

CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

Научно - практический рецензируемый журнал РосОКР

ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ

Место клопидогреля в лечении больных с атеротромботической болезнью согласно современным рекомендациям

Новые возможности терапии статинами при хронической сердечной недостаточности

Фармакоэкономика Арифон ретард: частное и глобальное

Ресвератрол: капсулы вместо вина

КАРДИОСОМАТИКА

Артериальная гипертензия и дисциркуляторная энцефалопатия – что первично?

Клиническая фармакология современных антиагрегантов

Оценка иммунной системы в прогнозе артериальной гипертензии в сочетании с кардиометаболическим синдромом

Клиническая эффективность комплексной терапии кардиоваскулярной патологии

Возможности бета-адреноблокаторов у больных с сочетанной патологией

Гендерные аспекты ишемической болезни сердца: реальная клиническая практика и перспективы

Тип личности Д у больных сахарным диабетом: клиническое значение и особенности психологического статуса

КАРДИОХИРУРГИЯ

Значение сопоставления клинко-функционального состояния и качества жизни на примере пациентов после хирургической коррекции открытого артериального протока или дефекта межжелудочковой перегородки, осложненных легочной гипертензией

ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ

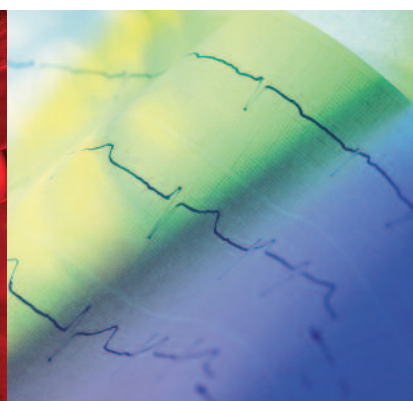
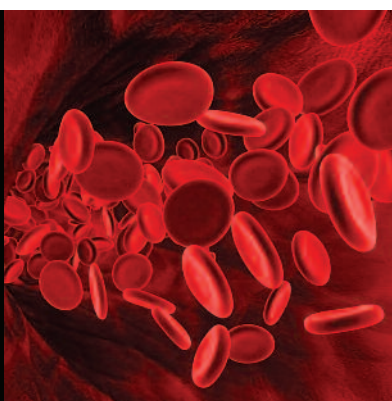
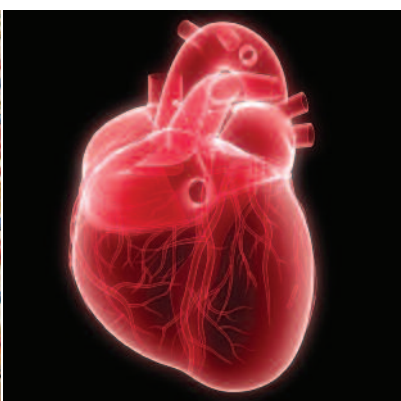
Эффективность образовательных технологий у жителей Крайнего Севера с высоким кардиометаболическим риском

ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние геомагнитных возмущений на адрено- и холинореактивность эритроцитов человека

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ

ИНФОРМАЦИЯ



CardioСоматика
(КардиоСоматика)
№ 4, 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.hmp.ru.

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

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

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

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

Все права защищены. 2011 г.



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

Болдуйева 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

ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ

Место клопидогреля в лечении больных с атеротромботической болезнью согласно современным рекомендациям

М.Г.Бубнова

5

Новые возможности терапии статинами при хронической сердечной недостаточности

Е.М.Хурс, А.В.Поддубная, О.Г.Смоленская

12

Фармакоэкономика Арифон ретард: частное и глобальное

С.В.Недогода

19

Ресвератрол: капсулы вместо вина

Д.М.Аронов

23

КАРДИОСОМАТИКА

Артериальная гипертензия и дисциркуляторная энцефалопатия – что первично?

Г.Г.Ефремушкин, И.В.Подсонная

28

Клиническая фармакология современных антиагрегантов

В.В.Косарев, С.А.Бабанов

35

Оценка иммунной системы в прогнозе артериальной гипертензии в сочетании с кардиометаболическим синдромом

И.Г.Беляева, Г.А.Грицаенко, А.М.Терегулова, Л.Н.Мингазетдинова

41

Клиническая эффективность комплексной терапии кардиоваскулярной патологии

А.И.Инжутова, М.М.Петрова, А.А.Ларионов, В.В.Быкова, Т.П.Орлова, Т.В.Новикова

44

Возможности бета-адреноблокаторов у больных с сочетанной патологией

А.Ю.Гурова, О.С.Дурнецова, Т.Е.Морозова, О.А.Цветкова

48

Гендерные аспекты ишемической болезни сердца: реальная клиническая практика и перспективы

Г.Н.Гороховская, Е.С.Соколова, М.М.Петина

54

Тип личности Д у больных сахарным диабетом: клиническое значение и особенности психологического статуса

А.Н.Сумин, Н.А.Безденежных, О.И.Райх, А.В.Карпович, Е.В.Корок, Я.Е.Бохан, А.В.Безденежных, О.Л.Барбараш

60

КАРДИОХИРУРГИЯ

Значение сопоставления клинко-функционального состояния и качества жизни на примере пациентов после хирургической коррекции открытого артериального протока или дефекта межжелудочковой перегородки, осложненных легочной гипертензией

Г.И.Кассирский, М.Н.Неведрова

66

ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ

Эффективность образовательных технологий у жителей Крайнего Севера с высоким кардиометаболическим риском

И.М.Петров, И.В.Медведева, З.А.Гамзатова, И.В.Васильева

72

ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние геомагнитных возмущений на адрено- и холинореактивность эритроцитов человека

А.И.Стрельникова, В.И.Циркин, С.Ф.Гуляева

76

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ

Заключение Совета экспертов

М.Г.Бубнова

80

ИНФОРМАЦИЯ

Информационное письмо

Последипломное и дополнительное образование врачей

87

Информационное письмо

Участие во Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России»

88

Место клопидогреля в лечении больных с атеротромботической болезнью согласно современным рекомендациям

М.Г.Бубнова

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Минздравсоцразвития РФ, Москва

Резюме. В статье рассматриваются вопросы, связанные с профилактикой осложнений атеротромбоза посредством антиагрегационной терапии. Представлены доказательства целесообразности применения клопидогреля как монопрепарата антиагрегационной направленности, так и в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в предупреждении атеротромботических осложнений. Обсуждаются основные положения и современные рекомендации разных международных сообществ, касающиеся показаний к назначению клопидогреля, его нагрузочных и поддерживающих доз, а также длительности приема в разных клинических ситуациях.

Ключевые слова: атеротромбоз, ишемическая болезнь сердца, баллонная ангиопластика, стентирование, клопидогрель.

Role of clopidogrel in patients with atherothrombotic disease according to the modern recommendation

M.G.Bubnova

State Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Summary. The article discusses issues related to the prevention of atherothrombosis complications as an antiaggregant therapy result. Evidence of the clopidogrel feasibility both as antiaggregant monotherapy and in combination with acetylsalicylic acid in the prevention of atherothrombotic complications is provided. We discuss the main provisions of the modern recommendations of various international associations regarding indications for clopidogrel, its loading and maintenance doses and duration of admission in various clinical situations.

Key words: atherothrombosis, ischemic heart disease, balloon angioplasty, stenting, clopidogrel.

Сведения об авторе

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

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), как предполагается, к 2030 г. увеличиться до 24,2 млн человек. В связи с этим профилактическая стратегия, основанная на принципах доказательной медицины, требует более активного внедрения в повседневную клиническую практику, в том числе и в российскую. Известно, что Россия относится к странам высокого сердечно-сосудистого риска. К сожалению, за 2010 г. в России отмечены определенные негативные тенденции (в сравнении с 2009 г.): дальнейший рост (на 1,9%) заболеваемости ишемической болезнью сердца (ИБС), числа (на 2,2%) умерших от этого заболевания и пациентов, перенесших повторный инфаркт миокарда (ИМ) [1].

Атеротромбоз: патогенез и проявления

Острый коронарный синдром (ОКС) в виде нестабильной стенокардией или острого ИМ, как и ишемический мозговой инсульт (МИ), транзиторные ишемические атаки (ТИА), острая ишемия конечностей или абдоминальная жаба есть клинические проявления атеротромбоза. Термин «атеротромбоз» указывает на тесную связь атеросклероза с тромбообразованием. Именно в конце XX в. стало очевидно, что процессы формирования, роста и разрыва атеромы

тесно связаны с гиперкоагуляцией, активацией тромбоцитов (Тр) и угнетением системы фибринолиза [2].

Морфологически «атеротромбоз» представляет собой атероматозную бляшку с тонкой фиброзной крышкой, легко повреждающейся вследствие ее разрыва, надрыва/трещины или эрозии, и «прикрытой» тромботическими массами (тромбом). Такая бляшка – причина всех острых сосудистых катастроф, происходящих в различных артериях (коронарных, мозговых или периферических). Тромбообразование на поверхности поврежденной атеромы – результат одновременной активации Тр и процессов коагуляции [3]. Активация Тр начинается с их адгезии (приклеивания) к поврежденному (лишенного эндотелия) участку сосуда, далее происходит их агрегация (склеивание), завершающаяся формированием первичных тромбоцитарных тромбов, что ведет к микрососудистой обструкции.

Атеротромбоз представляет собой генерализованный и прогрессирующий процесс с компонентами воспаления. Пациенты с доказанными сосудистыми поражениями вследствие атеросклероза имеют высокий риск манифестации атеротромботической болезни. При неполной «закупорки» сосуда атеротромбоз клинически может не проявляться (т.е. он асимптом-

ный). В появлении клинических симптомов болезни важную роль играют факторы риска: гиперхолестеринемия, сахарный диабет (СД), курение, артериальная гипертензия. Но даже при субклиническом течении атеротромбоза риск эпизодов тромбообразования высокий. Тромбоз ведет к ишемии прямым или непрямым (посредством фиброза и стеноза) путем [4].

Пациенты с поражением одного сосудистого русла имеют высокий риск развития атеротромботического эпизода в том же или другом сосудистом бассейне (концепция cross-risk) [5]. В известном регистре RE-ACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry) с включением 67 888 пациентов из 44 стран 15,9% пациентов имели многососудистое поражение, т.е. сочетание двух состояний: ИБС, периферического облитерирующего атеросклероза (ПОА) и цереброваскулярной болезни [6]. Установлено, что после первого перенесенного ИМ вероятность развития второго (включая смерть) возрастает в 5–7 раз, а МИ – в 3–4 раза; при церебральном ишемическом МИ риск повторного повышается в 9 раз, а ИМ – в 2–3 раза (включая внезапную смерть).

Применение препаратов, ингибирующих активность Тр, патогенетически оправданная и доказательно обоснованная терапия при всех клинических проявлениях атеротромбоза. Вторичная профилактика антитромбоцитарными препаратами (АТП) – объективная необходимость для всех пациентов с ишемическими сосудистыми событиями (ИСС). В мета-анализе 287 исследований (145 тыс. пациентов) установлено, что АТП значимо снижают относительные риски (ОР) развития сердечно-сосудистых событий на 25%, МИ – на 25%, нефатального ИМ – на 34% и сердечно-сосудистой смерти (ССС) – на 15% [7].

Фармакологические свойства и действия клопидогреля

К современным и хорошо изученным АТП относят клопидогрель из группы тиенопиридинов. Клопидогрель – селективный антагонист, необратимо блокирующий связывание активатора Тр – аденозиндифосфата (АДФ) с рецепторами их мембран, что препятствует их активации, соединению с фибрином и ведет к подавлению процессов тромбообразования. Влияние АДФ на Тр осуществляется через мембранные рецепторы, относящиеся к группе пуриновых и обозначаемые как рецепторы P2. Воздействие клопидогреля на подтип P2Y₁₂ этого рецептора, связанного с системой аденилат циклазы в клетке, признано наиболее важным для осуществления агрегационной реакции Тр на АДФ. Клопидогрель через блокаду рецепторов к АДФ также может предупреждать возникновение внутриклеточных сигналов, ведущих в конечном счете к активированию гликопротеинов P_{1b}/Ша мембраны Тр.

Клопидогрель оказывает быстрое и выраженное действие на формирование тромба, уменьшая тромбообразование (в эксперименте) на 87%. Клопидогрель снижает АДФ-индуцированную агрегацию Тр на 40–60% стабильно через 3–7 дней его применения в дозе 75 мг/сут. В те же сроки примерно в 2 раза от исходного удлиняется время кровотечения. Антиагрегационное действие клопидогреля после 14-дневной терапии сохраняется в течение 7–10 дней после отмены препарата [8]. Восстановление функции Тр (нормализация времени кровотечения) после

прекращения приема клопидогреля происходит медленно (около 5 дней). Это объясняет рекомендацию прекращать прием препарата хотя бы за 5 дней до планируемого хирургического вмешательства (опасность кровотечения во время операции).

