекватность разрабатываемых лечебных технологий возможностям адаптации и резервам, сниженным при сердечно-сосудистых заболеваниях, служит главной оценкой эффективности и корректности технологий, свидетельствует об оптимизации терапевтических подходов.

Таблица 1. Реакция АД, ЧСС на однократные процедуры пелоидотерапии

Показатели средние значения по группам (M±m)	1-я группа (n=40)			2-я группа (n=40)		
	№ процедуры					
	1	3	10	1	3	10
Систолическое АД, мм рт. ст.	159,71±2,1	160,1±,21	125,6±3,2*	160,6±2,9	159,3±2,8	140,2±2,3*
	165,3±2,0** 3,5%	164,3±1,9	132,8±4,7	164,3±1,8** 2,75%	163,4±3,8	142,1±3,6
Диастолическое АД, мм рт. ст.	93,34±1,8	92,3±4,21	84,6±2,1	93,27±2,95	91,14±3,21	86,1±1,4
	95,31±3,1	89,1±3,7	84,2±3,27	92,1±1,23	90,12±2,34	84,24±3,37
ЧСС, уд/мин	74,24±2,10	72,18±2,3	66,2±3,1	75,25±2,18	72,12±2,12	72,4±1,1
	82,25±3,1*	78,13±3,5*	72,25±2,8	78,63±1,12	74,23±1,4	72,23±3,2
	10,7±2,3%	8,3±1,7%	7,3%±3,7	6±2,3%		

Артериальная гипертензия (АГ) для большинства развитых стран является серьезной медицинской проблемой. Именно с ее прямыми последствиями – инсультом головного мозга и инфарктом миокарда, связаны многочисленные случаи преждевременной смерти.

Более 80% больных АГ страдают сопутствующей патологией опорно-двигательного аппарата – остеоартрозом, который сам по себе приводит к инвалидизации.

Имеет место взаимная отягощенность этих социально значимых заболеваний. Практически все применяемые при остеоартрозе лекарственные средства повышают уровень артериального давления (АД) у гипертоников, нивелируют эффективность гипотензивной терапии и провоцируют развитие АГ даже у нормотоников. Наличие остеоартроза резко затрудняет реабилитацию больных АГ методами лечебной физкультуры (ЛФК), общей бальнео-пелоидотерапией. В свою очередь нарушение периферического кровообращения при АГ приводит к ухудшению метаболизма хряща, служит важным патогенетическим звеном в происхождении и поддержании остеоартроза.

Одним из самых активных немедикаментозных факторов лечения остеоартроза является пелоидотерапия.

Не в полной мере получила оценку адекватность пелоидотерапии сниженным резервным и адаптивным возможностям больных АГ при использовании грязей тепловых характеристик, обладающих влиянием на патогенетические звенья остеоартроза: известна активизация симпатoadренальной системы под влиянием сульфидно-иловых грязей. В то же время гиперактивность симпатической нервной системы – одно из главных патогенетических звеньев АГ, особенно на стадии ее становления. Повышение активности симпатoadренальной системы, как известно, может вызвать неблагоприятные последствия в виде повышения потребности миокарда в кислороде, усиления ишемии миокарда и нарушений ритма.

Цель данного исследования заключалась в изучении эффективности и адекватности методов пелоидотерапии сниженным адаптивным и резервным возможностям больных АГ с сопутствующим гонартрозом с целью разработки методов грязелечения для таких пациентов.

Материалы и методы лечения

Под наблюдением находились 105 пациентов с гипертонической болезнью I–II стадии, АГ 1–2-й степени тяжести с низким, средним или выраженным дополнительным риском: 1, 2 или 3 (согласно Рекомен-

дациям РМО по АГ ВНОК, 2008 г.) с сопутствующим гонартрозом I–III рентгенологической стадии.

У 25 (23,8%) больных диагностирована ИБС со стенокардией I–II функционального класса (ФК), в связи с чем установлен сердечно-сосудистый риск 3 (выраженный) и проведен дополнительный анализ эффективности пелоидотерапии. У 6 больных отмечены в анамнезе редкие кризы I-го типа, 10 пациентов страдали дисгормональной миокардиострофией.

После проведения первичного обследования больные были рандомизированы на 3 группы. Из исследования исключены пациенты, получавшие β-адреноблокаторы в качестве базовой гипотензивной терапии [в связи с их влиянием на изучаемую переменную сердечного ритма (BCP)] и пациенты с клиническими признаками синовита коленных суставов или воспаления периартикулярных тканей, с сахарным диабетом. Все больные получали базовое санаторно-курортное лечение, включающее щадяще-тренирующий двигательный режим и ЛФК. Проводилась пелоидотерапия по щадящей методике: ограниченная область аппликаций с наложением илово-сульфидной грязи на область пораженных коленных суставов на 20 мин, курс 8–10 процедур, 40 больным 1-й группы накладывали грязевые аппликации умеренных температур – 38–40°C, больным 2-й группы (40 человек) проводили пелоидотерапию холодных температур – 28–32°C. Больные 3-й группы (25 пациентов) получали базовую санаторно-курортную терапию без грязелечения.

С целью установления адекватности процедур грязелечения адаптивным возможностям изучаемых больных проведено сравнительное изучение вегетативной регуляции сердца и гемодинамического ответа: реакций АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС) на однократные процедуры грязелечения умеренных и низких температур: на 1, 3-ю, последнюю процедуры и на курс лечения, суточное мониторирование АД (СМАД).

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что первые процедуры грязей умеренной температуры вызывают больший гемодинамический ответ, чем пелоиды низких температур. На последующие процедуры развивается адаптационная реакция, приводящая к выраженному гипотензивному эффекту и урежению ЧСС, к окончанию курса лечения уровни которых приближаются к здоровым, отмечена большая степень снижения АД к окончанию лечения по сравнению со 2-й группой (табл. 1).

Таблица 2. Динамика показателей ВСР на однократные процедуры и курс пелоидотерапии у больных АГ с сопутствующим гонартрозом

Показатели (M±m)	1-я группа (n=40)		2-я группа (n=40)		3-я группа (n=15)	
	№ процедуры		№ процедуры		№ процедуры	
	1	10	1	10	1	10
SDNN, мс (40–80)	62,84±5,6	105,3±9,3**	63,2±6,3	91,4±5,3**	63,6±6,1	89,2±3,4** (40,2%)
	52,7±6,3	98,4±5,6 (+66,85%)	55,4±13	89,2±6,8 (+44,6%)		
RMSSD, мс (20–50)	33,50±3,2	45,2±2,12**	31,70±2,9	41,8±2,1**	34,6±4,6	
	27,2±3,3	42,4±6,1	27,3±3,2	39,5±3,2		
HF, nu	24,3±1,25	31,9±1,7**	25,5±2,14	30,5 ±4,26**	24,37±2,34	28,85±1,15**
	19,2±1,39*	27,9±2,4	21,4 2±2,8***	29,8±2,74		
LF, nu	75,6±1,25	64,4±1,7**	76,8±2,24	69,4±1,26***	74,8±2,1	69,3±1,34 (-7,3%)
	80,7±1,39*	70,07±2,4 (-14,8%)	77,3±1,33	72,56±2,34 (-7,2%)		
LF/HF	3,11±0,17	2,17±0,2**	2,93±0,24	2,52±0,17**	3,11±0,24	2,24±0,23** (-15%)
	4,2±0,27*	2,58±0,23 (-30%)	3,19±0,15	2,43±0,27 (-17%)		
AMo, (мс)	51,1±2,9		49,7±3,3		48,3±4,4	

Примечание: в числителе – значения показателей до процедуры, в знаменателе – после процедуры; * – достоверные различия на уровне <0,05 между ними; ** – достоверные различия между показателями до и после курса лечения, *** – тенденция к достоверности различий.

Учащение сердечных сокращений у больных 1-й группы было достоверным только на 1-й процедуре (10,7%) и к окончанию курса лечения достигло нормальных величин.

Установлено большее количество больных 1-й группы, ответивших повышением АД на 1-ю процедуру: соответственно 10 (25%) и 6 (15%) больных при равнозначном по величине повышении АД (на $9,8 \pm 1,2\%$ в 1-й и на $9,6 \pm 2,3\%$ во 2-й группе). В качестве оценки адекватности (в основном физических тренировок) в последнее время возобновлена ориентация на динамику ВСР.

Согласно Р.М.Баевскому (1997 г.), вегетативная нервная система служит индикатором адаптационно-приспособительной деятельности организма. Определение динамики ВСР позволяет оценить уровень напряжения адаптационных систем, по которым устанавливают адекватность нагрузки функциональному состоянию организма.

До лечения выявлено снижение ВСР, связанное с ослаблением парасимпатических и относительным усилением симпатических влияний, достигающее наибольшей выраженности у больных АГ, ассоциированной с ИБС.

На первую процедуру пелоидов умеренных температур при недостоверном снижении ВСР выявлено снижение парасимпатических и увеличение симпатических влияний. Гиперсимпатикотония во время грязевой аппликации умеренной температуры отмечена в основном у больных с исходно сниженными показателями ВСР. На последнюю процедуру динамики показателей ВСР не зарегистрировано.

Реакция АД, ЧСС и ВСР на процедуру пелоидов умеренных температур выражена в начале лечения, ослабевает на 3-ю процедуру, становясь к концу лечения (на 10-ю процедуру) статистически недостоверной, что отражает умеренную динамику, возникающую как ответ вегетативной нервной системы на любое внешнее воздействие, например на небольшое повышение физической активности, которое сопровождается мобилизацией симпатоадреналовой системы.

Такая умеренная динамика и направленность напряженности регуляторных систем и гемодинамического ответа свидетельствуют о повышении их адаптации в процессе лечения, а главное – об адекватности воздействия процедур с умеренной температурой грязевых аппликаций. Как известно, краткосрочные эффекты совместной работы этих систем у здоровых людей направлены на активацию компенсаторных жизнеобеспечивающих механизмов и сопровождаются подъемом АД, увеличением ЧСС, повышением свертываемости крови и т.д.

Курсовая пелоидотерапия умеренных температур способствовала восстановлению вегетативной регуляции сердца: увеличению ВСР и улучшению баланса между парасимпатическими и симпатическими влияниями (табл. 2).

Положительная динамика ВСР свидетельствует об определенном повышении под влиянием пелоидов умеренных температур адаптивных возможностей сердечно-сосудистой системы. Основой такого влияния следует считать тренирующее воздействие теплового фактора: усиление непосредственного периферического вазодилатирующего эффекта, снижение тонуса сосудов, а также увеличение проницаемости кожи. Вследствие повышения проницаемости увеличивается депонирование в коже ингредиентов и метаболитов пелоидов за счет повышения их резорбции и вследствие этого – повышение их физиологического действия.

Отсутствие реакции на низкотемпературные пелоиды связано с отсутствием влияния на периферическое кровообращение, тонус сосудов, являющихся существенными звеньями АГ.

Проведен анализ по разработанным Г.И.Сидоренко и соавт. (2008 г.) критериям количественной оценки реакции ВСР, разработанным авторами на любую нагрузку (физическую, психологическую и др.) с целью определения функционального резерва регуляторных систем.