При назначении клопидогреля следует помнить о широкой вариабельности его фармакодинамического ответа, связанного с различными факторами и полиморфизмом генов [9]. Клопидогрель подвергается обмену в печени ферментной системой цитохрома P450 (CYP), включая CYP3A4 и CYP2C19, в результате которого образуются несколько активных метаболитов (один из них и действует на АДФ-рецептор). Антиагрегантное действие клопидогреля в значительной степени соотносится с метаболической активностью фермента CYP3A4 [10]. В дополнение к этому абсорбция (всасывание в кишечнике) клопидогреля регулируется Р-гликопротеином, который кодируется геном ABC1. Известно, что полиморфизм гена ABC1 влияет на клинические исходы после ИМ.

Полная или частичная «резистентность» (торможение агрегации Тр менее 30%) к антиагрегационному действию клопидогреля (высая реактивность Тр на фоне терапии) наблюдается у 10–20% больных, подвергнутых эндоваскулярным вмешательствам (ЭВВ) [11]. «Резистентность» к клопидогрелю активно изучается. Чаще она встречается у больных с сопутствующей патологией (СД, почечной недостаточностью и т.д.), получающих разные препараты (антагонисты кальция, омега-3 жирные кислоты и др.) [12]. Сегодня трудно оценить истинные размеры распространенности «резистентности» к клопидогрелю из-за отсутствия точного определения и стандартных методов ее диагностики, а также малоизученной связи лабораторных данных с клиническими исходами.

Современный интерес к клопидогрелю обоснован, поскольку имеется достаточная доказательная база для его активного использования в клинике с целью профилактики тромботических осложнений и прежде всего из-за ИБС. Высокая противотромботическая активность клопидогреля и его терапевтическая польза в клинике продемонстрирована в крупных рандомизированных многоцентровых исследованиях. Получены сведения о хорошей безопасности и переносимости клопидогреля при длительном приеме.

Пациенты с высоким атеротромботическим риском

Интерес к клопидогрелю впервые возник после крупного многоцентрового исследования CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events), включившего 19 185 пациентов с подтвержденной атеросклеротической болезнью (перенесенным ИМ, МИ или ПОА) [13]. По своей клинической эффективности клопидогрель не уступил ацетилсалициловой кислоте (АСК). Напротив, прием 75 мг/сут клопидогреля против 325 мг АСК был связан с благоприятным снижением (на 8,7%, $p=0,043$) риска развития комбинированной точки (острого ИМ/МИ/ССС). Наиболее заметные различия в терапевтическом действии АТП выявлялись у пациентов с ПОА, где частота ИСС на клопидогреле была меньше (на 23,8%, $p=0,0028$) по сравнению с АСК.

Главный результат CAPRIE, заставивший по-новому взглянуть на клопидогрель, заключался в подтверждении его безопасности: вероятность развития дис-

комфорта в области желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), язв и кровотечений оказалась одинаковой в 2 группах АТП. Хотя на АСК тяжелых кровотечений из ЖКТ было несколько больше (0,71%), чем на клопидогреле (0,49%, $p < 0,05$).

Эффективность комбинации клопидогреля (75 мг/сут) с АСК (75–162 мг/сут) против плацебо + АСК в той же дозе изучалась в крупном исследовании **CHARISMA** (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) у пациентов (более 45 лет) как со стабильным течением заболевания, обусловленного атеросклерозом или его тромботическими осложнениями ($n=12\,153$), так и с высоким риском их развития ($n=3\,284$) при наличии атеротромботических факторов риска – больших (СД, плече-лодыжечный индекс менее 0,9, асимптомный каротидный стеноз более 70% и наличие одной и более бляшки в коронарных артериях – КА) и малых (систолическое артериальное давление более 150 мм рт. ст., гиперхолестеринемия, курение, возраст более 65 лет у мужчин и более 70 лет у женщин) [14].

Вторичный анализ результатов исследования CHARISMA показал клинические преимущества двойной антиагрегационной терапии (ДАТ) в виде снижения скорости развития первичной точки (ССС/ИМ/ишемического МИ) у пациентов с ИСС в анамнезе и подтвержденным атеросклерозом (7,3% против 8,8% в группе плацебо+АСК, $p=0,01$). Превосходство комбинации клопидогрель + АСК (против плацебо+АСК) в снижении абсолютного риска развития первичной точки было особо заметным у пациентов, перенесшим или ИМ (соответственно 6,6% против 8,3%, $p=0,031$), или МИ (8,4% против 10,7%, $p=0,029$). Наибольший положительный эффект от ДАТ отмечался у больных, перенесших ИСС в течение 1 мес до рандомизации, по мере увеличения времени между развитием ИСС и рандомизацией пациента выраженность клинического эффекта становилась менее заметной. Очевидно, лечение, направленное на предупреждение распространения ИСС посредством ДАТ, должно быть активным и ранним.

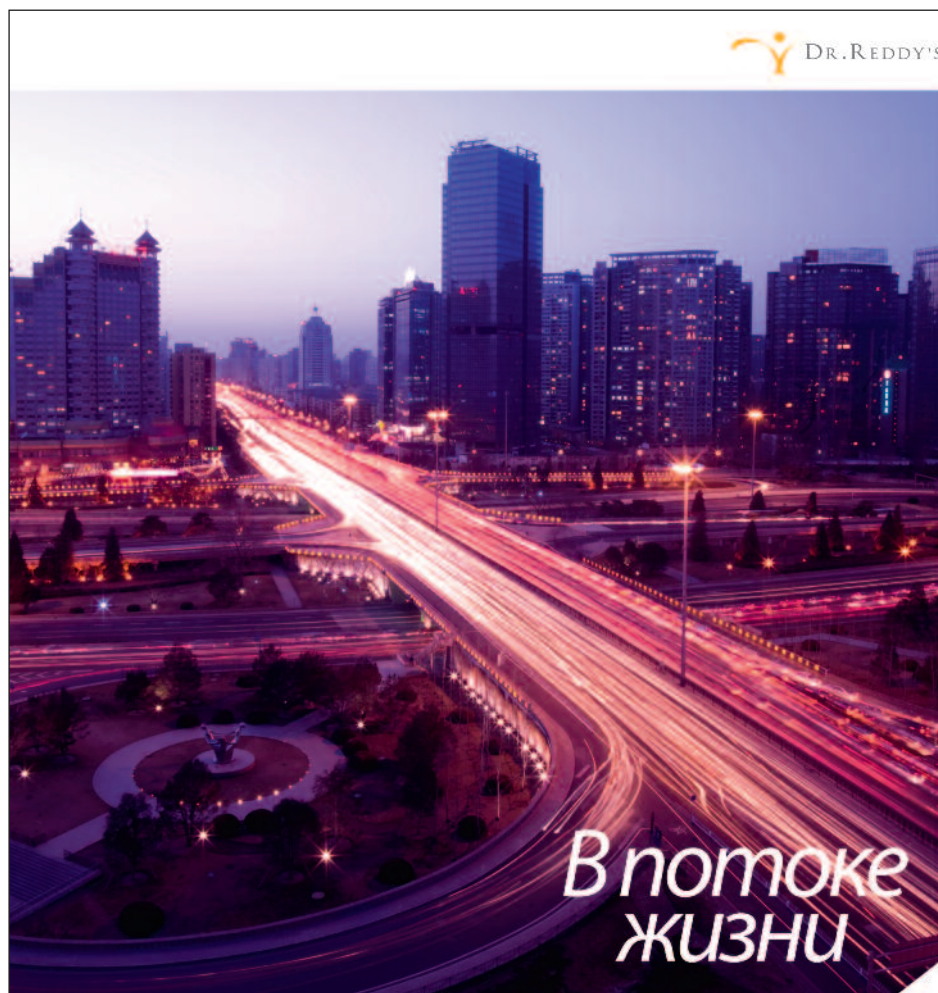
Итак, при медиане наблюдения 27,6 мес на 1 тыс. леченых удалось предотвратить 17,5 госпитализаций по поводу заболеваний, связанных с ишемией (нестабильной стенокардией, МИ, утяжелением ПОА) или требующих выполнения реваскуляризации миокарда (при увеличении на 7,6 случая частоты развития умеренных кровотечений). Важным результатом исследования CHARISMA явилось отсутствие повышения риска геморрагического МИ в группе ДАТ (0,26% против 0,27% в группе плацебо + АСК).

После исследования CHARISMA стало очевидным, что ДАТ (клопидогрель+АСК) не имеет клинической пользы в первичной профилактике (у асимптомных пациентов и лиц без ССЗ), но у больных с

атеротромбозом в анамнезе (разрывом атеросклеротической бляшки или тромбозом сосуда) лидирующая позиция клопидогреля с/или без АСК в предотвращении повторных ИСС не вызывает никаких сомнений.

Клиническое преимущество комбинации клопидогрель + АСК в сокращении числа асимптомных эмболизаций у пациентов с клиническими проявлениями каротидного стеноза подтверждены исследованием CARESS (Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in symptomatic carotid Stenosis) [15].

Согласно современным рекомендациям американских экспертов двух сообществ Американской ассоциации сердца (AHA) и Американского колледжа кардиологов (ACC) по вторичной профи-



ПЛАГРИЛ®

КЛОПИДОГРЕЛА ГИДРОСУЛЬФАТ

- Безопасная профилактика инфаркта миокарда на каждый день

- Единственный генерический клопидогрель в России, который одобрен Комитетом по контролю над лекарственными средствами и продуктами питания США (FDA US)



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

лактике и терапии, снижающей риск, у пациентов с коронарной и другими атеросклеротическими сосудистыми заболеваниями (2011 г.) назначение клопидогреля в дозе 75 мг/сут показано [16]:

1) в качестве монопрепарата

антиагрегационной направленности:

- всем пациентам с ИБС, плохо переносящим АСК или имеющим аллергию на АСК (уровень доказательств I, класс рекомендаций A) – см. таблицу;
- пациентам с симптоматической ПОА (I, A);
- пациентам с экстракраниальным каротидным или вертебральным атеросклерозом, имеющим ишемический МИ или ТИА (I, B);

2) в составе комбинации с АСК (75–162 мг/сут):

- пациентам со стабильной стенокардией, у которых эта терапия может быть рассмотрена (IIb, B; рекомендация основана на результатах CHARISMA).

Пациенты с острыми атеротромботическими состояниями

Наибольшая антиатеротромботическая польза клопидогреля и его комбинации с АСК обнаружена у пациентов с острым атеротромбозом. Она особенно заметна в первые дни и месяцы применения клопидогреля. В исследовании CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) у пациентов ($n=12\,562$) с ОКБ без подъема сегмента ST (бпST) оценивалась клиническая значимость и безопасность длительной (9–12 мес) ДАТ в виде клопидогреля (нагрузочная доза 300 мг с переходом на 75 мг/сут) и АСК (75–325 мг/сут) против плацебо+АСК (в той же дозе) [17]. Добавление клопидогреля к АСК привело к снижению (на 20%, $p<0,001$) риска развития первичной конечной точки (ИМ/МИ/ССС) с проявлением полезного эффекта уже в первые дни. Благоприятный клинический эффект ДАТ нарастал на протяжении последующих 7 и 30 дней и сохранялся до 11 мес наблюдения. Терапия клопидогрелем достоверно снижала появление сердечной недостаточности и рефрактерной ишемии миокарда, а также потребность в реваскуляризации миокарда.

Результаты исследования CURE подтвердили высокую эффективность ДАТ (клопидогрель + АСК) у пациентов очень высокого атеротромботического риска и указали на целесообразность сочетания клопидогрелем с АСК с самого начала лечения больного с ОКБ (исключаются только случаи со срочной операцией обходного шунтирования КА в связи с потенциальной опасностью повышенной кровоточивости).

В исследовании CURRENT-OASIS (Clopidogrel optimal loading dose Usage to Reduce Recurrent Events/Optimal Antiplatelet Strategy for Intervention Study) при анализе больных ($n=11\,479$) с ОКБ как с подъемом сегмента ST (пST), так и бпST, у которых первичная транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика (ТБКА) по поводу ОКБ не выполнялась, пытались ответить на вопрос: необходимо ли в данной клинической ситуации повышать нагрузочную и поддерживающую дозы клопидогреля [18]. В этой связи сравнивался разный дозовый режим назначения клопидогреля: нагрузочная доза 600 мг против 300 мг и далее в течение 7 дней 150 мг/сут против 75 мг/сут. Один из главных выводов исследования CURRENT-OASIS: пациентам, не подвергающимся ЭВВ на КА, повышать нагрузочную и последующую ежедневную (до 7 дней) дозы клопидогреля нецелесообразно в виду отсутствия дополнительного положительного эффекта относительно общепринятого лечения (нагрузочная доза 300 мг с переходом на 75 мг/сут).

Клиническая польза ДАТ при ОКБпST у пациентов, получавших стандартную фибринолитическую терапию с АСК, изучалась в исследовании CLARITY-TIMI 28 (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Trombolysis in Myocardial Infarction Study 28) [19]. В пределах 12 час от развития ОКБ пациенты ($n=3491$) рандомизировались к получению клопидогреля 75 мг/сут (после нагрузочной дозы 300 мг) или плацебо. Риск развития первичной конечной точки (окклюзия ИМ-зависимой КА, по данным коронароангиографии/смерть/повторный ИМ перед ангиографией) был достоверно ($p<0,001$) ниже на клопидогреле (15%), чем на плацебо (21,7%). Через 30 дней снижение риска развития ИСС (ССС/повторного ИМ/повторяющейся ишемии миокарда, требующей срочной реваскуляризации миокарда) на клопидогреле составило 30% (от 14,1 к 11,6%, $p=0,003$). Вероятность появления крупных кровотечений в CLARITY-TIMI 28 была одинакова в 2 группах (1,3% клопидогрель против 1,1% плацебо, $p=0,64$).

Данные исследований доказывают, что применение клопидогреля следует считать целесообразным в большинстве случаев ОКБ (согласно международным и российским рекомендациям). Согласно современным рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) по управлению ОКБпST (2011 г.) пациентам с ОКБпST показано лечение [20]:

- 1) АСК – всем пациентам (при отсутствии противопоказаний) в нагрузочной дозе 150–300 мг с переходом на поддерживающую дозу 75–100 мг/сут для длительного приема (I, A);
- 2) ингибитором P2Y₁₂ (клопидогрелем), который добавляется к АСК как можно раньше и приниматься более 12 мес при отсутствии высокого риска кровотечений (I, A);
- 3) клопидогрелем в нагрузочной дозе 300 мг (рекомендовано пациентам, не получавшим тикагрелол или прасутрел); при выписке ежедневная доза 75 мг (I, A).

Назначение клопидогреля пациентам с острым ИМпСТ осуществляется согласно рекомендациям ESC (2008 г.) [21]:

- 1) на стадии ранней госпитальной помощи:
 - при первичной ТБКА в нагрузочной дозе 300 мг, предпочтительно 600 мг (I, C);
 - на фоне фибринолитической терапии при возрасте 75 и менее лет в нагрузочной дозе 300 мг (I, B); при возрасте более 75 лет старт с поддерживающей дозы 75 мг (IIa, B);
 - в отсутствии реперфузионной терапии в дозе 75 мг (I, B);
- 2) в острой фазе как рутинная профилактическая терапия:
 - в поддерживающей дозе 75 мг/сут (I, A);
- 3) для вторичной профилактики ИСС:
 - в поддерживающей дозе 75 мг/сут в течение 12 мес для всех пациентов независимо от активности лечения (IIa, C);
 - в поддерживающей дозе 75 мг/сут для всех пациентов с противопоказаниями к АСК (I, B).

В рекомендациях американских экспертов ACC/ANA 2009 г., посвященных ведению пациентов с острым ИМпСТ, многие позиции совпадают с мнением европейских экспертов, при этом делается акцент на следующие положения [22]:

- 1) длительность приема клопидогреля (75 мг/сут) пациентами с имплантацией голометаллического стента (ГМС) или стента, выделяющего лекарства (СВЛ), в период ТБКА по поводу ИМпСТ:
 - прием по крайней мере до 12 мес (I, B);
 - если риск кровотечений перевешивает возможную пользу терапии тиенопиридином, то последний следует отменить раньше (I, C);
 - терапия может быть продолжена по прошествии 15 мес, если пациенту имплантирован СВЛ (I, C);
- 2) необходимость пациентам с ИМпСТ, которым планируется ТБКА, назначать ДАТ (клопидогрель + АСК) (I, A).

Последнее положение в отношении ДАТ закреплено и в новых (2011 г.) рекомендациях американских экспертов сообществ АНА/ACC по вторичной профилактике, при чем оно распространяется на всех пациентов с ОКС с возможностью последующего приема клопидогреля по крайней мере 12 мес (I, A) [16].

Пациенты после ЭВВ на КА

За последнее десятилетие отмечается заметный рост использования эндоваскулярной хирургии (ТБКА/стентирования) при лечении ИБС. В связи с этим актуален вопрос правильного ведения таких пациентов. Среди причин возможного ухудшения клинического состояния пациентов после ЭВВ на КА называют рестенозирование в месте ангиопластики и постановки стента. В среднем частота рестенозов после ТБКА 32–42%, после имплантации ГМС 16–32% и после СВЛ менее 10% [23]. Другая причина – прогрессирование атеросклероза в других КА. Третья причина – тромбоз стентов, развивающийся в большинстве случаев в ранние сроки (до 30 дней). В клинической практике частота развития раннего тромбоза составляет менее 1%, а после 30 дней от 0,2 до 0,6% на каждый год. Острый тромбоз стента клинически проявляется как ИМ, требует экстренной реваскуляризации миокарда и может стать причиной летального исхода. По мере увеличения времени от

проведения ТБКА диагностика тромбоза затрудняется, так как через 15 мес и более сложно выявить связь между имплантацией стента и внезапной смертью, наступившей вследствие тромбоза именно стента, а не прогрессирования ИБС.

Поскольку все еще остается некоторая неопределенность в отношении позднего тромбоза СВЛ вопрос длительности приема ДАТ (клопидогрель + АСК) постоянно обсуждается. Данные, полученные с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования через 6 и 9 мес после имплантации СВЛ, указывают на низкую степень эпителизации (менее 50%) эндопротезов из-за высокой антипролиферативной активности лекарства. Металлическая поверхность стента всегда остается морфологическим субстратом тромбоза. Некоторые исследования выявили глубокое деструктивное воздействие рапамицин-покрытых стентов на сосудистую стенку с образованием локальных сосудистых аневризм в отделенном периоде, что существенно увеличивает риск острых ИСС. Последние данные свидетельствуют о том, что (очень) поздние тромбозы стентов есть следствие отсроченной гиперчувствительности на компоненты комплекса «препарат–полимер–стент», вызывающие некротизирующий васкулит и нарушение прилегания стента (феномен позднего неполного прилегания стента к стенке сосуда) [23]. Среди других причин называют способность паклитаксела и сиролимуса повышать экспрессию рецептора фактора VII коагуляции.

Полезность и безопасность назначения клопидогреля в дополнение к АСК у пациентов, подвергнутых ЭВВ, изучалась в ряде исследований. В исследовании PCI-CURE был проведен анализ данных, полученных в исследовании CURE у больных, подвергнутых ТБКА (стенты использовались у 82,4% больных в группе клопидогрель+АСК и у 81,3% в группе плацебо + АСК). Пациенты получали клопидогрель в пределах 10 дней до ТБКА; длительность наблюдения после ТБКА в среднем 8 мес. На фоне комбинации клопидогрель + АСК регистрировалось меньшее число ИСС (ИМ/случаи рефрактерной ишемии миокарда) как до ТБКА (ОР на 24%, $p=0,008$), так и через 30 дней после ЭВВ (ОР на 30%, $p=0,03$). В совокупности (весь период наблюдения) риск развития ССС и ИМ на ДАТ уменьшался на 31% ($p=0,002$, против терапии плацебо + АСК).

Целесообразность длительного (12 мес) совместного применения клопидогреля и АСК после ТБКА/стентирования подтверждена результатами исследования CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) [24]. На ДАТ (против плацебо + АСК) отмечалось заметное снижение (на 26,9%, $p=0,02$) развития комбинированной первичной точки (ССС/ИМ/МИ) без увеличения риска больших кровотечений. Через год у больных на комбинацию клопидогрель+АСК выявлялась только тенденция к увеличению больших кровотечений (8,8% против 6,7% на плацебо+АСК, $p=0,07$), при чем примерно 2/3 этих кровотечений произошли у больных, перенесших операции коронарного шунтирования. Случаев смерти от кровотечения или геморрагических МИ не было.

Результаты исследования CREDO дали основание к применению нагрузочной дозы клопидогреля 300 мг перед ТБКА, что обусловлено существенным снижением (на 37,4%, $p=0,04$) риска ИСС. В этом исследова-

нии было установлено и оптимальное время для инициации ДАТ – за 6 ч до планового ТБКА, а также ее продолжительность – 12 мес.

Важный вопрос: следует ли увеличивать нагрузочную дозу клопидогреля перед ЭВВ на КА? Показано, что при повышении дозы клопидогреля с 300 до 600 мг степень торможения агрегации Тр заметно увеличивается, а значит, снижается доля пациентов, резистентных к антиагрегационному действию препарата [25]. По данным D.Angioillo и соавт. адекватный антиагрегационный эффект клопидогреля (уменьшение агрегации Тр по меньшей мере на 30%) наступает у 48% больных, получивших до ТБКА нагрузочную дозу 300 мг, и у 74%, получивших 600 мг клопидогреля [26].

Дискутируется вопрос целесообразности назначения после нагрузочной дозы клопидогреля большей поддерживающей дозы – 150 мг сроком на 7 дней. Доказано, что при такой дозе легче достигать более сильного и продолжительного антиагрегационного эффекта, чем на дозе 75 мг/сут [27]. Однако сегодня вопрос о более широком и длительном использовании клопидогреля в высокой поддерживающей дозе (150 мг/сут) остается открытым и требует дальнейшего уточнения в длительных клинических исследованиях.

Возможность применения высоких нагрузочной (600 мг) и поддерживающей дозы (150 мг/сут в течение 7 дней), а далее в обычной дозе 75 мг/сут в дополнении к АСК оценивалась в исследовании CURRENT-OASIS 7 у больных (n=17 263), получавших лечение с ТБКА по поводу ОКС [18]. Результат исследования: достоверное снижение риска развития комбинированной точки (ССС/ИМ/МИ) на 15,4% ($p=0,039$), ИМ на 31% ($p=0,001$) и подтвержденного тромбоза стента на 42% ($p=0,0001$) без увеличения риска больших ТИМІ-кровотечений, фатальных и внутримозговых кровотечений. Хотя по строгим критериям, разработанным группой OASIS, частота кровотечений на высоких дозах клопидогреля несколько увеличивалась ($OR=1,44$; $p=0,006$), но без роста частоты внутричерепных кровоизлияний.

Метаанализ 2011 г. с включением 7 исследований и 25 383 пациентов, подвергнутых ЭВВ на КА, показал явные преимущества нагрузочной дозы клопидогреля 600 мг в снижение ИСС без увеличения количества больших кровотечений относительно дозы 300 мг [28].

Результаты последних клинических исследований послужили толчком к выработке новых международных рекомендаций и изменению ряда положений по ведению пациентов, подвергнутых ЭВВ на КА. В конце 2010 г. ESC совместно с Европейской ассоциацией кардиоторакальных хирургов (EACTS) опубликовало рекомендации по реваскуляризации миокарда [29]. В них предлагается следующая схема назначения клопидогреля при ТБКА с целью обеспечения его полной антиагрегационной активности:

1) при плановом ТБКА:

- премедикация клопидогрелем (совместно с АСК 150–300 мг перорально) для каждого больного, назначенного на ТБКА, независимо от того, намечается стентирование или нет, поскольку подавляющее большинство ТБКА заканчиваются имплантацией стента (I, A);
- введение клопидогреля по крайней мере за 6 ч до ТБКА в нагрузочной дозе 300 мг (в идеале за день до планируемого ЭВВ) или 600 мг по меньшей мере за

2 ч (I, C); доказательств того, что высокая нагрузочная доза улучшает результаты, получено недостаточно;

2. ТБКА при ОКСбпST:

- клопидогрель в нагрузочной дозе 600 мг как можно раньше (I, C), но согласно рекомендациям ESC по управлению ОКСбпST (2011 г.) эта позиция имеет уровень доказательств I, класс рекомендаций B;

3. ТБКА при ИМпST:

- клопидогрель в нагрузочной дозе 600 мг как можно раньше (I, C).