Согласно этим критериям, у 34 из 40 (у 85,5%) обследованных на однократную процедуру пелоидов

Таблица 3. Сравнительная динамика СМАД под влиянием курсов санаторного лечения с включением пелоидотерапии

Наименование показателей		1-я группа (n=40)			2-я группа (n=40)		
		до-	после курса	p	до-	после курса	p
Среднесуточное давление, мм рт. ст. за сутки	САД	133,5±4,0	118,42±2,5	<0,01	135,3±1,8	124,06±2,0	>0,1
	ДАД	88,51±0,6	82,67±2,52	<0,01	85,5±3,1	77,11±3,0	>0,1
Среднедневное давление, мм рт. ст.	САД	142,86±4,9	127,0±2,27	<0,01	139,9±4,0	127,02±4,9	>0,1
	ДАД	94,14±1,9	85,57±2,36	<0,02	89,0±2,0	82,00±1,9	>0,1
Среднепочное давление, мм рт. ст.	САД	127,25±2,87	114,0±2,5	<0,01	128,0±2,0	116,0±2,7	>0,1
	ДАД	86,4±2,2	75,25±1,12	<0,01	86,5±1,7	84,4±2,3	>0,1
Суточный индекс, %, перепад день/ночь	САД	10,59±0,05	18,31±0,31	<0,01	9,9±1,8	16,60±1,3	>0,1
	ДАД	13,49±0,16	24,3±1,35	<0,01	15,0±2,3	16,5±2,0	>0,1
Величина утреннего подъема, мм рт. ст.	САД	19,4±1,6	13,6±3,0	>0,1	17,5±2,3	14,2±3,1	>0,1
	ДАД	13,5±3,0	6,0±1,29	<0,01	11,4±2,9	7,2±1,7	>0,1
Скорость утреннего подъема, мм рт. ст., ч	САД	12,10±1,38	6,25±4,7	>0,1	17,31±2,8	18,5±2,4	>0,1
	ДАД	6,88±0,6	7,4±2,6	>0,1	8,4±2,6	9,1±2	>0,1
Вариабельность АД за 24 ч, мм рт. ст.	САД	18,29±0,84	13,71±0,95	<0,05	17,88±1,33	16,4±0,9	>0,1
	ДАД	15,97±0,93	10,24±0,8	<0,05	14,94±0,9	14,2±0,8	>0,1
Вариабельность АД за день, мм рт. ст.	САД	18,66±1,16	11,17±0,69	<0,02	17,42±0,9	12,8±0,4	>0,1
	ДАД	15,26±0,84	11,23±0,31	<0,01	15,1±0,7	11,3±0,7	>0,1
Вариабельность АД за ночь, мм рт. ст.	САД	15,84±0,52	10,53±0,79	<0,02	16,74±0,9	15,6±0,7	>0,05
	ДАД	14,3±0,52	8,44±0,37	<0,01	13,2±0,9	12,7±0,8	>0,05

Примечание. 1-я группа – больные, получавшие пелоиды умеренных температур, 2-я группа – больные, получавшие пелоиды низких температур.

умеренных температур была установлена благоприятная адаптивная реакция по ВСР, сопровождаемая адекватной динамикой ЧСС и АД.

Реакцию остальных 15% больных согласно этим критериям следует оценить как реакцию дезадаптации, свидетельствующую о напряжении нейровегетативной регуляции с избыточной активацией симпатического и уменьшением парасимпатического тонуса. Количественными критериями реакции дезадаптации служат $LF > 50\%$, $HF < 30\%$, $LF/HF > 2,5$. Эти больные страдают АГ 2-й степени с ассоциированной ИБС, имели в исходе сниженную ВСР с гиперсимпатикотонией. Их реакция на 1-ю процедуру сопровождалась дальнейшим снижением ВСР и увеличением вклада симпатической нервной системы в его регуляцию.

У данных пациентов установлена корреляция с повышением АД более чем на 10 мм рт. ст. и учащением ЧСС свыше 10–15 уд/мин. Все больные с установленной реакцией дезадаптации страдали ИБС, стенокардией II ФК. У двоих из них на ЭКГ была отмечена депрессия сегмента по ишемическому типу в покое, во время 1-й процедуры развилась стенокардия.

При ИБС снижение ВСР ниже нижней границы нормы оценивают как прогностически неблагоприятное. Установлена связь между ишемическими изменениями, повышением тонуса симпатической нервной системы и снижением параметров ВСР, в частности при физической нагрузке (И.В.Ахметшина, 2008). Следует отметить, что низкой ВСР в клинике придается доказанная значимость только у больных с ИБС, перенесших острый инфаркт миокарда в качестве прогноза развития жизнеугрожающих аритмий и летальности, а также при диабетических ангиопатиях в качестве прогноза развития тяжелых диабетических нейропатий.

Установлено, что реакция на грязевые аппликации умеренных температур зависит от исходного состояния вегетативной регуляции организма, гемодинамики (отражением последнего является повышенная

реакция АД и ЧСС) и наличия ассоциированных кардиологических заболеваний.

По данным СМАД лечебный комплекс с включением грязей умеренно тепловых процедур оказал по сравнению с холодными грязями большее влияние на суточный ритм АД: под его влиянием снизилась дневная и ночная вариабельность, улучшился циркадный ритм, более значимо уменьшились величина и скорость подъема АД в ранние утренние часы, что особенно важно для больных АГ, поскольку резкий подъем АД в ранние утренние часы (с 4 до 10 ч) вызывает наибольшее количество инфарктов и инсультов (Л.И.Ольбинская, 1998) (табл. 3).

Влияние на суточный ритм АД 1-го комплекса связано с температурным фактором, оказывающим дополнительный спазмолитический, в основном периферический эффект со снижением сосудистого тонуса – один из конечных патогенетических моментов реализации гипотензивного действия.

Повышение адаптивных возможностей констатируется повышением эффективности функционирования сердечно-сосудистой системы: у больных 1-й группы отмечено большее снижение прессорных реакций, снижение потребления миокардом кислорода при выполнении физической работы, большая степень повышения мощности пороговой нагрузки, которая возросла на 24,5%, в группе больных, получавших низкотемпературную пелоидотерапию, – на 12,38%.

В исследовании подтверждены данные о большей терапевтической эффективности при гонартрозе, неосложненном синовии, локального применения щелочных сульфидно-иловых грязей умеренных температур (38–40°C) по сравнению с пелоидами низких температур (28–30°C).

Анализ доминирующих клинических проявлений гонартроза, таких как боль в покое и при движении (по ВАШ), а также время прохождения дистанции в 15 м показал уменьшение их в большей степени при применении пелоидов умеренных температур.

Такой важный показатель эффективности проводимого лечения, как снижение потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП), имеет самостоятельное значение для изучаемых больных АГ, поскольку известно гипертензивное действие медикаментов этой группы, имел достоверность к концу курса лечения только в группе больных, получавших пелоиды умеренных температур. Снижение потребности в НПВП до 14,5% ($p < 0,05$) продолжалось у этих пациентов еще в течение последующих 3 мес. У больных, леченных пелоидами низких температур, по окончании курса лечения не отмечено снижения необходимых доз НПВП, имело место лишь краткосрочное снижение их доз только через месяц после окончания лечения всего до 9%, через 3 мес зарегистрировано их повышение на 4%.

Таким образом, установлено, что пелоидотерапия с ограниченной областью аппликаций, щадящей расстановкой процедур у больных АГ с сопутствующим гонартрозом улучшает функциональное состояние опорно-двигательного аппарата и сердечно-сосудистой системы.

Установлена адекватность ответной реакции вегетативной регуляции на процедуры пелоидов умеренных температур системам адаптации и регуляции больных АГ с сопутствующим гонартрозом.

Реакция на однократные воздействия пелоидов умеренных температур заключается в перестройке вегетативной регуляции с адекватным повышением симпатических влияний и гемодинамического ответа, приводящая в результате курсового лечения к повышению ВСР и парасимпатических влияний на сердце, гипотензивному эффекту с улучшением суточного профиля, циркадного ритма, вариабельности АД, экономизации работы, повышению толерантности к физическим нагрузкам, отражает активацию регуляторных систем с целью мобилизации системы кровообращения, оказывает тренирующее действие, аналогичное физическим и бальнеологическим нагрузкам.

Установлена большая терапевтическая эффективность сульфидно-иловых грязей умеренных температур по сравнению с низкотемпературными пелоидами при неосложненном воспалительном процессом форм гонартроза, сопутствующего АГ.

Из грязелечения этой категории больных нерационально исключать тепловой фактор, способствующий длительной местной гиперемии кожи с влиянием на периферическое кровообращение и общую гемодинамику, усилению метаболизма подлежащих тканей (в данном исследовании суставов), ускорению регенерации и повышению адсорбционной способности кожи, сосудистой проницаемости.

В то же время установлено, что пелоидотерапия умеренных температур вызывает повышенную напряженность вегетативных регуляторных систем, выраженный гемодинамический ответ у больных с исходно сниженной ниже нормы ВСР, присущей больным АГ с ассоциированной ИБС. Это диктует целесообразность ограничения показанности пелоидотерапии умеренных температур у больных АГ 1–2-й степени с ассоциированными кардиологическими состояниями (ИБС, дисгормональной кардиомиопатией и др.), сопровождаемыми в большинстве случаев прогностически неблагоприят-

ным, по данным проспективных исследований, снижением ВСР.

Таким больным показано санаторное лечение с включением пелоидов низких температур.

Выводы

1. Установлены терапевтическая эффективность и адекватность адаптационным и резервным возможностям больных АГ с сопутствующим гонартрозом пелоидотерапии умеренных и низких температур, которая улучшает функциональное состояние как опорно-двигательного аппарата, так и сердечно-сосудистой системы.
2. Адекватность реакции напряжения регуляторных систем на первые процедуры с развитием реакции адаптации на последующие процедуры (по динамике ВСР, АД и ЧСС) отражает активацию регуляторных систем с целью адекватной мобилизации системы кровообращения и свидетельствует о щадяще-тренирующем действии пелоидов умеренных температур на сердечно-сосудистую систему.
3. Под влиянием санаторного лечения с включением пелоидов умеренных температур происходит восстановление вегетативной регуляции сердечного ритма, суточного профиля, циркадного ритма, вариабельности АД, улучшение коронарного и аэробного резервов с повышением работоспособности, а также нормализация АД. У больных, получавших низкотемпературное грязелечение, не установлено влияния на вышеуказанные системы регуляции и резервы сердечно-сосудистой системы: динамика была равнозначна, а следовательно, обусловлена влиянием факторов, входящих в базовое санаторное лечение.
4. Сульфидно-иловые грязи умеренных температур (38–40°C) при неосложненном воспалительном процессом форм гонартроза в большей степени, чем пелоиды низких температур (28–30°C), уменьшают артралгии (по суммарному показателю WOMAS на 20,4 и 10,36% соответственно), способствуют более значимому улучшению функциональной способности коленных суставов по данным индекса Leguesne, снижению потребности в НПВП, что отражается в оценке качества жизни пациентов по индексу HAQ (19 и 9,5%).
5. Отмечены более раннее наступление и большая длительность (до 6 мес) сохранения лечебного эффекта после санаторного лечения с включением пелоидов умеренных температур, в то время как при применении пелоидов низких температур результаты по разным показателям сохранялись от 1 до 3 мес.
6. У больных с исходной ВСР ниже нормы ($SDNN < 40$) реакция на процедуры пелоидов умеренных температур характеризуется дальнейшим снижением ВСР, большим, чем в общей группе, повышением активности симпатической нервной системы, ЧСС и АД и коррелирует ($r = 0,67$) с присутствием в этой группе больных с ИБС и климактерической миокардиодистрофией, ассоциированных с АГ и характеризующихся повышенной симпатической реактивностью.

Это диктует целесообразность ограничения показанности пелоидотерапии умеренных температур больными АГ 1–2-й степени с ассоциированными ИБС и дисгормональной кардиомиопатией.

Практические рекомендации

1. Разработанные методики пелоидотерапии рекомендованы для лечения больных АГ 1–2-й степени с сопутствующим гонартрозом II–III рентгенологической стадии, которые восстанавливают функциональное состояние опорно-двигательного аппарата и сердечно-сосудистой системы.
2. В связи с доказанной большей эффективностью восстановления клинко-функционального состояния сердечно-сосудистой системы, уменьшением проявлений гонартроза и повышением качества жизни пациентов под влиянием пелоидов умеренных температур больным АГ без ассоциированных кардиологических состояний (ИБС, дисгормональная кардиомиопатия) при неосложненном воспалительным процессом остеоартрозе коленных суставов (клинически значимых синовита, бурсита, воспаления периартикулярных тканей) рекомендовано применение грязелечения умеренных температур (38–40°C). Используют ограниченные по площади аппликации (на область коленных суставов) при щадящей расстановке процедур (через день).
3. Для определения показаний к включению в лечебный комплекс пелоидов умеренных температур следует проводить оценку адекватности реакции регуляторных и адаптивных систем на первую процедуру по динамике ВСР, АД, ЧСС.

Количественными критериями ответной реакции дезадаптации служат повышение активности симпатических (>50%), снижение парасимпатических (>30%) влияний и повышение их отношения >2,5%, сопровождаемых повышением АД на процедуру более чем на 10 мм рт. ст. и учащением ЧСС свыше 10–15 уд/мин. В учреждениях практического здравоохранения можно ориентироваться на реакцию АД и ЧСС, поскольку тахикардия является адекватным проявлением гиперсимпатикотонии.