В рекомендациях ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда (2010 г.) и ESC по управлению ОКСбпST (2011 г.) обсуждается вопрос возможного назначения высокой поддерживающей (150 мг) дозы клопидогреля на 7 дней (2 нед?) после ЭВВ на КА для больных с очень высоким риском тромбоза, например при СД, после рецидива ИМ, после раннего и отдаленного тромбоза стентов, со сложными поражениями КА или в жизнеугрожающих ситуациях при развитии окклюзии (IIa, B) [29].

В 2011 г. вышли обновленные рекомендации по ТБКА американских экспертов трех крупных сообществ ACC, AHA и Кардиоваскулярной ангиографии и интервенции (SCAI), в которых подтверждаются основные позиции европейских экспертов о целесообразности использования при ТБКА клопидогреля в нагрузочной дозе 600 мг, причем у всех больных, т.е. как при ОКС, так и без ОКС (I, B); кроме того, в них указывается, что у пациентов, подвергнутых ТБКА после фибринолитической терапии, целесообразна премедикация клопидогрелем в нагрузочной дозе 300 мг в пределах 24 ч и 600 мг при более 24 ч от момента проведения фибринолитической терапии (I, C) [30].

Отдельный раздел в рекомендациях посвящен самой «животрепещущей» проблеме – длительности поддерживающей ДАТ (клопидогрель 75 мг/сут + АСК 7–100 мг/сут, согласно ESC/EACTS, и в дозе 81 мг/сут, согласно ACC/AHA/SCAI) после ТБКА/стентирования, которая должна проводиться у всех больных. Оптимальная продолжительность приема клопидогреля на фоне АСК после ЭВВ на КА, согласно международным (европейским и американским) рекомендациям [29, 30]:

- при ОКС независимо от стратегии реваскуляризации миокарда (после имплантации и ГМС, и СВЛ) – по крайней мере 12 мес (I, B);
- после имплантации СВЛ без ОКС – 6–12 мес, согласно ESC/EACTS, и по крайней мере 12 мес, согласно ACC/AHA/SCAI, при отсутствии высокого риска кровотечений (I, B);
- после имплантации ГМС без ОКС – 1 мес, но только при стабильном течении стенокардии, согласно ESC/EACTS, и минимум 1 мес, а идеально – 12 мес (при очень высоком риске кровотечений минимум 2 нед), согласно ACC/AHA/SCAI (I, B);
- есть данные о целесообразности более длительной (более 1 года) ДАТ (клопидогрель+АСК), дающий благоприятный клинический эффект в определенных группах пациентов: с высоким риском тромбоэмболических осложнений, после имплантации сиролимус- или паклитаксель-элюирующих стентов (IIb, C).

Поскольку одной из причин развития тромбоза стента на поздней стадии может быть низкая приверженность пациентов ДАТ (нерегулярный прием или

преждевременное прекращение), то ключевым моментом является введенное в рекомендации АСС/АНА/ SCAI 2011 г. положение (впервые!): «информировать пациента о важности ДАТ и о нецелесообразности ее прерывания без обсуждения со своим кардиологом» (I, C) [30]. Известно, что резкое прекращение приема АТП может повышать риск тромбоза стента с последующим развитием ИМ и даже смерти.

Заключение

Атеротромбоз – общая причина большинства развивающихся ИСС. Среди наиболее эффективных средств их предупреждения выделяют АТП и, в частности, клопидогрель, который является высокоэффективным и хорошо переносимым лекарством, показавшим свои преимущества перед АСК. Установлено, что выраженность клинической пользы клопидогреля увеличивается по мере повышения атеротромботического риска. Сегодня клопидогрель назначается как монопрепарат или в комбинации с АСК на длительные сроки. К факторам, способным лимитировать активное использование клопидогреля в повседневной клинической практике, относят его стоимость. Решить проблему доступности этого лекарства для пациентов можно путем создания препаратов-генериков. Но при этом должно учитываться соотношение эффект/стоимость. Препарат Плагрил – один из зарегистрированных в России генериков клопидогреля. Плагрил также зарегистрирован в США, где получил одобрение FDA, в Германии, Италии, Франции, Великобритании. Возможно, его эффективность и выгодная экономическая составляющая помогут увеличить доступность клопидогреля для большинства пациентов, нуждающихся в его приеме.

Литература

1. Бокерия ЛА, Гудкова РГ. Сердечно-сосудистая хирургия. НИЦСХ им. А.Н.Бакулева РАМН. М., 2010.
2. Панченко Е.П. Атеротромбоз: механизмы развития и реально проводимая терапия. Атеротромбоз. 2008; 1: 22–6.
3. Munger MA, Hawkins DW. Atherothrombosis: epidemiology, pathophysiology, and prevention. J Am Pharm Assoc 2004; 44 (Suppl. 1): S5–S12.
4. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA et al. Atherothrombosis and high-risk plaque. I. Evolving concepts. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 937–54.
5. Kannel WB. Risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in different arterial territories. J Cardiovasc Risk 1994; 1: 333–9.
6. Blatt DL, Steg PG, Ohman EM et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. JAMA 2006; 295: 180–9.
7. Albers GW, Amarenco P, Easton JD et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke (the 7th ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy). Chest 2004; 126 (Suppl. 3): 483S–512S.
8. Преображенский ДВ, Сидоренко БА, Батыралиев ТА и др. Тиенопиридины в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Часть II. Клиническая фармакология клопидогреля. Кардиология 2009; 10: 88–96.
9. Aleil B, Ravanat C, Cazenave JP et al. Flow cytometric analysis of intraplatelet VASP phosphorylation for the detection of clopidogrel resistance in patients with ischemic cardiovascular diseases. J Thromb Haemost 2005; 3: 85–92.
10. Law WC, Gurbek PA, Watkins PB et al. Contribution to hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel. Circulation 2004; 109: 166–71.
11. Snoop JD, Hovens MM, Eikenboom JC et al. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: systemic review and meta-analysis. Am Heart J 2007; 154: 221–31.
12. Tentzeris I, Siller-Matula J, Farhan S et al. Platelet function variability and non-genetic causes. Thrombosis and Haemostasis 2011; 11, www.thrombosis-online.com
13. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE). Lancet 1996; 348: 1329–39.
14. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. for the CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 2006; 354: 1706–17.
15. Markus HS, Droste DW, Kaps M et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using Doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in symptomatic carotid Stenosis (CARESS) trial. Circulation 2005; 111: 2233–40.
16. Smith SD, Benjamin EJ, Bonow RO et al. AHA/ACC Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update: A Guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. Circulation 2011; 124, Published Online.
17. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. NEJM 2001; 345: 494–502.
18. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S et al. CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. N Engl J Med 2010; 363: 930–42.
19. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. NEJM 2005; 352: 1179–89.
20. Hamm CW et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. ESC Guidelines. Eur Heart J 2011, Published Online.
21. Van de Werf F et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2008; 29: 2909–45.
22. Kushner FG et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update). J Am Coll Cardiol 2009; 54: 2205–41.
23. Cook S, Ladich E, Nakazawa G et al. Correlation of intravascular ultrasound findings with histopathological analysis of thrombus aspirates in patients with very late drug-eluting stent thrombosis. Circulation 2009; 120: 391–9.
24. Steinbuhl SR, Berger PB, Mann JT et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA 2002; 222: 2411–20.
25. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C et al. A randomized comparison of high clopidogrel loading dose in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The ALBION (Assessment of the best Loading dose of clopidogrel to Blunt platelet activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. JACC 2006; 48: 931–8.
26. Angiolillo D, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E. High clopidogrel loading dose during coronary stenting: effects on drug response and interindividual variability. Eur Heart J 2004; 25: 1903–10.
27. Aleil B, Jacquemin L, De Poli F et al. Clopidogrel 150 mg/day to overcome low responsiveness in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: results from the VASP-02 (Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein-02) Randomized Study. JACC Cardiovasc Interv 2008; 1: 631–8.
28. Sikker-Matuka JM, Huber R, Chirst G et al. Impact of clopidogrel loading dose on clinical outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systemic review and meta-analysis. Heart 2011; 97: 98–105.
29. Wijns W, Kolb P, Danchin N et al. Guidelines on myocardial revascularization. ESC/EACTS Guidelines. Eur Heart J 2010; 31: 2501–55.
30. Levine GN et al. ACC/AHA/SCAI Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. JACC 2011; 58 (24). Published Online.

Новые возможности терапии статинами при хронической сердечной недостаточности

Е.М.Хурс, А.В.Поддубная, О.Г.Смоленская

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ

Резюме. На сегодняшний день вопрос о целесообразности назначения статинов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) однозначно не решен. Несмотря на отсутствие значимого влияния статинов на частоту кардиоваскулярных событий и декомпенсаций, известны данные о положительном их влиянии на клиническое состояние пациентов с ХСН. Ранее изучен ряд плеiotропных эффектов статинов: улучшение эндотелиальной функции, уменьшение маркеров воспаления, антиоксидантные и антипролиферативные эффекты. Цель настоящего исследования заключалась в изучении еще одного дополнительного эффекта статинов: их возможного влияния на ремоделирование сердца (РС) у больных артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) и дебютом ХСН и выявлении преимуществ комбинации статинов и отдельных представителей блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Обследована группа пациентов ($n=109$, средний возраст $60,14 \pm 6,32$ года, среднее артериальное давление $137,22 \pm 8,24/96,37 \pm 8,14$ мм рт. ст.) с АГ и ИБС, осложненными дебютом ХСН. Пациенты были рандомизированы методом конвертов на подгруппы: А – лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ); Б – лечение блокаторами рецепторов к ангиотензину II (БРА II).

Затем пациенты были повторно рандомизированы для назначения статинов либо диетотерапии (группы $A_{1,2}$ и $B_{1,2}$). Проводилась трансторакальная Эхо-КГ, исследование левого желудочка (ЛЖ) включало стандартные измерения и расчет маркеров его ремоделирования. Выявлены наиболее прогностически значимые маркеры ремоделирования – конечное диастолическое давление (КДД) и интегральный систолический индекс ремоделирования (ИСИР), на основании которых выделено 3 типа раннего ремоделирования ЛЖ: 1-й тип – компенсированный, 2-й – адаптивное ремоделирование, 3-й – дезадаптивное ремоделирование. При помощи данной классификации оценена динамика структурно-функционального состояния ЛЖ на фоне лечения.

При сравнении эффектов лечения блокатором РААС и статином с группой диетотерапии выявлен синергизм действия статинов с блокаторами РААС, заключавшийся в потенцировании эффектов ИАПФ и БРА II в отношении снижения минимального систолического стресса (МСС), увеличения ИСИР и фракции выброса/МССд.

При лечении пациентов с ХСН добавление к терапии блокаторами РААС статина вызвало достоверно больший прирост доли лиц с адаптивным ремоделированием ЛЖ (на 88% в группе A_2 , $p<0,001$; на 17,3% в группе B_2 , $p=0,03$) и снижение доли больных с дезадаптивным типом ремоделирования ЛЖ (на 90% в группе A_2 , $p<0,001$; на 18% в группе B_2 , $p=0,04$).

Комбинация ИАПФ и статинов имеет более значимый эффект на перераспределение типов ремоделирования ЛЖ в пользу адаптивных (при комбинации с ИАПФ доля пациентов с типом РС увеличилась на 71% по сравнению с комбинацией с БРА II, $p=0,01$). Комбинация БРА II и статина способствует более значимому снижению МСС у больных АГ и ИБС с начальными проявлениями ХСН (на 6% по сравнению с группой A_2 , $p=0,03$), а комбинация с ИАПФ более значимо влияет на жесткость ЛЖ (снижение КДД, $p=0,02$ при сравнении с группой B_2).

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ремоделирование ЛЖ, статины.

New possibilities of statin therapy for chronic heart failure

E.M.Khurs, A.V.Poddubnaya, O.G.Smolenskaya

Urals Medical State Academy, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation

Summary. Today the question of the use of statins in patients with CHF is not still out. Despite the lack of significant effect of statins on the incidence of cardiovascular events and decompensations there are data on their positive impact on clinical status of patients with CHF. Such pleiotropic effects of statins as improvement of endothelial function, reduction of inflammatory markers, antioxidant and antiproliferative effects have previously been studied. The aim of this study was to investigate another possible effect of the statins – their effect on cardiac remodeling (CR) in patients with hypertension combined with IHD and CHF debut, identify the benefits of the combination of statins and some RAAS blockers as well. The study included patients ($n=109$, mean age $60,14 \pm 6,32$ years) with hypertension (mean AP $137,22 \pm 8,24/96,37 \pm 8,14$ mm Hg) and IHD complicated by the CHF debut. The patients were randomized into groups of treatment: group A – angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, the group B – angiotensin II receptor antagonists (ARA II). Then the patients were re-randomized to a statin treatment or diet treatment (group $A_{1,2}$ or $B_{1,2}$). Transthoracic echocardiography (TTE), left ventricular investigation (LV), including standard measurements and LV remodeling markers calculation, were used. The most important prognostic markers of remodeling – EDP and RI CRT were determined. On the basis of these markers the 3 types of early LV remodeling are selected: type 1 – compensated, type 2 – adaptive remodeling, type 3 – maladaptive remodeling.