Этой категории больных рекомендуют пелоиды низких температур, обладающие меньшей терапевтической эффективностью, но не оказывающие влияния на регуляторные и гемодинамические процессы.

4. Больным АД 1–2-й степени тяжести с ассоциированными кардиологическими заболеваниями – ИБС и дисгормональной кардиомиопатией, сопровождаемыми в большинстве случаев прогностически неблагоприятным для этой нозологии снижением исходно сниженной ВСР, не рекомендуется включение в лечебный комплекс пелоидотерапии умеренных температур. Для этой категории пациентов более адекватным является грязелечение низких температур.
5. Из представленных результатов следует, что в данном исследовании разработаны дифференцированные методики пелоидотерапии больных АГ с сопутствующим гонартрозом с установлением показаний и противопоказаний к каждой из них.

Список использованной литературы

1. Алмазов В.А., Шляхто Е.В., Конради А.О. Показатели вариабельности сердечного ритма у больных гипертонической болезнью, взаимосвязь с параметрами гемодинамики и структурно-функциональным состоянием миокарда. *Артериальная гипертензия*. 1996; 2: 7–11.
2. Ахметшина И.В. Оптимизация двигательного режима на курортном этапе реабилитации больных ИБС. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пятигорск, 2008.

3. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма в риске развития заболевания. М., 1997.
4. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. *Ультразвуковая функциональная диагностика*. 2001; 3: 108–27.
5. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. *Кардиоваск. тер. и профилактик.* 2008; Прил. 2.
6. Калинин С.В. Физиология грязелечения как частный случай неспецифической адаптации организма. *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры*. 2003; 4: 52–3.
7. Каннел В.Б. Кардиопротекция и антигипертензивная терапия: важность оценки ассоциированных факторов коронарного риска (Фремингемский опыт). *Медицинские новости*. 1999; 3: 32–6.
8. Кирьянова В.В. Грязелечение. В кн. I Физиотерапия и курортология. Под ред. В.М.Боголюбова. М.: Бином, 2008; с. 105–21.
9. Князева Т.А., Бадтиева В.А. Физиобальнеотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. *Практ. руководство*. М.: МЕД-пресс-информ, 2008.
10. Лила А.М., Карпов О.И. Остеоартроз: социально-экономическое значение и фармакоэкономические аспекты патогенетической терапии. *РМЖ*. 2004; 11 (23): 1277–80.
11. Львова Н.В., Тулицына Ю.Ю., Орус-Оол В.К., Лебедева О.Д. Влияние аппликаций пелоидов разных температур на состояние сердечно-сосудистой системы больных остеоартрозом в сочетании с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. *Вопр. курорт.* 2009; 5.
12. Медицинская реабилитация. Изд. второе дополненное в 3 т. Под ред. В.М.Боголюбова. М., 2007.
13. Мультиановский Б.Л., Лецинский Л.А., Кузелин Ю.Л. Влияние артериальной гипертензии на частотные показатели вариабельности сердечного ритма по данным суточного мониторинга электрокардиограммы. *Вестн. аритмологии*. 2005; 40: 39–44.
14. Ольбинская Л.И., Мартынов А.И., Хапаев Б.А. Мониторирование артериального давления в кардиологии. М., 1998; с.122–3.
15. Рябыхина Г.В., Соболев А.В. Вариабельность ритма сердца. М., 2001.
16. Серуенко И.В., Алексеева И.А., Камбегова А.А., Наумов В.Г. Нарушения вегетативной иннервации миокарда у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2004; 8: 82–7.
17. Сидоренко Г.И., Комиссарова С.М., Островский Ю.П. Вопросы адаптации в клинической кардиологии (количественная оценка резервов адаптации по данным прекодиционирования). *Кардиология*. 2006; 3: 19–24.
18. Соколов С.Ф., Малкина Т.А. Клиническое значение оценки вариабельности сердечного ритма. *Сердце*. 2002; 2: 72–5.
19. Физиотерапия и курортология. Под ред. В.М.Боголюбова. Кн. 1, 2. М.: Бином, 2008; кн. 1. с. 407, кн. 2 с. 311.
20. Хаспекова Н.Б. Диагностическая информативность мониторинга вариабельности ритма сердца. *Вестн. аритмол.* 2003; 32: 15–28.
21. American Coll. Rheumatology Subcommittee on OA Guidelines. Recommendations for the medical management of the hip and knee. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1905–15.
22. Gibelin P, Dadoun M, Morand P. Heart rate variability in chronic heart failure: prognostic value. *Eur Heart J* 1996; 17: 28.
23. La Rovere MT, Pinna GD et al. Baroreflex sensitive and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias—Implications for clinical trials. *Circulation* 2001; 2072.
24. Lippiello L. Glucosamine and chondroitin sulfate: biological response modifiers of chondrocytes under simulated conditions of joint stress. *Osteoarthritis Cartilage* 2003; 11 (5): 335–42.
25. May O, Arildsen H & Moller M. Parasympathetic function during deep breathing in the general population: relation to coronary risk factors and normal range. *J Intern Med* 1999; 45 (3): 287–94.
26. Palatini P. Sympathetic Overactivity in Hypertension: A Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Current Hypertens Reports* 2001; 3 (Suppl. 1): 53–9.
27. Task Force of the European of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurements, Physiological Interpretation and Clinical Use. *Circulation* 1996; 93: 1043–65.
28. Verbuggen G, Goemaere S and Veys EM. Systems to assess the progression of finger joint osteoarthritis and the effect of disease modifying osteoarthritis. *Clin Rheum* 2002; 21: 231–43.

Ведение больных с дислипидемиями в клинической практике в соответствии с Европейскими рекомендациями 2011 года

М.Г.Бубнова

ФГУ ГНИЦ Профилактической медицины Минздравсоцразвития РФ;
ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздравсоцразвития РФ

Резюме. В настоящей статье представлены обзор и критические замечания по основным положениям новых Европейских рекомендаций по управлению дислипидемиями. Указывается на их значимость для реальной клинической практики. Также в обзоре обсуждаются вопросы низкой приверженности пациентов лечению на примере Российской клинической программы. Приводятся суждения врачей практического здравоохранения относительно необходимости применения клинических рекомендаций в своей практике.

Ключевые слова: дислипидемия, гиперлипидемия, атеросклероз, статины.

Management of patients with dyslipidemias in clinical practice according to European guidelines 2011

M.G.Bubnova

State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health and Social Development of the RF;
I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health and Social Development of the RF
of the Russian Federation

Summary. The paper provides a review and criticisms of the main points of the new European guidelines for the management of dyslipidemias. It points to their importance for real clinical practice. The review discusses low patient compliance in case of the Russian clinical program. It also gives the opinions of practitioners as to that they should use the clinical guidelines in their practice.

Key words: dyslipidemia, hyperlipidemia, atherosclerosis, statins.

Сведения об авторе

Бубнова Марина Геннадьевна – д-р мед. наук, проф., руководитель отд. реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лаб. профилактики атеросклероза и тромбоза ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздравсоцразвития РФ.
E-mail: mbubnova@gnicPM.ru

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) вследствие поражения сосудистой стенки атеросклерозом – первостепенная причина преждевременной смертности в Европе, а также в России. К настоящему времени определена многофакторность в развитии ССЗ, обусловленных атеросклерозом. Среди факторов риска (ФР) в первую очередь следует выделить нарушения в системе транспорта липидов и липопротеидов (ЛП), выражающиеся в виде атерогенных гиперлипидемий (ГЛП) или дислипидемий (ДЛП). Наибольшего внимания требуют повышенные уровни общего холестерина (ХС) и его атерогенной фракции ХС ЛП низкой плотности (ЛПНП), рассматривающихся сегодня в качестве первичной цели в профилактике ССЗ.

К развитию ССЗ предрасполагают выявления в сыворотке крови атерогенной триады нарушений метаболизма ЛП, включающей в себя повышение уровня ремнантов ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП) как отражение гипертриглицеридемии, рост количества мелких плотных частиц ЛПНП и снижение концентрации антиатерогенного ХС ЛП высокой плотности (ЛПВП). Для эффективной профилактики ССЗ эти липидные параметры должны находиться в пределах рекомендуемых оптимальных значений.

В июне 2011 г. Европейское общество кардиологов (ЕОК) совместно с Европейским обществом по атеросклерозу (ЕОА) при поддержке Европейской ассоциации по кардиоваскулярной профилактике и реабилитации представили первые самостоятельные рекомендации по управлению ДЛП [1]. Ранее глава по контролю ГЛП и ДЛП являлась частью Европейских рекомендаций по профилактике ССЗ в клинической практике. Издание единых рекомендаций по управлению ДЛП было продиктовано необходимостью достижения консенсуса между множеством существующих рекомендаций по данной проблеме, а также расширением врачебной аудитории – от врачей общей практики и кардиологов до специалистов липидных и метаболических клиник.

Цель любых рекомендаций – помочь врачам в принятии решений в процессе их ежедневной клинической практики. Любое решение о вмешательстве или назначении пациенту лечения и обследования основывается на классах рекомендаций (табл. 1) и уровнях доказательности (табл. 2).

В новых рекомендациях выделяются 12 глав, посвященных проблемам ДЛП. Это оценка общего ССР, лабораторная диагностика липидных нарушений, цели терапии, модификация образа жизни, лекарства для

Таблица 1. Классы рекомендаций

Класс рекомендаций	Определение	Подтверждение использования
I	Существуют доказательства или соглашение экспертов о том, что процедура или вмешательство полезно и эффективно	Рекомендуется/требуется
II	Существуют противоречивые доказательства и/или расхождение мнений экспертов о пользе/эффективности процедуры или вмешательства	
IIa	Доказательства и мнения экспертов свидетельствуют в пользу процедуры или вмешательства	Должны быть рассмотрено
IIb	Польза/эффективность процедуры или вмешательства менее убедительны	Может быть рассмотрено
III	Существуют доказательства или мнение экспертов, что процедуры или вмешательства бесполезны/неэффективны и в некоторых случаях могут быть опасны	Не рекомендуется

коррекции различных типов ГЛП и ДЛП, в том числе в разных клинических ситуациях, мониторинг липидов и ЛП крови, а также ферментов на фоне гиполипидемической терапии, улучшение приверженности пациентов изменениям образа жизни и липидкорректирующей терапии.

Основные положения первичных рекомендаций ЕОК/ЕОА, которые идут красной нитью через весь материал:

- первичная цель гиполипидемической терапии – снижение уровня ХС ЛПНП в сыворотке крови;
- назначение гиполипидемической терапии с позиции общего ССР;
- препараты первого выбора – статины, другие в зависимости от типа ГЛП и ДЛП;
- обязательное титрование дозы статина до адекватной;
- при наличии показаний переход к комбинированной гиполипидемической терапии;
- критерий эффективности гиполипидемической терапии – достижение целевого уровня ХС ЛПНП;
- цель ХС ЛПНП соотносится с величиной ССР.

Оценка общего ССР

Уровень ССР рекомендуется оценивать всем пациентам с ДЛП. В первичной профилактике для этого можно использовать разные системы: Фрамингемскую (Framingham Heart Study) для оценки риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) в ближайшие 10 лет, PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster study) для оценки риска общих сердечно-сосудистых событий в ближайшие 10 лет и SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation) для оценки первого фатального сердечно-сосудистого события (ССС) в ближайшие 10 лет.

В новых рекомендациях указывается на необходимость определения суммарного (общего) ССР, включающего как фатальные, так и нефатальные ССС. Так, по системе SCORE высокий фатальный ССР $\geq 5\%$ трансформируется в 15% общий ССР (фатальные + нефатальные твердые ССС) у мужчин и в 20% общий ССР у женщин.

Впервые в рекомендациях показано, что учет уровня ХС ЛПВП при определении риска фатальных ССС по системе SCORE реально модифицирует этот риск на всех уровнях вне зависимости от возраста и пола. Например, у курящего мужчины 60 лет ССР по системе SCORE равняется 5,5%, но если учитывать концентрацию ХС



Липтонорм®

АТОРВАСТАТИН

Напомнит о себе, чтобы забыть о болезни!






- Календарная упаковка, позволяющая контролировать регулярный прием препарата
- Средняя стоимость одного дня лечения – 10 рублей¹
- Доказанная терапевтическая эквивалентность оригинальному аторвастатину²

¹ Расчет проведен исходя из средней стоимости упаковки препарата Липтонорм по данным ЦИМ «Фармастандарт», 2011 г.
² Оляков Р.Г., Архон Д.М., Бубнова М.Г. Применение статин-гидроксилипидофильных и липофильных аторвастатин-эстераз в лечении атеросклеротических заболеваний (фокус на аторвастатин). Кардиоваск. тер. и профилактика. 2006; 6: 95–107.

ОАО «Фармстандарт», 141700, г. Долгопрудный, МО, Лихачевский пр-д, д. 5 Б, тел./факс: +7(495)970-00-30/32

Таблица 2. Уровни доказательств

А (наивысший)	Наличие не менее двух рандомизированных исследований, поддерживающих рекомендации
В (промежуточный)	Одно рандомизированное исследование и/или метаанализы нерандомизированных исследований, поддерживающих рекомендации
С (низкий)	Соглашение экспертов

Таблица 3. Интервенционная стратегия с позиции величины ССР и концентрации ХС ЛПНП в сыворотке крови (по ЕОК/ЕОА, 2011)

Общий ССР (SCORE), %	Концентрация ХС ЛПНП, ммоль/л				
	<1,8	1,8–<2,5	2,5–<4,0	4,0–<4,9	>4,9
<1	Нет ЛСТ	Нет ЛСТ	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни, если нет снижения, то ЛСТ
Класс/уровень*	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥1–<5%	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни, если нет снижения, то ЛСТ	Изменение образа жизни, если нет снижения, то ЛСТ	Изменение образа жизни, если нет снижения, то ЛСТ
Класс/уровень*	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
>5–<10 или высокий ССР	Изменение образа жизни + рассмотреть ЛСТ**	Изменение образа жизни + рассмотреть ЛСТ**	Изменение образа жизни + немедленно ЛСТ	Изменение образа жизни + немедленно ЛСТ	Изменение образа жизни + немедленно ЛСТ
Класс/уровень*	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥10	Изменение образа жизни + рассмотреть ЛСТ**	Изменение образа жизни + немедленно ЛСТ	Изменение образа жизни + немедленно ЛСТ	Изменение образа жизни + немедленно ЛСТ	Изменение образа жизни + немедленно ЛСТ
Класс/уровень*	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

Примечание. ЛСТ – липидснижающая терапия; *класс рекомендаций и уровень доказательств; **у пациентов с ИМ терапия статинами должна назначаться вне зависимости от уровня ХС ЛПНП.

ЛПВП в сыворотке крови, то его риск существенно изменяется: либо увеличивается до 7,0% при ХС ЛПВП 0,8 ммоль/л, либо снижается до 4,3% при ХС ЛПВП 1,8 ммоль/л.

Очень важно в клинической практике выделять группы пациентов (очень высокого и высокого ССР), нуждающихся в активной коррекции всех ФР и безотлагательном назначении статинов.

К группе очень высокого риска относят пациентов:

- 1) с доказанной коронарной болезнью сердца (КБС), перенесенным инфарктом миокарда, острым коронарным синдромом (ОКС), ревазуляризацией миокарда, ишемическим инсультом, клиническими проявлениями периферического атеросклероза;
- 2) с сахарным диабетом (СД) типа 2 и типа 1 с поражением органов-мишеней (например, микроальбуминурией);
- 3) с хроническими заболеваниями почек (скорость клубочковой фильтрации более 60 мл/мин/1,73 м);
- 4) с ССР с 10% и более по системе SCORE.

К группе высокого ССР можно отнести пациентов:

- 1) с заметным повышением одного ФР, например семейная ДЛП или выраженная гипертония, или уровень общего ХС более 8,0 ммоль/л;
- 2) с риском по системе SCORE ≥5% и <10%.

В рекомендациях впервые обращается внимание на важность идентификации пациентов с умеренным ССР (по системе SCORE ≥1% и <5%), поскольку они должны получать профессиональную помощь относительно изменения образа жизни, а в определенных ситуациях и назначения фармакотерапии для контроля липидов сыворотки крови.

Сегодня интервенционная липидкорректирующая стратегия является производной общего ССР и содержания ХС ЛПНП в сыворотке крови. Впервые данная стратегия демонстрируется в виде таблицы, что существенно облегчает принятия решения врачом о целесообразности использования гиполипидемиче-

ских препаратов в конкретных клинических ситуациях (табл. 3).

Оценка липидов и ЛП крови

Значимость определяемых в лаборатории липидных показателей как для оценки ССР, так и для характеристики ДЛП различается (табл. 4). Так, общий ХС рекомендуется использовать в скрининговых программах, но для характеристики имеющего липидного нарушения этого недостаточно, поскольку у женщин его повышенный уровень может быть обусловлен высокой концентрацией в крови антиатерогенного ХС ЛПВП.

В рекомендациях подчеркивается важность определения уровня ХС ЛПНП, который рассчитывается по формуле W.Friedewald (1972 г.), если анализ крови выполнен натощак в течение 12 ч, т.е. при уровне триглицеридов (ТГ) ≤4,5 ммоль/л:

$\text{ХС ЛПНП} = \text{общий ХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ТГ}/2,2$ (в ммоль/л).

Сегодня появилась возможность определять уровень ХС ЛПНП в крови прямым методом, что позволяет избежать влияния на этот показатель концентрации ТГ.

Среди других параметров предлагается вычислять ХС не-ЛПВП, который калькулируется по формуле: общий ХС минус ХС ЛПВП. Особенно полезно знать уровень ХС не-ЛПВП при гипертриглицеридемии, сочетающейся с СД, метаболическим синдромом (МС) или хронической болезнью почек.

Содержание ТГ в сыворотке крови, взятой натощак, дает дополнительную информацию в плане управления ДЛП, но ТГ отличаются высокой вариабельностью своих значений (>20%) и зависимостью от ряда внешних факторов. Исследования последних лет, в том числе и собственные данные, подтверждают большую значимость уровня ТГ, определяемого после еды (например, после жировой нагрузки), в развитии ССС [2–4]. Ряд выполненных исследований

Показатель	Оценка ССР	Характеристика ДЛП
Общий ХС	Рекомендуется к использованию (I/C)	Может использоваться, но недостаточен для характеристики ДЛП перед началом лечения (IIб/С)
ХС ЛПНП	Рекомендуется для первичного липидного анализа для скрининга и оценки риска (I/C)	Рекомендуется для первичного липидного анализа (I/C)
ТГ	Дополнительная информация о ССР (I/C)	Дополнительная информация для диагноза и выбора терапии (I/C)
ХС ЛПВП	Значимый ФР и рекомендуется для оценки ССР (I/C)	Рекомендуется для анализа перед началом терапии (I/C)
ХС не-ЛПВП	Альтернативный риск маркер, особенно при комбинированной ГЛП, СД, МС (IIа/С)	Рекомендуется для характеристики ДЛП, особенно при комбинированной ГЛП, СД, МС (IIа/С)
ЛП (а)	Рекомендуется в определенных случаях – при высоком ССР или у пациентов с семейной историей преждевременных ССЗ (IIа/С)	
апо В	Альтернативный риск-маркер, особенно при комбинированной ГЛП, СД, МС или хронической болезни почек (IIа/С)	Рекомендуется для характеристики ДЛП, особенно при комбинированной ГЛП, СД, МС (IIа/С)
апоВ/апоАI	Рекомендован как альтернативный анализ для скрининга риска (IIб/С)	Не рекомендуется

Показатель	Величина ССР (по SCORE)	Целевой уровень, ммоль/л	Класс/уровень*
ХС ЛПНП – первичная цель	Очень высокий	<1,8 и/или снижение $\geq 50\%$, если цель не может быть достигнута	I/A
	Высокий	<2,5	IIа/A
	Умеренный (>1% и < 5%)	<3,0	IIа/С
ХС не-ЛПВП – вторичная цель	Очень высокий	<2,6	IIа/B
	Высокий	3,3	IIа/B
апо В – вторичная цель	Очень высокий	<80 мг/дл	IIа/B
	Высокий	<100 мг/дл	IIа/B
ТГ	При всех рисках	<1,7	Не указан
вчСРБ	Очень высокий	<2 мг/л	Не указан
	Высокий	<2 мг/л	Не указан

*Класс рекомендаций и уровень доказательств.

обосновывает целесообразность определения в крови уровней аполипопротеина (апо) В, входящего в состав атерогенных ЛП (ЛПОНП, ЛПНП, ЛП промежуточной плотности) и апо АI, являющегося структурной единицей антиатерогенных частиц ЛПВП.

Цели гиполипидемической терапии

Цели терапии, достигаемые при лечении ДЛП, основываются исключительно на результатах крупных рандомизированных клинических исследований. В большинстве стратегий, направленных на управление ДЛП, первичной целью остается уровень ХС ЛПНП (класс рекомендаций I, уровень доказательств А). Как показывает метаанализ 26 рандомизированных исследований со статинами с включением более 170 тыс. пациентов, каждые 1,0 ммоль/л снижения концентрации ХС ЛПНП ассоциируются с уменьшением смертности от ИБС на 22% и смертности от всех причин на 10% [5]. Согласно новым рекомендациям ЕОК/ЕОА, целевой уровень ХС ЛПНП сопряжен с величиной ССР (табл. 5).

Такой показатель, как ХС не-ЛПВП, является вторичной целью гиполипидемической терапии при комбинированной ГЛП, СД, МС, заболевании почек (см. табл. 5). Настоящие Европейские рекомендации не рассматривают уровни ХС ЛПВП и величину отношения апоВ/апоАI в качестве целей гиполипидемической терапии. Хотя сегодня четко определено, что увеличение концентрации ХС ЛПВП предупреждает прогрессирование атеросклероза, а низкий уровень ХС ЛПВП связан с высоким риском развития ССС у больных ИБС даже при достижении у них це-

лого уровня ХС ЛПНП (<1,8 ммоль/л). Низкий уровень ХС ЛПВП и повышенный уровень ТГ относят к маркерам повышенного ССР.

После исследования JUPITER (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) рекомендован в качестве цели гиполипидемической терапии, но не для каждого, а только пациентам высокого и очень высокого ССР [6].

Лекарственная терапия различных типов ГЛП и ДЛП

Гиперхолестеринемия. К препаратам первого выбора при лечении гиперхолестеринемии следует отнести статины (класс рекомендаций I и уровень доказательств А). Механизм их действия определен и связан с ингибированием основного фермента синтеза ХС 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА)-редуктазы. В крупных рандомизированных клинических исследованиях доказана эффективность статинов в снижении сердечно-сосудистой и общей смертности как в первичной, так и во вторичной профилактике. При этом показано, что у принимающих статины не имеется каких-либо специфических причин, увеличивающих несердечно-сосудистую смертность, включая рак. Полезный терапевтический эффект статинов может проявляться в течение первого года с нарастанием позитивного воздействия в дальнейшем.

В выполненных клинических исследованиях отмечается низкий процент развития миопатий (<1/1

тыс. леченых пациентов). Миалгии (без повышения креатинфосфокиназы – КФК) на статинах в клинической практике встречаются у 5–10% пациентов. Повышение печеночных трансаминаз встречается у 0,5–2,0% пациентов, принимавших статины, и это напрямую зависит от дозы препарата.

Рекомендуемые максимальные дозы статинов различны и определяются способностью статина снижать уровень ХС ЛПНП. В рекомендациях впервые прописана, пусть даже в общих чертах, схема выбора лекарственного препарата для пациента. Что пошагово должен делать врач:

- оценить величину общего ССР;
- вовлечь пациента в дискуссию относительно управления его ССР;
- определить цель ХС ЛПНП согласно ССР пациента;
- калькулировать процент снижения ХС ЛПНП, требуемый для достижения цели;
- выбрать статин, посредством которого достигается установленная цель;
- так как ответ на терапию статином может варьировать, титровать его дозу к рекомендуемой высокой дозе или к наибольшей переносимой дозе для достижения цели терапии (*класс рекомендаций I и уровень доказательств A*);
- если цель не достигнута, то статин следует комбинировать с другими гиполипидемическими препаратами (*класс рекомендаций IIb и уровень доказательств C*).