The dynamics of structural and functional state of the left ventricle was evaluated with this classification. Comparing the effects of RAS blocker therapy and statins with a diet therapy the synergy of statins with RAS blockers is revealed, which consists in potentiation of the effects of ACE inhibitors and ARA II in reducing MSs, an increase in RI and EF/MSs, as well. In the treatment of patients with CHF addition RAAS blockers to statin therapy caused a greater increase in the proportion of persons with adaptive LV remodeling (88% in group A₂, $p<0,001$; 17,3% in group B₂, $p=0,03$) and decrease in the proportion of patients with type maladaptive LV remodeling (by 90% in group A₂, $p<0,001$, 18% in group B₂, $p=0,04$).

The combination of ACE inhibitors with statins has a greater effect on LV remodeling types of redistribution in favor of adaptive (in combination with ACE inhibitors the proportion in patients with type 1 of CR has increased by 71% compared with the combination with ARA II, $p=0,01$). The combination of ARA II and statins contributes to a greater reduction in the MSs in patients with AH and CHD with the CHF initial manifestations (by 6% compared with group A₂, $p=0,03$), and the combination with ACE inhibitors has a greater impact on the left ventricular rigidity (reduction EDD, $p=0,02$ in comparison with group B₂).

Key words: chronic heart failure, left ventricular remodeling, statins.

Сведения об авторах

Хурс Елена Михайловна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней, эндокринологии и клинической фармакологии ГОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития РФ. E-mail: emkhurs@mail.ru

Поддубная Анна Владимировна – канд. мед. наук, асс. каф. внутренних болезней, эндокринологии и клинической фармакологии ГОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития РФ. E-mail: poddubnaja_av@mail.ru

Смоленская Ольга Георгиевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней, эндокринологии и клинической фармакологии ГОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития РФ. E-mail: o.smolenskaya@mail.ru

Актуальность

В современной кардиологии актуальность назначения статинов больным артериальной гипертензией (АГ) высокого риска и ишемической болезнью сердца (ИБС), особенно в качестве средств вторичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф, очевидна [1, 2]. Однако основные рандомизированные клинические исследования (РКИ) посвящены изучению влияния статинов на первичные конечные точки и уровень липидов крови [3–5]. Неизученным остается вопрос возможности влияния статинов на ремоделирование левого желудочка (ЛЖ), т.е. возможности их кардиопротективного действия. Если назначение статинов при АГ и ИБС не вызывает сомнений [6, 7], то данные по их эффективности и безопасности при хронической сердечной недостаточности (ХСН) противоречивы и требуют уточнения, поскольку больных с ХСН систематически исключали из большинства крупномасштабных исследований со статинами [8, 9]. Так, в ряде исследований отмечено, что у больных с ХСН, в отличие от пациентов с ИБС без ХСН, высокий уровень холестерина (ХС) ассоциируется с более благоприятным течением заболевания [10]. Другие исследования демонстрируют, что частичное нивелирование негативных эффектов ангиотензина II при приеме статинов может лежать в основе эффективности этих препаратов при ХСН [11].

Цель исследования

Изучить влияние статинов на ремоделирование сердца (РС) у больных АГ в сочетании с ИБС и дебютом ХСН. Выявить различия выраженности кардиопротективных эффектов комбинаций статинов и блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА II) у данной категории больных.

Материалы и методы

В исследование были включены 109 пациентов с АГ и ИБС, осложненными дебютом ХСН (I функционального класса по NYHA). Клинико-демографиче-

ская характеристика группы представлена в табл. 1. Диагнозы АГ, ИБС и ХСН установлены согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов [12–14].

После подписания информированного согласия пациенты были рандомизированы методом конвертов на группы А (ИАПФ) и Б (БРА II).

Затем пациенты каждой группы были повторно рандомизированы методом конвертов для назначения статинов либо диетотерапии на подгруппы А₁ (ИАПФ и диетотерапия), А₂ (ИАПФ, статины и диетотерапия), Б₁ (БРА II и диетотерапия), Б₂ (БРА II, статины и диетотерапия).

В случае применения ИАПФ были использованы периндоприл (Престариум, Сервье), рамиприл (Тритаце, Авентис) в дозе 5–10 мг в обоих случаях. В случае применения БРА назначали валсартан (Диован, Новартис в дозе 80–160 мг), ирбесартан (Апровель, Санофи синтелабо) в дозе 150–300 мг, Атаканд (Астра-Зенека) в дозе 8–32 мг. В случае назначения статинов использованы флувастатин (Лескол форте, Новартис в дозе 80 мг), розувастатин (Крестор, Астра-Зенека в дозах 10–20 мг), аторвастатин (Липримар, Пфайзер в дозах 20–40 мг).

Среди пациентов группы А₁ (пациенты с АГ и ИБС с ХСН, получавшие ИАПФ) 67% пациентов принимали рамиприл в дозе 5–10 мг (средняя доза 7,19±2,56 мг), 43% пациентов принимали периндоприл в дозе 5–10 мг (средняя доза 4,93±0,04 мг). Пациенты группы А₂ принимали рамиприл (средняя доза 7,06±2,54 мг/сут) в 37% случаев, в 63% случаев – периндоприл в средней дозе 7,22±2,57 мг/сут. Пациентам данной группы назначали статины: розувастатин в 4% случаев (средняя доза 7,37±2,56 мг/сут) и в 41% случаев – флувастатин (средняя доза 54,73±24,36 мг/сут), в 55% аторвастатин (средняя доза 29,3±11,41 мг/сут).

В группе Б₁ 45% пациентов принимали ирбесартан (средняя доза 225±78,33 мг), 32% пациентов – валсартан (средняя доза 114,7±50,7 мг), 23% – кандесартан (средняя доза 11,51±4,97 мг). Пациенты группы Б₂ (больные АГ и ИБС с ХСН, получавшие БРА II и статин) в 28% случаев принимали ирбесартан (средняя

Таблица 1. Клинико-демографические показатели у пациентов с АГ и ИБС с ХСН в группах А_{1,2} и Б_{1,2}

Показатель	Группа А, исходно, n=22	Группа А ₂ исходно, n=28	Группа Б ₁ исходно, n=26	Группа Б ₂ исходно, n=33	p Крускаль–Уоллис, χ^2
Возраст	61,42±10,3	60,21±7,24	60,2±9,32	61,08±7,21	0,24
Мужчины/женщины	10/12	12/16	11/15	14/19	0,38
САД, мм рт. ст.	137,2±8,24	139,62±9,17	139,55±8,22	137,27±8,22	0,22
ДАД, мм рт. ст.	95,25±7,74	92,37±8,07	94,6±7,35	91,01±6,25	0,97
ЧСС, уд/мин	76,44±12,87	75,55±9,69	72,26±10,42	73,39±12,21	0,34

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений.



доза 219,23±77,83 мг/сут), в 36% – валсартан (средняя доза 117,23±50,24 мг/сут), в 36% – кандесартан (средняя доза 11,83±4,93 мг/сут), а также в 33% розувастатин (средняя доза 7,25±2,55 мг/сут), в 39% флувастатин (средняя доза 56,41±24,75 мг/сут), в 28% аторвастатин (средняя доза 29,76±11,37 мг/сут).

Пациентам всех групп был дополнительно назначен гипотиазид (средняя доза 18,75±6,46 мг/сут), в 100% случаев – тромбоАСС 100 мг/сут. Из сопутствующей терапии для стандартизации лечения пациентам назначали небиволол (средняя доза составила 6,43±2,44 мг/сут) или амлодипин (средняя доза 7,19±2,56 мг/сут).

Все подгруппы были сравнимы по возрасту, уровню артериального давления (АД), исходному состоянию характеристик сердца (см. табл. 1).

Была проведена серия открытых проспективных двойных сравнительных РКИ (рис. 1). Результаты оценивали через 6 мес непрерывного лечения в каждом случае.

До включения в исследование больные в течение минимум 3 мес не получали систематической антигипертензивной или гиполипидемической терапии по различным причинам (впервые диагностированные заболевания, позднее обращение, самостоятельные перерывы в лечении). Ни в одном случае преднамеренной отмены лечения не было. Для оценки антигипертензивной эффективности проводимого лечения были назначены промежуточные контрольные визиты через 2, 4 нед, 3 и 6 мес от визита включения. Антигипертензивные препараты назначали с титрованием доз при отсутствии целевых значений АД (более 135/85 мм рт. ст.) по дневнику самоизмерений. Критерием эффективности по данным суточного мониторинга АД (СМАД) считалось снижение среднесуточного диастолического АД (ДАД) на 5 мм рт. ст. и более от исходного уровня, а в качестве средних величин целевого АД принимали уровень 135/85 мм рт. ст. для дневных и 120/70 мм рт. ст. для

ночных часов [15]. Больные, достигшие оптимального уровня АД, продолжали прием препаратов в той же дозе; в ином случае проводилась дальнейшая коррекция терапии. Забор крови для исследования липидного спектра проводили при включении в исследование и через 6 мес терапии во всех группах.

Общеклиническое обследование включало измерение роста (см) и массы тела (кг), вычисление индекса массы тела (ИМТ, кг/м²), определение окружности талии (ОТ, см). Биохимический анализ крови с определением уровня общего ХС, ХС липопротеидов низкой и высокой плотности (ЛПНП и ЛПВП) и триглицеридов (ТГ), аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, креатинина ферментативным методом на биохимическом анализаторе «Immunohemistry Systems» фирмы «Beckman Coulter» (США). Для верификации АГ и оценки антигипертензивной эффективности лечения всем пациентам проводилось СМАД с использованием монитора CardioTens-01 (Венгрия) по стандартным методикам [15].

Специальные методы обследования. Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате «Aloka SSD 4000» в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов. Исследование ЛЖ включало стандартные измерения его размеров и объемов, толщины стенок, фракции выброса (ФВ) по методу Teichholz и Simpson. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) определяли по формуле Penn Convention. Полученные объемные показатели и ММЛЖ индексировали по отношению к площади поверхности тела (ППТ).

Рассчитывались индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) в пересчете на рост (ИММЛЖр, г/м^{2,7}) по формуле G.De Simone и соавт. (1992 г); относительная толщина стенки (ОТС) ЛЖ=ТЗС ЛЖд+МЖПд/КДР, ед.

За признак гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) взят стандартный критерий – ИММЛЖ более 115 г/м² для мужчин и более 95 г/м² для женщин. Рассчитывали интегральный систолический индекс ремоделирования – ИСИР=ФВ/ИСд, ед.; миокардиальный стресс систолический – МСс=0,98×(0,334×КСР×САД)/ТЗСЛЖс×[1+(ЗСЛЖс/КСР)], миокардиальный стресс диастолический – МСд=0,98×0,334×ДАД×КДР/ТЗСЛЖд×[1+(ТЗСЛЖд/КДР)] дин/см²; интегральный диастолический индекс ремоделирования – ИДИР=ДесТ/ИСд, ед.; ФВ/МСс, ФВ/МСд; конечно-диастолическое давление (КДД) по формуле T.Stork: КДД=1,06+15,15×(VA×ETA/(VE×ETE), мм рт. ст.

Для выявления параметров, независимо и наиболее сильно связанных с классическими показателями систолической (ФВ, ударный объем – УО, фракция укорочения – ФУ) и диастолической (Е/А, IVRT, ДесТ) функции, был проведен пошаговый многофакторный регрессионный анализ. В модели включали в качестве независимых переменных пол, показатели ли-

Таблица 2. Варианты функционального ремоделирования ЛЖ сердца*

Показатель	1-й тип	2-й тип	3-й тип
ИСИР, ед.	Нормальный (≥ 100)	Нормальный (≥ 100)	Снижен (< 100)
КДД, мм рт. ст.	Нормальный (≤ 8)	Повышен (> 8)	Повышен (> 8)

Примечание: ДДЛЖ – диастолическая дисфункция ЛЖ. *При условии сохранной ФВ и отсутствии ДДЛЖ и ГЛЖ.

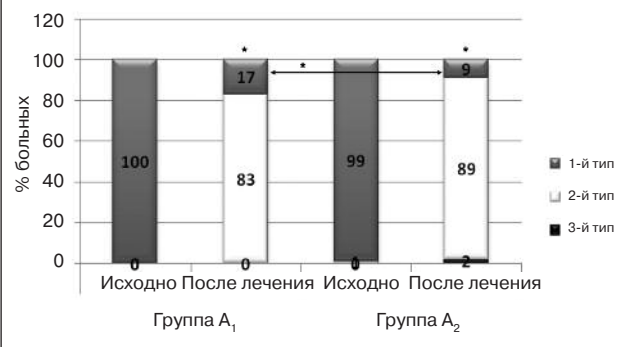
пидного спектра, глюкозы плазмы, ИМТ, ММЛЖ/ППТ, ИСИР, КДД, МСс, МСд. В качестве зависимых переменных учитывали показатели систолической (ФВ, УО, ФУ) и диастолической функции (Е/А, IVRT, DecT, Ve, Va, ETe, ETa). В результате построения модели множественного пошагового регрессионного анализа было получено, что ФВ у пациентов с АГ наиболее сильно взаимосвязана со снижением ИСИР ($R^2=0,61$; $\beta=0,37$; $p=0,03$), а Е/А – с увеличением КДД ($R^2=0,54$; $\beta=0,42$; $p=0,01$). Чувствительность и специфичность для КДД составили 92 и 73%, соответственно, для ИСИР – 93 и 72%. Получены точки разделения КДД и ИСИР, на основании комбинации вариантов их значений получена модель ремоделирования ЛЖ для пациентов без дисфункции сердца и его гипертрофии. Выделены 3 типа ремоделирования ЛЖ: 1-й тип – компенсированный, 2-й – адаптивное ремоделирование, 3-й – дезадаптивное ремоделирование (табл. 2). Данная классификация использована для оценки динамики структурно-функционального состояния ЛЖ сердца на фоне лечения.

Статистическая обработка материала проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 и Excel (версия 2003). Нормальность распределения данных проверялась критерием Шапиро–Уилкса. Непрерывные величины были представлены в виде медианы и 25 и 75 перцентилей (Me, 25/75%), для статистической их обработки были использованы непараметрические критерии. Достоверность корреляции определяли с помощью рангового коэффициента (r) Спирмена. Определение статистической значимости различий непрерывных величин проведено с использованием непараметрического теста – U-критерия Манна–Уитни. Достоверность различий между тремя группами рассчитывали по тесту Крускал–Уоллиса с поправкой Бонферрони. При сравнении дискретных переменных (качественных признаков) использовали критерий χ^2 Пирсона с коррекцией по Йетсу. Для определения интенсивности линейной взаимосвязи каждой конкретной независимой и зависимой переменных применяли метод пошаговой множественной линейной регрессии. Достоверность уравнений регрессии оценивали по значимости критерия Фишера (F). Достоверный уровень определяли при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Подгруппы А_{1,2} и Б_{1,2} были сопоставимы по возрасту, уровню систолического АД (САД) и ДАД и не имели различий в структурно-функциональных характеристиках ЛЖ до лечения (см. табл. 1). Во всех случаях удерживались целевые значения общей гемодинамики и липидного обмена.

Антигипертензивный эффект в подгруппах А₁ и А₂ оказался сравним (табл. 3) через 6 мес лечения. В 2 группах после 6 мес терапии выявлено снижение ММЛЖ/ППТ ($p=0,04$ в группе А₁ и $p=0,03$ в группе А₂ по отношению к исходному состоянию), МСс ($p=0,04$ в группе А₁ и $p=0,03$ в группе А₂ по отношению к ис-

Рис. 2. Распределение типов РС у пациентов групп А₁ и А₂.

ходному состоянию), КДД ($p=0,03$ в группе А₁ и $p=0,02$ в группе А₂ по отношению к исходному состоянию), увеличение ИСИР ($p=0,01$ в группе А₁ и $p=0,03$ в группе А₂ по отношению к исходному состоянию), что сопровождалось нормализацией структурно-функциональных взаимоотношений в сердце: увеличением ФВ/МСс ($p=0,01$ в группе А₁ и $p=0,04$ в группе А₂ по отношению к исходному состоянию) и ФВ/МСд ($p=0,02$ в группе А₁ и $p=0,02$ в группе А₂ по отношению к исходному состоянию) (см. табл. 3).

Потенцируя эффекты ИАПФ, статины в группе А₂ вызывали более значимое снижение КДД (на 4% при сравнении с группой А₁, $p=0,04$) и увеличение ИСИР (на 8% при сравнении с группой А₁, $p=0,03$). Полученные нами данные о влиянии статинов на ММЛЖ и жесткость миокарда (КДД) согласуются с данными других исследователей. Так, J.Liao (2004 г.) и S.Delbosc (2002 г.) выявили, что за счет блокирования синтеза мевалоновой кислоты статины уменьшают интенсивность процессов фиброза и гипертрофии миокарда [16]. В рандомизированном 6-месячном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с гиперлипидемией правастатин снижал ММЛЖ на 13% [17].

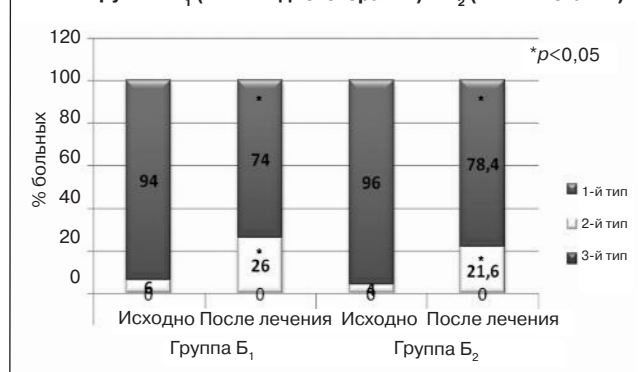
При анализе распределения типов ремоделирования ЛЖ выявлено, что в группах А₁ и А₂ исходно пациентов с 1-м типом РС не было, что закономерно при наличии ХСН. В результате лечения в группе А₂ (ИАПФ и статин) выявлено 2% пациентов с 1-м типом РС ($p=0,08$). В 2 группах произошло статистически значимое уменьшение числа лиц с 3-м типом РС (на 83% в группе А₁ и на 90% в группе А₂; $p < 0,001$ в 2 случаях), в большей степени в группе А₂ ($p=0,04$), а также уменьшение прироста больных со 2-м типом ремоделирования ЛЖ (на 83% в группе лечения ИАПФ и диетотерапией, на 88% в группе лечения ИАПФ и статином; $p < 0,001$ в 2 случаях) (рис. 2).

Антигипертензивный эффект в группах Б₁ и Б₂ также оказался сравним (табл. 4). Во всех случаях была достигнута коррекция липидного спектра.

В 2 группах через 6 мес терапии было выявлено снижение МСс ($p=0,04$ в группе Б₁ и $p=0,01$ в группе Б₂ по отношению к исходному состоянию), ИСИР ($p=0,02$ в группе Б₁ и $p=0,01$ в группе Б₂ по отноше-

Таблица 3. Динамика структурно-функциональных пБРАметров у пациентов групп А₁ и А₂ (АГ с ИБС и ХСН, получающих ИАПФ, на фоне диетотерапии и лечения статинами)

Показатель	Группа А ₁ исходно, n=22	Группа А ₁ после лечения, n=22	Группа А ₂ исходно, n=28	Группа А ₂ после лечения, n=28	p
САД, мм рт. ст.	137,2±8,24	124,72±7,22	139,62±9,17	100,24±10,66	1–4>0,05
ДАД, мм рт. ст.	95,25±7,74	74,21±6,55	92,37±8,07	70,24±9,54	1–4>0,05
ОХС, ммоль/л	7,4±0,33	5,11±0,13	6,46±0,31	4,17±0,11	1–2=0,03 3–4=0,02 1–4>0,05
ЛПНП, ммоль/л	4,02±0,13	2,09±0,06	4,64±0,63	2,06±0,16	1–2=0,02 3–4=0,01 1–4>0,05
ЛПВП, ммоль/л	0,91±0,19	1,21±0,19	0,94±0,24	1,32±0,13	1–2=0,03 3–4=0,01 1–4>0,05
ТГ, ммоль/л	2,21±0,14	1,19±0,14	2,24±0,12	1,37±0,01	1–4>0,05
ММЛЖ/ППТ, г/м ²	168,13 (139,79; 201,6)	151,32 (144,78; 160,87)	161,32 (144,78; 179,87)	148,89 (137,5; 153,98)	1–2=0,04 3–4=0,03
ММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}	86,67 (69,36; 96,79)	83,47 (72,94; 87,71)	83,47 (72,94; 87,71)	87,19 (80,68; 100,92)	1–4>0,05
МСс, дин/см ²	191,48 (169,35; 235,32)	146,59 (133,55; 171,52)	186,59 (133,55; 171,52)		1–2=0,04 3–4=0,03
МСд, дин/см ²	143,66 (136,17; 182,43)	158,42 (139,44; 175,66)	148,42 (139,44; 175,66)	169,25 (132,56; 187,08)	1–4>0,05
КДД, мм рт. ст.	16,54 (13,01; 20,4)	12,35 (9,78; 19,14)	17,25 (9,78; 20,46)	8,76 (6,78; 15,34)	1–2=0,03 2–4=0,02 2–4=0,04
КДНС, дин/см ²	21,51 (16,26; 34,42)	21,67 (16,14; 22,98)	28,67 (16,14; 32,98)	17,87 (15,57; 20,84)	1–4>0,05
ИСИР, ед.	53,91 (33,81; 76)	66 (59,73; 89,06)	56 (59,73; 69,06)	79,94 (51,85; 100,13)	1–2=0,01 3–4=0,03 2–4=0,03
ИДИР, ед.	286,06 (221,29; 392)	298,39 (264,53; 489,41)	298,39 (264,53; 489,41)	281,46 (260,4; 474,86)	1–4>0,05
ОТС, ед.	0,38 (0,31; 0,4)	0,33 (0,3; 0,41)	0,38 (0,3; 0,45)	0,34 (0,29; 0,39)	1–4>0,05
КДОИ, мл/м ²	77,1 (62,09; 108,46)	101,32 (90,04; 119,7)	101,32 (90,04; 119,7)	106,35 (80,71; 121,7)	1–4>0,05
ФВ/МСс, ед.	0,21 (0,11; 0,38)	0,34 (0,27; 0,35)	0,24 (0,27; 0,35)	0,37 (0,25; 0,35)	1–2=0,01 3–4=0,04
ФВ/МСд, ед.	0,19 (0,17; 0,41)	0,29 (0,26; 0,35)	0,29 (0,26; 0,35)	0,31 (0,24; 0,47)	1–2=0,02 3–4=0,02

Рис. 3. Распределение типов РС у пациентов с АГ и ИБС с ХСН в группах Б₁ (БРА II и диетотерапия) и Б₂ (БРА II и статин).

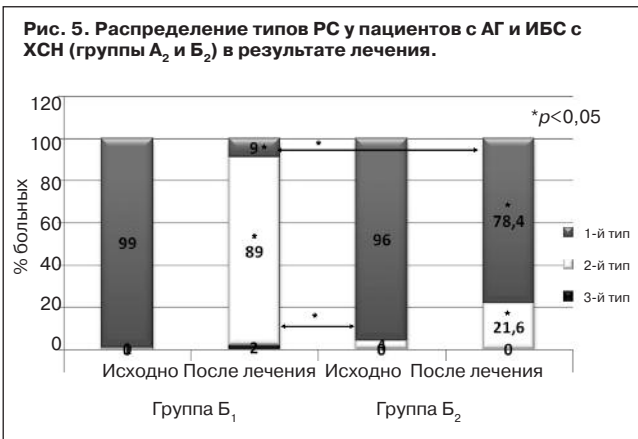
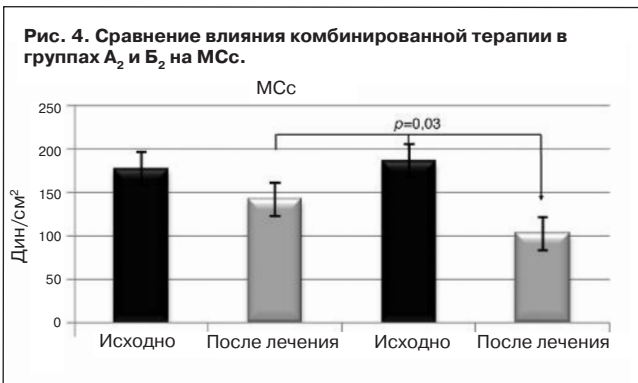
нию к исходному состоянию) и увеличение показателей ФВ/МСс ($p=0,01$ в группе Б₁ и $p=0,04$ в группе Б₂ по отношению к исходному состоянию) и ФВ/МСд ($p=0,02$ в группе Б₁ и $p=0,02$ в группе Б₂ по сравнению с исходным состоянием).