При непереносимости статинов рекомендуют другие классы препаратов, снижающих общий ХС и ХС ЛПНП: секвестранты желчных кислот – ионообменные смолы (*класс рекомендаций IIa и уровень доказательств B*); никотиновую кислоту и ее производные (*IIa/B*); ингибитор кишечного всасывания ХС – эзетимиб (*класс рекомендаций IIb и уровень доказательств C*). В настоящее время идет активный поиск и апробация новых ХС-снижающих препаратов, что особенно актуально при наследственных формах гиперхолестеринемии: например, ингибиторов микросомального переноса протеинов, миметиков тиреоидного гормона с гепатоселективностью, олигонуклеотидов (препарат мипомерсен), специфически подавляющих синтез апоВ.

Гипертриглицеридемия требует активного контроля и особенно выраженная ее степень – уровень ТГ ≥ 10 ммоль/л, при которой очень высок риск развития клинического панкреатита. При концентрации ТГ в сыворотке крови от 5 до 10 ммоль/л развитие панкреатина также возможно. В целом гипертриглицеридемия является причиной развития панкреатина в 10% случаев. В таких ситуациях необходимо быстро снижать уровень ТГ как посредством лекарств, так и применяя метод афереза (эффект наступает более быстро).

Первичная задача при лечении гипертриглицеридемии – достижение цели ХС ЛПНП с помощью статинов и далее снижение уровня ТГ. К препаратам, рекомендуемым при гипертриглицеридемии, относят: фибраты (*класс рекомендаций I и уровень доказательств B*), никотиновую кислоту (*IIa/B*), никотиновую кислоту в сочетании с ларопипратом, предотвращающим развитие ряда нежелательных эффектов никотиновой кислоты (покраснения, чувство прилива и т.п.) (*IIa/C*), ω -3-полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) в дозе 2 г (*IIa/B*). Возможна комби-

нированная терапия (особенно при комбинированной ГЛП): статин + никотиновая кислота (класс рекомендаций IIa и уровень доказательств A), статин + фибрат (*IIa/C*) или статин + ω -3-ПНЖК (*IIb/B*).

Лекарства, повышающие уровень ХС ЛПВП. Низкий уровень ХС ЛПВП чаще встречается при СД типа 2, при почечной и печеночной недостаточности, аутоиммунных заболеваниях и может сопровождаться гипертриглицеридемией от умеренной до выраженной. Метаболизм ЛП, богатых ТГ (ремнанты хиломикрон, ЛПОНП), напрямую связан с уровнем ХС ЛПВП в сыворотке крови.

Концентрация ХС ЛПВП может повышаться в среднем на 10% на фоне модификации образа жизни. Статины повышают уровень ХС ЛПВП в сыворотке крови умеренно (5–10%) (*класс рекомендаций IIb и уровень доказательств B*), фибраты в среднем на 10–15% (*IIb/B*). Никотиновая кислота является более эффективным средством для повышения концентрации антиатерогенного ХС ЛПВП (*IIa/A*).

Одним из новых направлений в повышении концентрации ХС ЛПВП в крови является применение препаратов, ингибирующих протеин, переносящий эфиры ХС (СЕТР), что ведет к росту ЛП на 100% и более. К сожалению, неудачными оказались клинические испытания препарата из этой группы – торсетрапиба – вследствие нежелательных явлений, связанных с повышением уровня артериального давления и смертности. Однако успешно продолжают клинические исследования с далцетрапибом и анацетрапибом. Большие надежды возлагают на апоAI миметические пептиды.

В новых рекомендациях достаточно подробно с учетом результатов выполненных клинических исследований рассматривается назначение гиполипидемических препаратов (в первую очередь статинов) в разных группах (дети, женщины, пожилые, ВИЧ-инфицированные) и в различных клинических ситуациях (при ОКС; сердечной недостаточности; аортальном стенозе; аутоиммунных заболеваниях, включая ревматоидный артрит, псориаз, антифосфолипидный синдром; хронических болезнях почек; после трансплантации органов; при периферическом атеросклерозе; аневризме аорты; мозговом инсульте).

Мониторирование переносимости гиполипидемической терапии

Среди показателей, на которые следует обращать внимание при приеме гиполипидемических препаратов (статинов), выделяют аланинаминотрансферазу (АЛТ) и КФК.

Печеночные ферменты (АЛТ) следует определять перед назначением терапии, через 8 нед после начала лечения или после любого увеличения дозы препарата. Если значение АЛТ повышается в пределах < 3 верхней границы нормы (ВГН), то терапия продолжается и через 4–6 нед анализ повторяется. Если значение АЛТ ≥ 3 ВГН, то прием статина прекращается или уменьшается его доза с последующим повторным анализом через 4–6 нед. Возобновление терапии статинами возможно после возвращения величины АЛТ к норме.

Активность КФК следует определять до и в процессе лечения статинами, по крайней мере, у пациентов с высоким риском развития миопатии, т.е. у очень по-

жилых с коморбидными состояниями, с ранними мышечными симптомами или принимающих препараты, которые метаболизируются через ту же систему цитохромов, что и статины. Если исходный уровень КФК > 5 ВГН, то терапию статинами не надо начинать, а анализ повторить. Рутинно выполнять определение КФК всем пациентам не рекомендуется. Необходимо оценить уровень КФК, если у пациента развилась миалгия. При КФК на фоне терапии > 5 ВГН прием статинов прекратить и мониторировать КФК каждые 2 нед. Если КФК ≤ 5 ВГН и нет мышечных симптомов, то терапию статинами продолжать, рассмотрев возможность повторного изменения КФК в будущем. При наличии мышечных симптомов рекомендуется постоянно следить за нежелательными мышечными явлениями и повторять анализ КФК.

Как повысить приверженность пациентов гиполипидемической терапии (статином)?

Впервые в рекомендациях такого высокого уровня обращается существенное внимание на проблемы приверженности сегодняшних пациентов немедикаментозным мерам профилактики и гиполипидемической терапии. Главные барьеры на пути достижения полезных эффектов от применения статинов в ежедневной клинической практике всех стран, особенно в России – недостаточно активное назначение (прежде всего в России) статинов, назначение низких (неадекватных) доз и отказ от их титрования для достижения целевых значений липидных параметров (ХС ЛПНП). Отсюда плохая приверженность терапии: каждый третий пациент прекращает прием статина в течение первого года. В целом 4 из 5 пациентов высокого риска не достигают целевого уровня ХС ЛПНП, а значит, и максимальной пользы от статинопреventивной стратегии.

В российской клинической программе ПОРА, выполняемой в реальной практике, были проанализированы причины нерегулярного приема или отказа от приема статинов пациентами очень высокого риска (ИБС+СД типа 2, n=531). Вот эти главные причины: боязнь развития побочных явлений (33%), высокая стоимость препарата (32%), отсутствие симптомов повышения уровня ХС в крови (29%) – поэтому 21% пациентов забывают принимать статин, а также полипрагмазия (25%). Обращает на себя внимание тот факт, что 17% пациентов категории очень высокого ССР не знали, что статин необходимо принимать постоянно.

Анкетирование врачей практического здравоохранения в программе ПОРА показало, что среди факторов, определяющих приверженность пациентов терапии, выделяют: тяжесть заболевания (78%), материальные возможности пациента (71%), желание пациента выздороветь (68%), поддержка близких (61%) и врачебный контроль (46%). При назначении препарата пациенту 43,7% врачей руководствуются именно материальным положением пациента.

Известно, что достаточное финансирование здравоохранения и благоприятная цена препарата – важные составляющие успешного лечения пациента (это подчеркивается и в новых европейских рекомендациях).

Использование в клинической практике врача статинов-генериков отчасти позволяет решить проблему низкой приверженности пациентов терапии. На

сегодняшний день аторвастатин является одним из самых мощных синтетических ингибиторов активности ГМГ-КоА-редуктазы. Клиническая эффективность аторвастатина доказана в многочисленных многоцентровых исследованиях, многие из которых в целом определили стратегию применения статинов в клинике.

На базе ГНИЦ профилактической медицины изучались эффективность и переносимость отечественного аторвастатина – Липтонорма в сравнении с оригинальным препаратом аторвастатина – Липримаром [7]. В исследование были включены 30 больных с очень высоким риском осложнений ИБС и уровнем ХС ЛПНП более 3 ммоль/л. Начальная доза аторвастатина – 10 мг/сут с последующим удвоением до 20 мг. Общая продолжительность лечения составила 12 нед. Средняя доза Липтонорма в исследовании составила 16,4 мг, а Липримара – 15,7 мг (нет статистических различий). Липтонорм оказывал положительное влияние на весь липидный спектр крови. По своему ХС-снижающему действию (снижение общего ХС на 39% и ХС ЛПНП на 48%) Липтонорм был сопоставим с действием Липримара (снижение общего ХС на 33% и ХС ЛПНП на 41%). Наблюдаемое несколько большее снижение ТГ на Липримаре (на 36%) против 29% на Липтонорме было связано с большим количеством пациентов с гипертриглицеридемией в группе Липримара. Известно, что свой гипотриглицеридемический эффект статины проявляют именно у пациентов с повышенными ТГ. В обеих группах отмечалось повышение уровня ХС ЛПВП, которое было более выраженным у пациентов, получавших Липтонорм (на 10% против 4% на Липримаре). Этот факт также объясняется особенностью действия статинов: более значимое повышение антиатерогенного ХС ЛПВП происходит у больных с гипоальфахолестеринемией.

Итак, препарат Липтонорм показал гиполипидемическую эффективность, сопоставимую с оригинальным аторвастатином, у больных КБС с ГЛП. Это сочеталось с хорошей переносимостью Липтонорма. В настоящее время в ГНИЦ ПМ завершено рандомизированное сравнительное клиническое исследование по изучению плейотропных эффектов липтонорма в дозах 20 и 40 мг у пациентов (n=34) очень высокого риска, т.е. перенесших мозговой инсульт (идет статистическая обработка материала).

Отношение врачей к практическим рекомендациям в реальной практике

В российской клинической программе ПОРА изучалось личное отношение врачей практического здравоохранения к рекомендациям по лечению больных очень высокого риска. 82,3% врачей используют рекомендации в своей клинической практике, из них 97,7% указывают на то, что рекомендации облегчают их работу. Однако только 26,4% врачей считают эти рекомендации адаптированными к использованию на практике, тогда как 72,4% говорят о необходимости их адаптации к практике. 25,3% врачей считают, что рекомендации лишают врача индивидуального подхода к больному.

В новых рекомендациях ЕОК/ЕОА 2011 г. четко излагается позиция сохранения индивидуального подхода к лечению любого пациента. Необходимо систематизировать имеющиеся знания и разобратся в

определенной клинической ситуации с целью принятия правильного решения, учитывая индивидуальные особенности пациента.

Надеемся, что новые рекомендации ЕОК/ЕОА улучшат ситуацию с применением гиполипидемических препаратов, и в первую очередь статинов, в реальной клинической практике России, тем более что для этого имеются все необходимые условия.

Литература

1. Catapano AL, Reiner Z, Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the ESC and EAS. *Atherosclerosis* 2011; 217S: S1–S44.
2. Bansal S, Buring JE, Rifai N et al. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007; 298: 309–16.
3. Nordestgaard BG, Benn M, Schnobor P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007; 298: 299–308.
4. Бубнова МГ, Аронов ДМ, Перова НВ, Мазаев ВП. Связь уровня липемии после жировой нагрузки со степенью выраженности атеросклероза коронарных артерий. *Тер. арх.* 2004; 6 (76): 62–7.
5. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomized trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–81.
6. Ridker P et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–207.
7. Оганов Р.Г., Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Применение статинов – парадигма профилактики и лечения атеросклеротических заболеваний (фокус на atorvastatin). *Кардиоваск. тер. и профилактик.* 2006; 6: 95–107.

Изменение иммунных маркеров и липидного спектра при хронической патологии печени

С.С.Вялов

ГОУ ВПО Российский университет дружбы народов, Москва

Резюме. Для оценки изменения липидного спектра и иммунных маркеров воспаления при лечении заболеваний печени с использованием эссенциальных фосфолипидов и метионина у лиц молодого возраста проведено исследование 46 пациентов, страдающих неалкогольной жировой болезнью печени. На фоне терапии у всех пациентов отмечено снижение выраженности мезенхимально-воспалительного, цитолитического и холестатического синдромов поражения печени по сравнению с начальным уровнем. Отмечены также выраженное гиполипидемическое действие и снижение признаков воспаления. На фоне лечения отмечено уменьшение выраженности признаков стеатоза печени. Исследование продемонстрировало высокую эффективность лечения метионином и эссенциальными фосфолипидами заболеваний печени у лиц молодого возраста.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, фиброз печени, метионин, эссенциальные фосфолипиды, комбинированная терапия, гепатопротекторы, липидный спектр, иммунные маркеры, воспаление.