В группе Б₂ отмечено статистически значимое снижение ОТС ($p=0,02$ по отношению к исходному состоянию). Синергизм действия статинов и БРА II проявился в том, что снижение МСс произошло в большей степени в группе Б₂ (на 16% в группе Б₁, на 26% в группе Б₂, $p=0,02$ по отношению к группе Б₁). Увеличение ИСИР также в большей степени отмечено в группе Б₂ (на 6% в группе Б₁, на 23% в группе Б₂, $p=0,04$) (см. табл.

4). Положительное влияние статинов на систолическую функцию ЛЖ изучалось и ранее. Так, на фоне терапии церивастатином отмечено значительное улучшение систолической и диастолической функции ЛЖ после экспериментального инфаркта миокарда [18]. В модели ХСН ишемического генеза назначение флувастатина в ранние сроки после инфаркта приводило к увеличению выживаемости [19]. Флувастатин не только замедлял развитие дилатации ЛЖ, но и снижал КДД, а также увеличивал ФВ ЛЖ.

При анализе распределения вариантов РС было выявлено, что пациентов с 1-м типом РС не обнаружено ни до, ни после лечения в группах Б₁ и Б₂. Прирост доли лиц со 2-м типом РС (на 20% в группе Б₁ и на 17,6% в группе Б₂, $p=0,03$ в обоих случаях) и 3-м типом РС (на 20% в группе Б₁, 17,6% в группе Б₂, $p=0,04$ в обоих случаях) статистически значимо не различался в группах лечения БРА II и диетотерапии и БРА II в комбинации со статином (на $p>0,05$ в 2 случаях) (рис. 3).

Таким образом, в 2 случаях комбинированного лечения блокаторами РААС и статинами показано независимое влияние гиполипидемических средств на РС и синергизм эффектов с блокаторами РААС (в виде снижения МС, показателей стресс–объем, ММЛЖ и увеличения показателей ФВ/МС). Полученные нами данные об улучшении систолической функции ЛЖ (в виде снижения миокардиального стресса и прироста ИСИР) согласуются с результатами иных исследований. Так, в открытом проспективном 12-



недельном исследовании флувастатина у 40 пациентов с ХСН (20 с ИБС и 20 с дилатационной кардиомиопатией – ДКМП) было отмечено значительное улучшение клинического состояния и уменьшение среднего функционального класса ХСН (с $2,25 \pm 0,5$ до $1,8 \pm 0,6$, $p=0,003$ в группе ИБС и с $2,05 \pm 0,4$ до $1,65 \pm 0,6$, $p=0,005$ в группе ДКМП). Клиническое улучшение сопровождалось ростом ФВ ЛЖ (с $29 \pm 4\%$ до $31 \pm 5\%$, $p=0,001$ в группе ИБС и с 30 ± 5 до $33 \pm 5\%$, $p=0,01$ в группе ДКМП).

Таким образом, при включении статинов в терапию пациентов с дебютом ХСН выявлено их положительное влияние на характер РС, которое проявляется преимущественно в снижении степени гипертрофии ЛЖ (уменьшение ММЛЖ/ППТ, ОТС), жесткости ЛЖ (снижение КДД) и улучшении систолической функции (увеличение ИСИР, ФВ/МСс,д и уменьшение миокардиального стресса). Данный эффект можно рассматривать как дополнительное кардиопротективное действие статинов.

Для оценки возможности кардиопротективного эффекта комбинаций блокаторов РААС и статинов сравнивались результаты обследования групп А₂ и Б₂. Выявлено, что комбинация БРА II со статином вызывала большее снижение МСс ($p=0,03$), чем лечение ИАПФ и статином (рис. 4). Комбинация же ИАПФ и статина более эффективно влияла на жесткость ЛЖ: так, снижение КДД было отмечено только в группах А₁ и А₂, причем в группе комбинированного лечения со статином на 4% больше ($p=0,04$ при сравнении с группой А₁). В группах Б_{1,2} статистически значимого снижения КДД не выявлено ($p=0,02$ при сравнении с группой А₂).

В результате лечения в группах А₂ (ИАПФ и статин) и Б₂ (БРА II и статин) произошло перераспределение типов РС. Так, в группе А₂ пациентов со 2-м типом РС

Подними мужской вопрос!



Левитра® — для уверенности в быстром достижении эффекта независимо от возраста, степени тяжести и причины эректильной дисфункции^{1,2}

Краткая информация по медицинскому применению препарата Левитра®

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой. **Состав:** ЛЕВИТРА® 5 мг, 10 мг и 20 мг. Каждая таблетка содержит 5 мг, 10 мг или 20 мг Варденафила. **Показания к применению:** эректильная дисфункция. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата; одновременное применение с нитратами или донаторами оксида азота и с ингибиторами протеаз ВИЧ. Препарат не показан для применения у женщин, новорожденных и детей. **С осторожностью:** у пациентов с врожденным удлинением интервала QT; анатомической деформацией полового члена; заболеваниями, предрасполагающими к приапизму; тяжелым нарушением функции печени; заболеваниями почек в терминальной стадии; артериальной гипотензией; перенесенным инсультом и инфарктом миокарда; нестабильной стенокардией; наследственными дегенеративными заболеваниями сетчатки; склонностью к кровотечениям; обострением язвенной болезни; аортальным и субаортальным стенозом. **Побочное действие:** головокружение, головная боль, «приливы» (ощущение жара, покраснение кожи лица, «горячие вспышки»), застойная гиперемия слизистой оболочки носа, диспепсия, тошнота. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата. **Актуальная версия инструкции** от 12.02.2009.

Регистрационный номер П № 015037/01

1. Ziegler D., et al. Efficacy and safety of flexible-dose vardenafil in men with type 1 diabetes and erectile dysfunction. J Sex Med. 2006 Sep; 3(5):883-91.
2. van Ahlen H., et al. Safety and efficacy of vardenafil, a selective phosphodiesterase 5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction and arterial hypertension treated with multiple antihypertensives. J Sex Med. 2005 Nov; 2(6):856-64.

Телефон доверия по вопросам мужского здоровья: 8-800-200-10-15
www.mensland.ru



Bayer HealthCare

ЗАО «БАЙЕР»

Таблица 4. Динамика структурно-функциональных параметров у пациентов групп Б₁ и Б₂ (АГ с ИБС и ХСН, получавших БРА II на фоне диетотерапии и лечения статинами)

Показатель	Группа Б ₁ исходно, n=26	Группа Б ₁ после лечения, n=26	Группа Б ₂ исходно, n=33	Группа Б ₂ после лечения, n=33	p
САД, мм рт. ст.	139,55±8,22	122,57±8,31	137,27±8,22	106,26±11,32	1–4>0,05
ДАД, мм рт. ст.	94,6±7,35	70,81±7,64	91,01±6,25	77,09±9,98	1–4>0,05
ОХС, ммоль/л	6,04±0,33	5,01±0,44	6,18±0,26	4,07±0,43	1–2=0,03 3–4=0,02 1–4>0,05
ЛПНП, ммоль/л	4,12±0,21	2,19±0,41	4,21±0,14	2,36±0,26	1–2=0,02 3–4=0,01 1–4>0,05
ЛПВП, ммоль/л	0,9±0,17	1,01±0,09	0,87±0,17	1±0,12	1–2=0,03 3–4=0,01 1–4>0,05
ТГ, ммоль/л	2,21±0,14	1,19±0,14	2,24±0,12	1,37±0,01	1–4>0,05
ММЛЖ/ППТ, г/м ²	165,03 (131,41; 192,69)	169,55 (141,47; 193,16)	165,03 (128,63; 196,32)	149,71 (134,24; 167,92)	1–4>0,05
ММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}	79,32 (59,76; 94,77)	78,26 (66,46; 84,36)	80,7 (59,07; 99,15)	75,86 (66,46; 83,17)	1–4>0,05
МСс, дин/см ²	189,17 (146,81; 225)	152,23 (143,12; 168,02)	177,32 (146,81; 205)	122,45 (115,89; 151,52)	1–2=0,04 3–4=0,01 2–4=0,02
МСд, дин/см ²	155,71 (135,51; 181,27)	168,55 (155,74; 206,15)	159,73 (134,64; 181,27)	161,22 (151,69; 173,54)	1–4>0,05
КДД, мм рт. ст.	13,01 (10,38; 17,51)	12,22 (9,08; 16,51)	15,91 (10,38; 21,72)	13,88 (9,74; 16,65)	1–4>0,05
КДНС, дин/см ²	16,71 (12,84; 24,44)	19,71 (12,84; 28,44)	18,27 (13,92; 24,45)	21,43 (14,86; 25,3)	1–4>0,05
ИСИР, ед.	51,45 (47,25; 73,42)	67,31 (64,04; 70,54)	55,9 (52; 77,85)	78,46 (65,17; 72,59)	1–2=0,0 3–4=0,01 2–4=0,04
ИДИР, ед.	323,25 (242,36; 394,18)	300,69 (264,67; 424,45)	323,25 (269,23; 413,51)	264,67 (220,55; 302,25)	1–4>0,05
ОТС, ед.	0,37 (0,32; 0,42)	0,31 (0,29; 0,34)	0,43 (0,3; 0,43)	0,32 (0,26; 0,37)	3–4=0,02
КДОИ, мл/м ²	87,13 (65,87; 102,34)	105,92 (92,12; 119,23)	78,02 (61,67; 93,76)	96,96 (72,79; 108,34)	1–4>0,05
ФВ/МСс, ед.	0,22 (0,18; 0,38)	0,34 (0,31; 0,39)	0,27 (0,2; 0,36)	0,39 (0,36; 0,41)	1–2=0,01 3–4=0,04
ФВ/МСд, ед.	0,27 (0,22; 0,45)	0,31 (0,24; 0,45)	0,32 (0,23; 0,4)	0,41 (0,29; 0,52)	1–2=0,02 3–4=0,02

оказалось значимо больше (их доля увеличилась в группе ИАПФ и статина на 88%, в группе БРА II и статина – на 18%, $p=0,01$) и уменьшение пациентов с 3-м типом РС было статистически значимо больше в группе А₂ (их доля уменьшилась на 90% в группе ИАПФ и статина и на 17,6% в группе БРА II и статина, $p=0,01$) (рис. 5).

Выводы

Тактика гиполипидемической терапии при ХСН может быть обусловлена в числе прочих показаний полученными данными о влиянии статинов на ремоделирование ЛЖ при АГ с дебютом ХСН. При лечении статинами на фоне терапии блокаторами РААС во всех исследованных группах выявлено снижение МСс, увеличение ИСИР и ФВ/МСс,д.

Комбинация ИАПФ со статинами имеет более значимый эффект на перераспределение типов ремоделирования ЛЖ в пользу адаптивных. В результате данного варианта лечения обнаружено большее число лиц с адаптивным типом ремоделирования ЛЖ (при комбинации с ИАПФ на 71% больше по сравнению с комбинацией с БРА II, $p=0,01$).

Комбинированная терапия статинами и блокаторами РААС имеет ряд особенностей. Комбинация БРА II и статина способствует более значимому снижению миокардиального стресса у больных АГ и ИБС с начальными проявлениями ХСН (на 6% по сравне-

нию с группой А₂, $p=0,03$), а комбинация с ИАПФ более значимо влияет на жесткость ЛЖ ($p=0,02$ при сравнении с группой Б₂).

Литература

1. Аронов ДМ. Профилактика и лечение атеросклероза. М.: Триада-Х, 2000.
2. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes: the RE-CIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. *Circulation* 1999; 99 (11): 3227–33.
3. Crisby M. Modulation of the inflammatory process by statins. *Timely Top Med Cardiovasc Dis* 2005; 1 (9): 3.
4. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Br Med J* 2000; 321: 1440–4.
5. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)/Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *Lancet* 1994; 344: 1383–9.
6. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–58.
7. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349–57.
8. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D. Comparison of candesartan, ena-

lapril, and their combination in congestive heart failure: Randomized Evaluation of strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999; 100: 1056–64.