Change in immune markers and lipid spectrum in chronic liver disease

S.S.Vyalov

Department of general practice Russian Peoples' Friendship University

Summary. It was studied 46 patients with nonalcoholic fatty liver disease to evaluate the changes of lipids profile and immune indices during the treatment of liver diseases using essential phospholipid and methionine in young adults. The therapy in all patients decreased cytolysis, inflammatory and cholestasis syndromes of liver disease compared with the baseline. It was also noted hypolipidemic effect, mainly by reducing LDL cholesterol. The treatment decreased liver steatosis sign. The study demonstrated high efficacy treatment of liver disease using methionine and essential phospholipids in young patients.

Key words: NAFLD, NASH, liver fibrosis, methionine, essential phospholipids, complex therapy, hepatoprotector, lipids, immune index, inflammation.

Сведения об авторе

Вялов Сергей Сергеевич – канд. мед. наук каф. общей врачебной практики ГОУ ВПО Российский университет дружбы народов. E-mail: svialov@mail.ru

Введение

Распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в различных странах Европы очень высока и составляет, по данным разных авторов, 10–24% в общей популяции населения, 57–74% среди тучных людей и приблизительно 11% – у паци-

ентов, которым проводят биопсию печени в связи с повышенным уровнем трансаминаз сыворотки крови при подозрении на наличие фиброза или цирроза печени [1–5]. В действительности распространенность НАЖБП может быть еще выше среди больных без клинической симптоматики (табл. 1).

Современные представления о патогенезе НАЖБП позволяют выделить два этапа ее развития (теория «двух ударов» – «two-hits model») (Day, 1995). Резистентность к инсулину приводит к чрезмерному поглощению гепатоцитами высвобождающихся свободных жирных кислот и блокированию β -окисления. На начальном этапе происходит накопление липидов (триглицеридов) в гепатоцитах, т.е. формирование собственно стеатоза печени [1, 6–10].

Второй этап – развитие воспаления и формирование собственно стеатогепатита. Считается, что второй этап заболевания является наиболее важным, поскольку факт воспаления, его интенсивность и степень фиброза ткани печени в большей степени определяют характер течения болезни и ее прогноз.

Компенсаторное увеличение инсулина уменьшает синтез аполипопротеина В-100 – «первый удар». В ответ на это увеличивается чувствительность печени к агрессивным факторам «второго удара», который вызван активными формами кислорода и провоспалительными цитокинами (фактор некроза опухоли α – ФНО- α , трансформирующий фактор роста β – ТФР- β , интерлейкины – ИЛ-6 и ИЛ-8) [1, 6, 8, 9, 11].

Также в настоящее время важную роль в развитии стеатогепатита отводят нарушениям состава микрофлоры кишечника, рассматриваемым в качестве индуктора воспалительной реакции, стимулированной ФНО- α . Микрофлора кишечника является фактором, в некоторой мере определяющим чувствительность организма к инсулину, что связано со снижением в крови концентраций липополисахарида и продуцируемого кишечником провоспалительного цитокина ФНО- α [12–14]. Присутствие отдельных бактерий в кишечнике может обуславливать слабовыраженное хроническое системное воспаление, которое в свою очередь приводит к формированию инсулинорезистентности. Развитие НАЖБП можно рассматривать как общебиологическую реакцию на хроническое системное воспаление, индуцированное и поддерживаемое дисбиотическими нарушениями [10, 12, 14].

На этом этапе происходит трансформация стеатоза в стеатогепатит с последующим развитием соединительной ткани и фиброза печени. Свободные радикалы возникают в электронно-транспортной цепи митохондрий, в цитоплазме за счет взаимодействий с участием цитохромов – СYP2E1 и СYP4A (гидроксилирование длинноцепочечных жирных кислот). Регулирование максимального уровня СYP2E1 зависит от употребления алкоголя, голодания, наличия сахарного диабета, ожирения и инсулинорезистентности. Поэтому система цитохрома P-450 играет ключевую роль в развитии стеатогепатита [1, 6, 10, 13, 16, 17].

Согласно теории оксидативного стресса как важнейшего универсального патогенетического механизма развития НАЖБП, рассматриваются эффекты перекисного окисления липидов, что объясняет основную часть наблюдаемых при неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) гистологических изменений. Процессы перекисного окисления липидов приводят к повреждению мембран гепатоцитов, к формированию гигантских митохондрий и некрозу клеток. Это активизирует звездчатые клетки, которые служат основными продуцентами коллагена, а также вызывает перекрестное связывание цитокератинов с формированием телец Мэллори [1, 6, 15, 16].

Эслидин®

Эссенциальные фосфолипиды + метионин

Новый гепатопротектор с гиполипидемическим действием



РУ ЛСР-001048/08

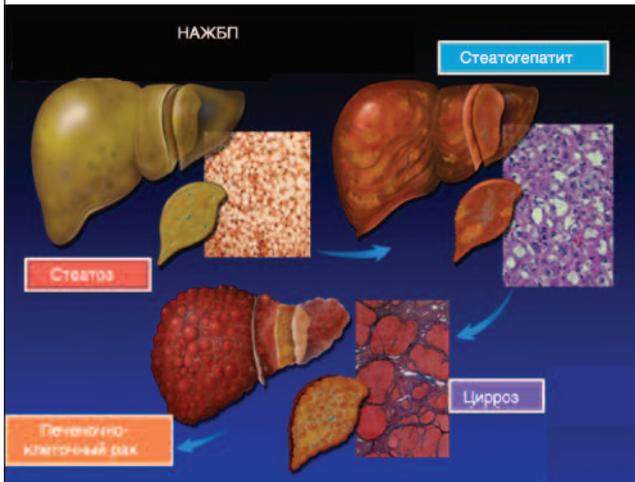
- Нормализует все виды обмена:
 - жировой
 - белковый
 - углеводный
- Восстанавливает целостность клеток печени
- Снижает концентрацию холестерина крови
- Уменьшает отложение в печени нейтрального жира

STADA
C I S

НИЖФАРМ

Произведено ОАО «Нижфарм», Россия
тел.: +7 (831) 278 80 88 www.stada.ru

Рис. 1. Печеночный континуум: стеатоз – фиброз – цирроз.



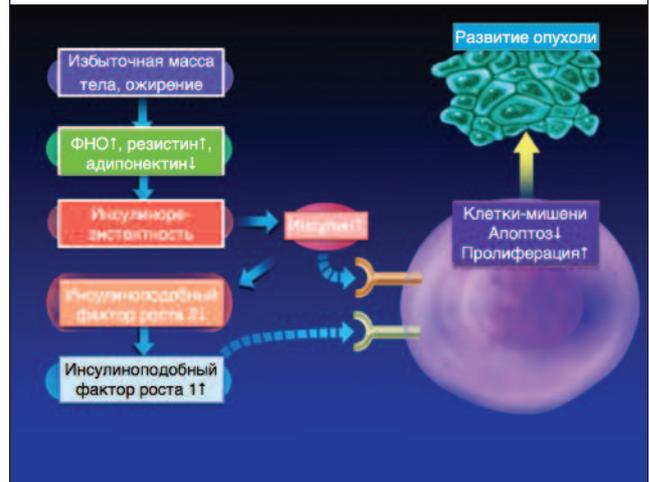
Таким образом, в развитии НАЖБП выделяется несколько этапов: гепатоз или стеатоз, стеатогепатит, фиброз печени и цирроз печени. Стеатоз печени характеризуется накоплением жира в гепатоцитах и звездчатых клетках, которое в дальнейшем приводит к повреждению гепатоцитов. Формирование стеатогепатита сопровождается воспалительно-некротическими изменениями в печени, в основе которых лежат универсальные механизмы, не зависящие от этиологии стеатоза. При НАСГ происходит усиление ПОЛ и образование свободных радикалов. Образование свободных радикалов приводит к повреждению гепатоцитов, нарушению целостности мембран, накоплению токсинов, стимулирующих синтез коллагена. В результате несоответствия синтеза и секреции триглицеридов, стимулирующих воспалительные реакции, усиления синтеза коллагена развивается фиброз.

Дальнейшее развитие изменений и отсутствие медикаментозной коррекции приводит к прогрессированию заболевания по пути печеночного континуума (рис. 1). Усиление фибротических изменений печени переходит в цирроз печени и при самом неблагоприятном прогнозе приводит к развитию осложнений или гепатоцеллюлярной карциномы [3, 5–7, 10].

Возвращаясь к первому патогенетическому фактору развития НАЖБП, следует помнить о пациентах с избыточной массой тела, ожирением, атеросклерозом. В современном обществе проблема ожирения приобрела высокое медико-социальное значение. У тучных пациентов практикующие врачи диагностируют сразу несколько серьезных заболеваний, среди которых сочетание НАЖБП и атерогенной дислипидемии встречается довольно часто [5, 7, 17].

Первичный НАСГ, как правило, ассоциирован с эндогенными нарушениями липидного и углеводного обмена. Наиболее высок риск развития стеатоза

Рис. 2. Механизм развития инсулинорезистентности.



печени у лиц с ожирением, инсулинонезависимым сахарным диабетом, гипертриглицеридемией.

При рассмотрении механизмов формирования синдрома инсулинорезистентности (рис. 2) большое значение придается печени как главному органу глюконеогенеза. При этом печень является не только местом начала метаболических нарушений, но и мишенью этих нарушений. Так, одним из основных морфологических проявлений является избыточное отложение жира в гепатоцитах. В последующем происходят изменение функциональной активности клеток печени и перестройка регуляции гомеостаза, способствующая развитию патоморфологических изменений вначале по типу дистрофии и крупнокапельного ожирения, а в дальнейшем – воспаления и фиброза [7, 11].

Основная цель лечения заболеваний печени состоит в том, чтобы предотвратить развитие цирроза печени и его осложнений. Стандартом терапии на сегодня являются эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) – незаменимые средства для развития и функционирования клеток печени. Основная фракция ЭФЛ обычно представлена фосфатидилхолином, который является основным компонентом биологических мембран. Попадая в организм, фосфатидилхолин восстанавливает целостность мембран пораженных клеток печени и активирует расположенные в мембране фосфолипидзависимые ферменты, нормализуя тем самым проницаемость и усиливая дезинтоксикационный и экскреторный потенциал клеток печени [1, 11, 15, 18, 19].

При лечении данной патологии лекарственные средства должны не только улучшать функциональное состояние печени и предотвращать развитие фиброза печени у больных с НАЖБП, но и параллельно устранять высокий атерогенный потенциал липидного спектра для профилактики развития сердеч-

Таблица 1. Распространенность НАЖБП и ассоциированных заболеваний, % [5]

Заболевание	В общей популяции	Среди больных ожирением	Среди больных СД
НАЖБ	20–40	50–90	–
НАСГ	2–3	19	–
Стеатоз	–	48	100
Стеатогепатит	–	26	50
Стеатоз и фиброз	–	8	33
Стеатоз и цирроз	–	8	19

Рис. 3. Механизмы действия различных гепатопротекторов.



но-сосудистых катастроф. В настоящее время разрабатывается множество новых препаратов для лечения НАЖБП. Однако для их широкого внедрения в практику требуется длительное время. При этом роль некоторых препаратов, уже имеющихся в арсенале практикующего врача, снижается, а также недооцененной остается возможность проведения комбинированной терапии (рис. 3). Так, весьма важен данный аспект при лечении заболеваний печени, в тех ситуациях, когда возможна комбинация нескольких действующих веществ с разными механизмами действия, что оказывает более быстрый и выраженный эффект по сравнению с монотерапией. Одним из таких примеров может служить комбинация ЭФЛ с метионином.

Метионин – незаменимая аминокислота, которая является источником метильных групп. Особая роль этой аминокислоты в обмене веществ связана с тем, что метильная группа подвижна и может передаваться на другие соединения. Таким образом, метионин участвует в весьма важных для жизнедеятельности организма процессах метилирования, дезаминирования, декарбоксилации.

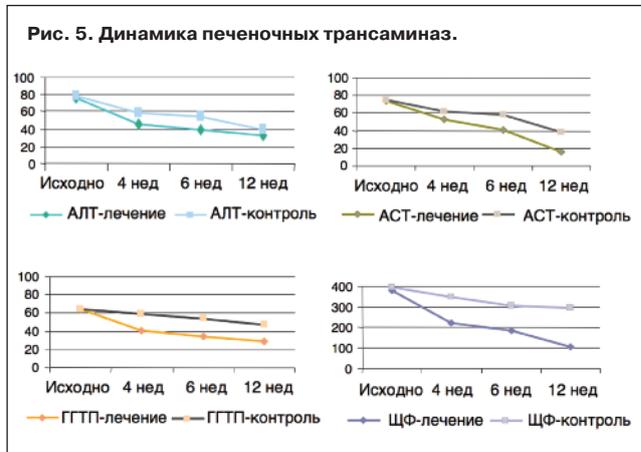
С процессом метилирования связан биологический синтез холина, являющегося важнейшим липотропным фактором организма. Увеличение содержания холина способствует увеличению синтеза эндогенных фосфолипидов и, соответственно, уменьшению отложения в печени нейтрального жира. Развитие нарушений в жировом обмене печени при белковой недостаточности организма также имеет в своей основе недостаточное поступление содержащегося в белках метионина. Введение метионина вызывает снижение содержания в крови холестерина и повышение уровня фосфолипидов.

При лечении заболеваний печени большее значение приобретают такие функции метионина, как участие в следующих важных метаболических реакциях: трансметилирования, биосинтезе фосфолипидов [1, 15, 18, 19]. Это является важным фактором, влияющим на связанные с мембраной ферментативные процессы, в регуляции выработки желчи, предотвращении внутрипеченочного холестаза (Chawla и соавт., 1990). Важным аспектом действия метионина является участие в обмене глутатиона, защищающего гепатоциты от токсического повреждения свободными радикалами. Участвуя в реакциях сульфати-

Рис. 4. Дизайн исследования.



Рис. 5. Динамика печеночных трансаминаз.



рования, метионин играет важную роль в детоксикации метаболитов, токсичных желчных кислот.

При одновременном приеме метионин и ЭФЛ усиливают действие друг друга, являясь источником эндогенных и экзогенных фосфолипидов соответственно, улучшают функциональное состояние клеток печени и оказывают гепатопротекторный, гиполлипидемический и противовоспалительный эффекты. В связи с этим представляется важным изучение влияния комбинированной терапии метионином и ЭФЛ на течение заболеваний, приводящих к фиброзу и циррозу печени.

Целью исследования явилась комплексная оценка лечения НАЖБП с использованием ЭФЛ и метионина, оценка гепатопротективных свойств монотерапии по сравнению с комбинированной терапией, оценка изменений лабораторных данных, в том числе маркеров цитолиза, липидного спектра, иммунных индексов и признаков фиброза.

Материалы и методы

В исследование были включены 46 пациентов, страдающих НАЖБП. Длительность наблюдения и лечения составила 3 мес (рис. 4). В ходе исследования оценивались динамика клинических проявлений и показатели биохимического исследования крови. Контролировались ультразвуковые показатели состояния печени.

Группа контроля включала 21 пациента с НАЖБП, средний возраст пациентов составил 32,3 года. Все пациенты контрольной группы проходили стандартное обследование, которое включало общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови с определением маркеров цитолиза, липидного спектра, показателей свертывающей системы крови, иммунной системы, а также маркеры воспаления. Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) гепатобилиарной зоны для определения состояния печени и стадии НАЖБП, также проводилась непрямая эластометрия. В группе контроля проводилось лечение ЭФЛ в стандартной дозировке 1800 мг/сут.

Рис. 6. Изменения липидного профиля на фоне лечения.

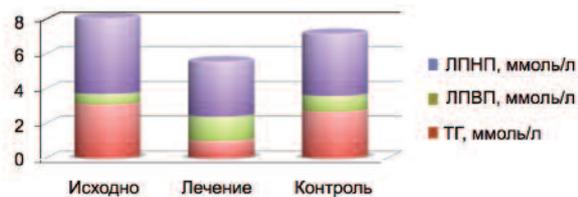
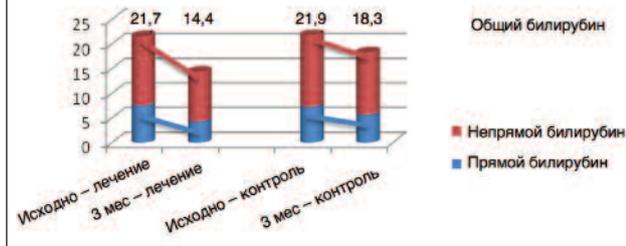


Рис. 7. Динамика билирубина, ммоль/л.



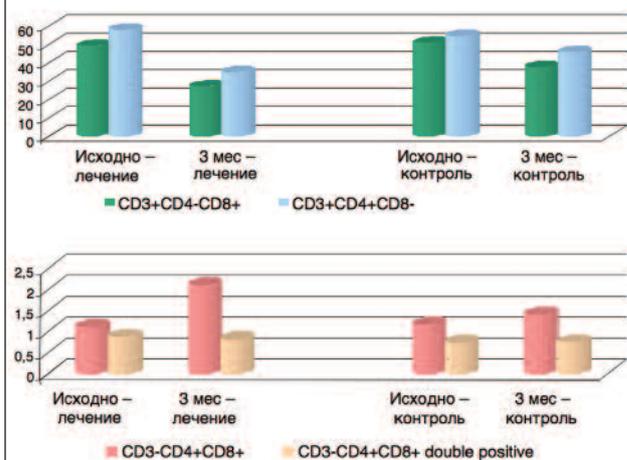
Группа лечения включала 25 пациентов с НАЖБП. Группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту и исходному состоянию печени. Пациентам в этой группе также проводилось стандартное обследование на момент включения в исследование и на момент его окончания. Для оценки динамики и темпов изменения трансаминаз их определение проводилось несколько раз в ходе исследования. В качестве терапии пациенты получали ЭФЛ и метионин в стандартной дозировке 600 мг/сут.

Результаты

Уровень печеночных трансаминаз является одним из основных показателей, позволяющих оценить течение и прогноз заболевания. Уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в группе лечения снизились с 76,8 до 32,4 Ед/л и с 73,7 до 16,4 Ед/л соответственно. Уровень АЛТ снизился на 58,0%. Уровень АСТ снизился на 78,0%. При этом начальные уровни ферментов не различались между группами.

У всех пациентов на фоне приема фосфолипидов и метионина соотношение АСТ/АЛТ нормализовалось. При анализе темпов снижения показателей АСТ и АЛТ отмечается большая положительная динамика в группе лечения по сравнению с группой контроля (рис. 5). К концу периода наблюдения отмечается нормализация показателей печеночных трансаминаз в группе лечения.

Анализ динамики одного из ключевых показателей оценки состояния печени – γ -глутамилтранспептидаза (ГТТП) – обнаруживает следующую тенденцию. На момент начала исследования уровень показателя составлял 64,4 Ед/л в группе лечения и 63,9 Ед/л – в группе контроля. Причем в контрольной группе происходила более быстрая нормализация показателя по сравнению с группой лечения, однако после 1 мес приема темпы снижения ГТТП замедляются и к моменту окончания исследования достигают нормальных значений, составляя 47,1 Ед/л. Группа пациентов, получающих комбинированное лечение, отмечает более медленную динамику, но тем не менее достигает целевых уровней. К моменту окончания исследования значение уровня ГТТП со-

Рис. 8. Иммуные индексы. Различия между группами лечения и контроля против начального уровня во всех случаях статистически достоверны ($p < 0,05$).

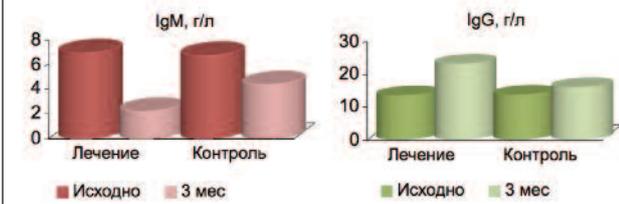
ставило 29,1 Ед/л ($p < 0,05$). Уровень ГТТП снизился на 54,8% по сравнению с начальным уровнем. При оценке уровней щелочной фосфатазы (ЩФ) картина в целом не отличается от трансаминаз. Так же происходит снижение при более выраженной динамике в группе лечения.

Анализ динамики показателей липидного спектра показал более интенсивную динамику в группе пациентов, получающих комбинированное лечение, по сравнению с контролем. Более интенсивное снижение реализуется в большей степени за счет атерогенных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) в группе лечения. В группе контроля снижение уровней липидов сыворотки происходило в большей степени за счет ТГ (рис. 6).

Исходно повышенный в 2 группах уровень общего холестерина, составивший в группе контроля 8,1 ммоль/л и в группе лечения 8,0 ммоль/л, снизился к моменту окончания исследования по-разному в 2 группах. Различия между группами статистически достоверны: в группе контроля уровень общего холестерина – 7,2 ммоль/л, снижение составило 11%, а в группе лечения – 5,6 ммоль/л, т.е. снижение составило 28,7% по сравнению с исходным. Причем снижение происходило в основном за счет ЛПНП, уровень которых снизился на 25,4%, что свидетельствует о взаимном потенцировании действия при совместном назначении фосфолипидов и метионина.

Снижение содержания билирубина отмечалось в обеих группах (рис. 7). На момент включения в исследование средний уровень общего билирубина составил 21,7 ммоль/л, уровень прямого билирубина – 7,4 ммоль/л. После проведенного курса терапии положительная динамика отмечается в обеих группах. В группе лечения уровень билирубина снизился на 33,3%, в контрольной группе отмечалось менее интенсивное снижение – на 16,4%. При этом различия между группами были статистически достоверны ($p < 0,05$). Подобные тенденции обнаруживаются при исследовании прямого билирубина. Уровень содержания глюкозы не выявил значимых изменений. Общий белок сыворотки, сниженный изначально, к окончанию наблюдения восстановился до референтных значений в обеих группах.

Рис. 9. Уровни IgM и G. Различия между группами лечения и контроля против начального уровня во всех случаях статистически достоверны ($p < 0,05$).



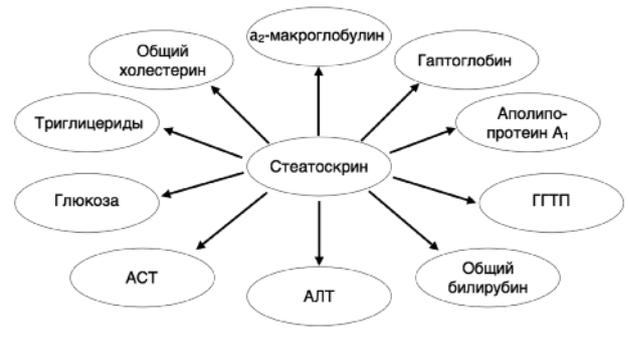
В исследуемой группе было отмечено повышение активных Т-лимфоцитов и индекса Т-хелперы/Т-супрессоры (рис. 8). Показатели CD3+CD4+CD8-, CD3+CD8+CD4-, CD4+CD8+CD3- single, doublepositive также имеют благоприятное значение при прогностической оценке дальнейшего течения заболевания в группе лечения. Все приведенные индексы свидетельствуют о положительном влиянии на иммунный статус, в особенности на клеточное звено иммунитета. Отмечается более быстрое снижение CD3+CD4+CD8- в контрольной группе в течение 1-го месяца наблюдения, однако в последующем снижения значения показателя не отмечается. К моменту окончания наблюдения более выраженным оказывается снижение CD3+CD4+CD8- в группе лечения. Подобная динамика отмечается при анализе CD3+CD8+CD4- с более выраженным снижением индекса в группе лечения. CD4+CD8+CD3- single отмечает повышение в обеих группах на фоне проводимой терапии. При этом комбинированная терапия приводит к более выраженной динамике индекса и большему его росту. Изменения индекса CD4+CD8+CD3- doublepositive отмечают определенную динамику, однако диапазон изменений не имеет большого клинического значения.

Уровни иммуноглобулинов (Ig) в ходе проведения исследования нормализовались. Более быстрая динамика нормализации показателей отмечалась в группе лечения. К моменту окончания исследования уровни IgM и G в группе пациентов, получающих комбинированную терапию, соответствовали референтным значениям. Причем более быстрые темпы нормализации показателей IgG были характерны для контрольной группы пациентов, а IgM – для группы лечения (рис. 9). Данное различие, вероятно, связано с механизмом действия препаратов и обусловлено влиянием на клеточное и гуморальное звенья иммунной системы, что подтверждается изменениями иммунных индексов.

При проведении исследования у пациентов обеих групп не обнаруживались антинуклеарные антитела (ANA), антитела к митохондриям (AMA), антитела к фосфолипидам (Anti-PhLA), антитела к микросомам почек 1-го типа (Anti-LKM1).

Уровень фибротических изменений печени оценивался нами с использованием нескольких методик. Проводилась оценка состояния печени с помощью УЗИ, при этом определялись также размеры печени, эхогенность, наличие жидкости в брюшной полости. Учитывая сложную воспроизводимость и неоднозначность интерпретации полученных с помощью УЗИ

Рис. 10. Компоненты теста «Стеатоскрин».



данных, а также сложностей фиксации результатов для оценки динамики изменений, необходимо было использование ряда других методик [2, 3, 20, 21].

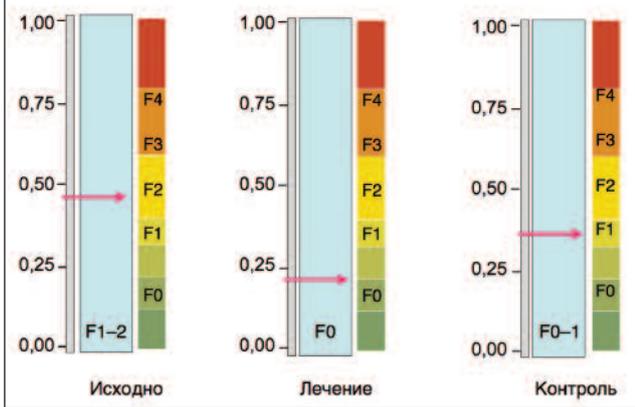
«Золотым стандартом» диагностики фиброза печени является проведение биопсии с гистологическим исследованием. Гистологическая оценка проводится по шкалам Desmet (1984 г.) в модификации Серова; шкале JSHAK или METAVIR. В связи с инвазивностью, с большой погрешностью гистологического исследования, связанной с «ошибками попадания» иглы при пункционной биопсии печени, различием в интерпретации результатов для ранней диагностики патологических процессов в настоящее время уделяют большое внимание неинвазивным методам диагностики фиброза. К ним относят биопрогностические лабораторные тесты; эластометрию печени; УЗИ, компьютерную и магнитно-резонансную томографию печени, ультразвуковую доплерографию сосудов печени и селезенки с расчетом индексов фиброза и портальной гипертензии [2, 3, 5, 12, 14, 21].

С учетом сложностей использования инвазивных методов и наличия множества новых современных методов для определения степени фиброза использовались «Стеатоскрин» (рис. 10), а также непрямая ультразвуковая эластометрия. Оба метода на данный момент хорошо изучены, для них исследована корреляция со степенями фиброза печени и подтверждена результатами множества исследований [2–4, 19, 20].

Для оценки выраженности фиброза печени используют также системы ФиброТест и АктиТест, рассматривая их в качестве альтернативы биопсии. ФиброТест включает 5 биохимических показателей: α_2 -макроглобулин (активирует клетки Ито), гептоглобин (отражает стимуляцию клеток печени ИЛ), аполипопротеин А₁, ГГТП, общий билирубин. АктиТест оценивает вирусную некрвоспалительную активность и в дополнение к перечисленным компонентам включает аланиновую аминотрансферазу – АЛТ.

ФиброМакс является сочетанием пяти неинвазивных тестов: ФиброТест и АктиТест, СтеатоТест (диагностирует стеатоз печени), НешТест (диагностирует НАСГ), АшТест (диагностирует тяжелый алкогольный стеатогепатит). В ФиброМаксе определяется α_2 -макроглобулин, гептоглобин, аполипопротеин А₁, ГГТП, общий билирубин, АЛТ, АСТ, глюкоза, ТГ, холестерин. По полученным данным, с учетом возраста и пола пациента рассчитываются стадия фиброза и уровень активности гепатита. Лимитируют использование тестов признаки холестаза, отрицательно влияющие на диагностическую значимость тестов.

Рис. 11. Оценка состояния печени – степень фиброза по данным «Стеатоскрин».



Исходная степень стеатоза печени была сопоставима в 2 группах и составляла около 0,46 по данным теста «Стеатоскрин» ($p < 0,05$). По окончании наблюдения по данным обследования признаки развития стеатоза печени были менее выражены у пациентов, получающих комбинированную терапию (рис. 11). Это подтверждает большее снижение степени стеатоза печени в группе лечения (0,22) по сравнению с группой контроля (0,34).

Выводы

Результаты исследования показали клинически значимое влияние комбинированной терапии метионином и ЭФЛ у пациентов молодого возраста с хроническим поражением печени на показатели липидного спектра и иммунные индексы. Включение в схему терапии заболеваний печени метионина в комбинации с ЭФЛ приводит к более быстрой нормализации клинических показателей, отмечаются нормализация липидного спектра крови, ускорение восстановления структуры печени и положительное влияние на признаки воспаления.

Включение метионина в комплексе с ЭФЛ в терапию НАЖБП совместно оказывает положительное действие на иммунные индексы, что свидетельствует об уменьшении воспалительных процессов с вовлечением иммунных механизмов. Это особенно важно у пациентов с метаболическим синдромом. Представляется целесообразным комбинирование ЭФЛ с метионином при лечении заболеваний печени.

Литература

1. Буверов А.О., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии. *Клин. перспективы гастроэнтерол.* 2009; 1: 3–9.

2. Вялов С.С., Кузнецов В.И., Ходорович А.М. Новые возможности выявления скрытых заболеваний у студентов с помощью скрининговой диагностики в рамках программы «Здоровье»: внедрение и эффективность. *Вестник РУДН, Серия Медицина.* М.: РУДН, 2009; 4 (33): 92–8.
3. Павлов Ч.С., Глушников Д.В., Коновалова О.Н. и др. Сфера клинического применения неинвазивных методов оценки фиброза печени: результаты собственных исследований в многопрофильном стационаре. *Клин. мед.* 2009; 9: 40–5.
4. Павлов Ч.С., Золотаревский В.В., Ивашкин В.Т. и др. Структура хронических заболеваний печени по данным биопсии и морфологического исследования ее ткани. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2007; 17 (1): 90.
5. Clark J.M. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin. Gastroenterol* 2006; 40 (Suppl. 1): S5–10.
6. Гриневич В.В., Сас Е.И., Ефимов О.И. Неалкогольный стеатогепатит как патофизиологическая адаптивная реакция на атерогенные изменения липидного спектра сыворотки крови. *Медицинский альманах.* 2009; 4: 54–9.
7. Карнейро де Мур М. Неалкогольный стеатогепатит. *Клин. перспективы в гастроэнтерол., гепатол.* 2001; 2: 12–5.
8. Сторожак Г.И., Ивкова А.Н. Патогенетические аспекты фиброгенеза при хронических заболеваниях печени. *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии* 2009; 2: 3–10.
9. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with NAFLD. *J Clin Invest* 2005; 115 (5): 1343–51.
10. Parsons CJ, Takasbima M, Rippe RA. Molecular mechanisms of hepatic fibrogenesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22 (1): 79–84.
11. Вялов С.С., Вялов И.С., Александян А.А. Коррекция иммунного статуса у пациентов с хронической ассоциированной вирусной инфекцией в послеоперационном периоде. *Проблемы амбулаторной хирургии.* Под ред. П.Н.Олейникова. *Х научно-практ. конф. М: ИКАР,* 2009; с. 342–7.
12. Гриневич В.В., Сас Е.И., Ефимов О.И. и др. Коррекция дисбиоза кишечника – фактор преодоления инсулинорезистентности. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2009; 19 (1, Прил. 33): 90–1.
13. Possemiers S et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2–driven improvement of gut permeability. *Gut* 2009; 58: 1091–103.
14. Vyalov SS. Bacterial overgrowth syndrome effect on the course of nonalcoholic steatohepatitis. *GASL Annual Scientific Meeting, A24; Liver and inflammation, Regensburg, Germany, 2011.*
15. Драткина О.М., Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Терапия неалкогольного стеатогепатита при метаболическом синдроме: фокус на эссенциальные фосфолипиды. *Лечащий Врач.* 2010; 2: 43–5.
16. Permana PA, Menge C, Reaven PD. Macrophage–secreted factors induce adipocyte inflammation and insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 341 (2): 507–14.
17. Ивашкин В.Т., Драткина О.М. Синдром инсулинорезистентности. *Рус. мед. журн.* 2009; 3 (3): 45–9.
18. Ratzui V, Zelber-Sagi S. Pharmacologic therapy of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2009; 13 (4): 667–88.
19. Vyalov SS. Polyphenols effect on inflammation and liver fibrosis. *GASL Annual Scientific Meeting, A25; Liver and inflammation, Regensburg, Germany, 2011;* 20.
20. Вялов С.С. Алгоритмы диагностики. *Практическое руководство.* Изд. 3-е, дополненное. М: МЕДпресс-информ, 2010.
21. Вялов С.С., Вялов И.С. и др. *Общая врачебная практика: диагностическое значение лабораторных исследований.* Учебное пособие. Под ред. С.С.Вялова, С.А.Чорбинской. Изд. 4-е, дополненное. М: МЕДпресс-информ, 2010.

— * —

Российская общественная организация «Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики» (РосОКР) поздравляет известного кардиолога, директора Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ РКНПК, президента Медицинского общества по артериальной гипертензии, вице-президента Всероссийского научного общества кардиологов и национальной Ассоциации по борьбе с инсультом, профессора Ирину Евгеньевну Чазову с юбилеем!

Ирина Евгеньевна является классическим образцом ученого, врача, организатора научных исследований, успешно работающего по самым сложным и социально важным областям кардиологии. Это – первичная легочная гипертензия (по инициативе Ирины Евгеньевны создан Российский реестр больных с этой тяжелой патологией), системные гипертензии, среди которых ведущее значение имеет артериальная гипертензия – один из главных факторов риска ишемической болезни сердца, инсульта, почечной недостаточности и их тяжелых осложнений.

Ирина Евгеньевна была постоянным инициатором и руководителем рабочей группы по созданию популярных среди врачей Рекомендаций по диагностике, лечению и ведению этих больных. Следует отметить, что Рекомендации оперативно реагируют на появление новых данных и новых фактов, требующих широкого оповещения среди врачей.

Ирина Евгеньевна инициировала организацию сети образовательных Школ по артериальной гипертензии, уже сыгравших положительную роль в эффективности лечения артериальной гипертензии среди населения России.

Ирина Евгеньевна является автором монографий, учебных пособий и научных статей, она воспитала плеяду учеников, работающих во многих регионах России. Неудивительно, что Ирина Евгеньевна награждена премией Правительства РФ в области науки и техники.

Пожелаем Ирине Евгеньевне отличного здоровья, счастья, благополучия и новых творческих успехов.

*Президент РосОКР
Вице-президент РосОКР*

*Д.М.Аронов
М.Г.Бубнова*



*К юбилею
директора института
клинической кардиологии
им. А.Л.Мясникова
Ирины Евгеньевны
Чазовой*

Леркамен®

лерканидипин



**Эффективный контроль АД¹ /
24-ч антигипертензивное
действие²**



**Оптимальная переносимость
среди других дигидропиридиновых
антагонистов кальция /
Меньше отеков голени^{3,4}**



**Высокая приверженность
лечению артериальной
гипертензии⁵**

ЛРС-006976/06

Эталон приверженности лечению артериальной гипертензии

М **БЕРЛИН-ХЕМИ**
МЕНАРИНИ

¹ Caliero M et al, J Cardiovasc Pharmacol 29 (2), S:45-49 (1997)

² De Giorgio LA et al., Curr Ther Res, 60, S:511-520 (1999)

³ Lund-Johansen P et al., J Hypertens 21 (5), S:1003-1010 (2003)

⁴ Borghi C et al, Blood Pressure 12 (1), S:14-21 (2003)

⁵ Barrios V et al, Int J Clin Pract 62 (5), S:723-728 (2008)

123317, Россия, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ "Башня на Набережной", Блок Б

по лицензии RECORDATI