9. Harst P, Voors AA, van Gilst WH et al. Statins in the treatment of chronic heart failure: A systematic review. *PLoS Med* 2006; 3 (8): 1403–13.

10. Rauchbaas M, Clark AL, Doebner W et al. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 43: 1933–40.

11. Gao L, Wang W, Li YL et al. Simvastatin therapy normalizes sympathetic neural control in experimental heart failure: roles of angiotensin II type 1 receptors and NAD(P)H oxidase. *Circulation* 2005; 112 (12): 1763–70.

12. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Национальные клинические рекомендации. Сборник. Под ред. Р.Г.Оганова. 2-е изд. М.: Силуция-Полиграф, 2009; с. 292–332.

13. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Национальные клинические рекомендации. Сб. под ред. Р.Г.Оганова. 2-е изд. М.: Силуция-Полиграф, 2009; с. 332–86.

14. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Журн. Сердечная Недостаточность. 2010; 11 (1): 3–62.

15. Рогоза АН. Суточное мониторирование артериального давления. Сердце. 2002; 1 (5): 240–42.

16. Liao JK. Statin therapy for cardiac hypertrophy and heart failure. *J Invest Med* 2004; 52: 248–53.

17. Lee TM, Chou TF, Tsai CH. Association of pravastatin and left ventricular mass in hypercholesterolemic patients: role of 8-isoprostaglandin f2alpha formation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 40 (6): 868–74.

18. Bauersachs J, Galuppo P, Fraccarollo D, Christ M et al. Improvement of left ventricular remodeling and function by hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibition with cerivastatin in rats with heart failure after myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104: 982–5.

19. Hayashidani S, Tsutsui H, Shiohara T et al. Fluvastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, attenuates left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105: 868–73.

Фармакоэкономика Арифон ретард: частное и глобальное

С.В.Недогода

ГОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ

Резюме. Фармакоэкономический анализ применения Арифона ретард по результатам российского исследования ОРИГИНАЛ и международного исследования HYVET позволяет сделать однозначный вывод о фармакоэкономической обоснованности применения препарата и его преимуществах перед генериками по показателю экономии средств (уменьшение числа назначений других лекарств, затрат на работу медперсонала, числа визитов к врачу и длительности госпитализации). Терапия Арифоном ретард также оказывается экономически приемлемой по показателю DALY (Disability-adjusted life year), оценивающему суммарное «бремя болезни» (линейная сумма потенциальных лет жизни, потраченных из-за преждевременной смерти и нетрудоспособности).

Ключевые слова: Арифон ретард, артериальная гипертензия, DALY.

Pharmacoeconomics of Arifon retard: the particular and the global

S.V.Nedogoda

Volgograd State Medical University, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation

Summary. The pharmacoeconomic analysis of the use of Arifon retard from the results of the ORIGINAL trial and the international HYVET study leads to the unambiguous conclusion that there is a pharmacoeconomic rationale for the use of the drug and its advantages over generics in money saving (a reduction in the number of prescriptions of other drugs, the cost of medical staff work, in the number of visits to physician offices, and the duration of hospitalization). Arifon retard therapy turns out to be also economically acceptable in disability-adjusted life year (DALY) that is a measure of overall disease burden (the linear sum of the number of potential life years lost due to early death or disability).

Key words: Arifon retard, arterial hypertension, DALY.

Сведения об авторе

Недогода Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и эндокринологии ГОУ ВПО ФУВ ВолГМУ Минздравсоцразвития РФ

В настоящее время проблема выбора оптимального препарата для лечения любой патологии, в том числе и артериальной гипертензии (АГ), базируется на данных доказательной медицины и финансовых затратах, связанных с его применением [1, 2, 7, 8]. Имеется достаточно много публикаций по фармакоэкономической оценке антигипертензивной терапии (АГТ), в том числе основанной на Арифоне ретард [12], однако лишь немногие из них по-

священы именно российской популяции пациентов [4–6, 9]. Окончание программы ОРИГИНАЛ (Оценка эффективности перевода с Индапамидов Генериков На Арифон ретард у пациентов с артериальной гипертензией) как раз и позволяет сделать соответствующие выводы.

В ходе программы ОРИГИНАЛ проводилась замена генерического индапамида на Арифон ретард в дозе 1,5 мг (1 таблетка) утром в виде монотерапии или до-

Рис. 1. Динамика снижения САД.

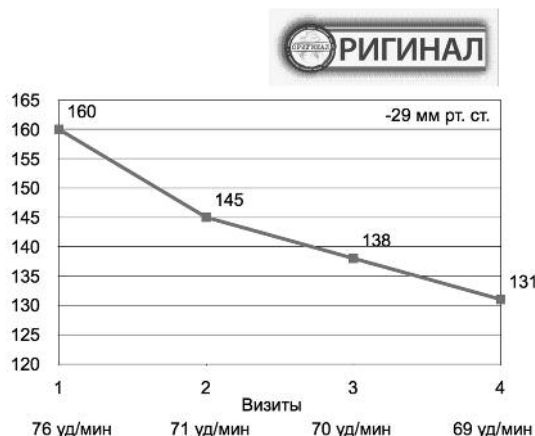
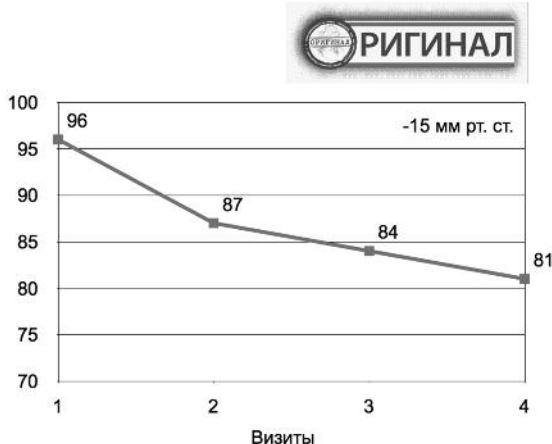


Рис. 2. Динамика снижения ДАД.



полнительно к другим ранее принимаемым антигипертензивным препаратам (АПГ) (ингибиторы АПФ, блокаторы АП рецепторов, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, препараты центрального действия), прием которых было рекомендовано продолжать в тех же дозах по ранее действующей схеме. Данные заключительного визита были получены у 1291 пациента (97,8%). Средний возраст составил 56,9 года; старше 60 лет – 58%; женщин было 997 (76%). У 89% больных на момент включения была 2-я и 3-я степень повышения артериального давления (АД); 1 и более факторов риска имели 85% больных; 3 и более – 51% больных. При первом обследовании АД в среднем оказалось равным 160/96 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 76 уд/мин., длительность АГ составляла 9,2 года.

Все больные на момент включения (1-й визит) получали АГТ с применением генерического индапамида. Монотерапию диуретиками исходно получали 11%; 2 АГП – 34%; 3 АГП – 31%; 4 АГП – 14%. На фоне лечения Арифеном ретард в дозе 1,5 мг было отмечено быстрое и выраженное снижение систолического (рис. 1) и диастолического АД (САД и ДАД) (рис. 2). Антигипертензивная эффективность по критерию достижения целевого уровня АД менее 140/90 мм рт. ст. при 1-й степени повышения АД исходно составила 94%, при 2-й степени – 81%, при 3-й степени – 69%, а по всей группе больных к 3-му месяцу лечения – 80%. Схожие результаты, свидетельствующие о боль-

Рис. 3. Динамика экономических параметров.

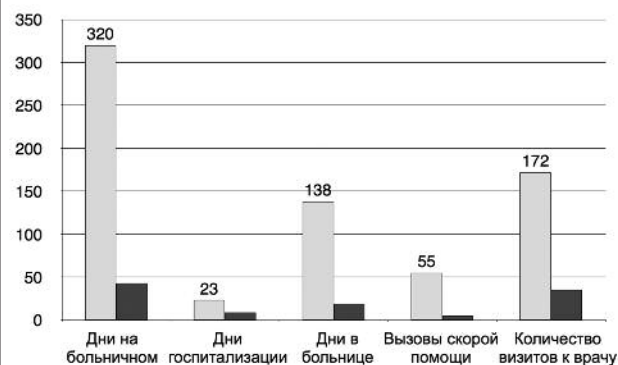


Рис. 4. Дополнительное снижение АД при переводе пациентов с генериков индапамида на Арифон ретард.

Препарат	САД (индапамид/Арифон) (%)	ДАД (индапамид/Арифон) (%)
≤2,5 мг	160,6/130,4 (18%)	95,0/80,1 (15,6%)
≥2,5 мг	160,4/129,7 (19,1%)	96,2/80,1 (16,7%)
Равель СР	156,4/129,5 (17,1%)	95,2/80,4 (15,5%)

шей эффективности Арифона ретард по сравнению с генериками, были получены и ранее [4–6].

Улучшение контроля АД сопровождалось положительной динамикой со стороны показателей, которые формально можно отнести к понятию «бремя болезни» (рис. 3).

Указанные данные стали основой для анализа различных фармакоэкономических аспектов последствий перевода пациентов с генериков на оригинальный препарат.

В соответствии с современными представлениями показатель стоимость/эффективность можно рассматривать как цену, которую необходимо заплатить, чтобы достичь улучшения здоровья. Имеется 3 фактора, определяющие этот коэффициент:

- стоимость лекарства и лечения;
- экономия средств при применении лекарства (уменьшение числа назначений других лекарств, затрат на работу медперсонала, числа визитов к врачу и длительности госпитализации);
- степень улучшения здоровья.

Если рассматривать первый показатель, то становится очевидным, что для того чтобы перевод на оригинальный препарат был фармакоэкономически оправдан с точки зрения только прямых затрат на лекарства, разница в стоимости оригинала и генерика не должна превышать 15,5%, поскольку это минимальный выигрыш по снижению ДАД на Арифоне ретард (рис. 4). Фактически стоимость Арифона ретард, при которой он всегда будет фармакоэкономически эффективен, по коэффициенту цена/эффективность должна равняться стоимости упаковки самого дешевого генерика индапамида + 15,5%. Однако при существующей разнице в ценах (рис. 5) между Арифеном ретард и его генериками это невозможно. Приведем в качестве примера Индапамид-верте 2,5 мг, 30 таблеток (ВЕРТЕКС) 29 руб.+15,5% (=3,48) = 33,5 руб.

Рис. 5. Стоимость 1 мг индапамида у различных производителей.

Название, доза и лекарственная форма препаратов индапамида	Фирма-производитель	Стоимость упаковки (руб.)	Стоимость 1 мг (руб.)
Акрипамид, таблетки 1,5 мг №30	Акрихин	96	2,13
Акрипамид, таблетки, 2,5 мг №30	Акрихин	34	0,45
Индапамид, капсулы 2,5 мг №30	Pro.Med Cs	101	1,34
Индапамид МВ, таблетки 1,5 мг №30	ЗАО Макиз-Фарма	96	2,13
Индапамид-верте, таблетки 2,5 мг №30	Вертекс	29	0,38
Индапамид, таблетки 2,5 мг №30	Hemofarm	77	1,02
Индапамид ретард, таблетки 2,5 мг №30	Канон фарма	81	1,81
Ионик ретард, таблетки 2,5 мг №30	Оболенское	43	0,95
Арифон ретард, таблетки 1,5 мг №30	Servier	307	6,82
Ионик ретард таблетки 1,5 мг №30	Оболенское	103	2,28
Равел, таблетки 1,5 мг №30	КРКА	163	3,62

17,9=94,4%
3,76=73,4%
1,88=46,9%

<http://fmt.allergist.ru/sinonim\indapamid.html>

Абсурдность ситуации очевидна. Оригинальный препарат снижает АД гораздо лучше, но при этом оказывается фармакоэкономически неэффективным. Встает вполне логичный вопрос о том, что лучше для пациента – достичь однозначно более эффективного контроля АД при большей стоимости лечения или сэкономить на собственном здоровье? Хотя различия в стоимости, доходящие до 94%, заставляют задуматься, как и за счет чего была достигнута такая экономия при производстве генерика.

Значит ли это, что использование Арифона ретард экономически нецелесообразно? Конечно нет! Если проанализировать показатель экономии средств при применении лекарства (уменьшение числа назначений других лекарств, затрат на работу медперсонала, числа визитов к врачу и длительности госпитализации), то становится очевидным что перевод пациентов с генериков индапамида на оригинальный Арифон ретард выглядит экономически более чем обоснованным (рис. 6).

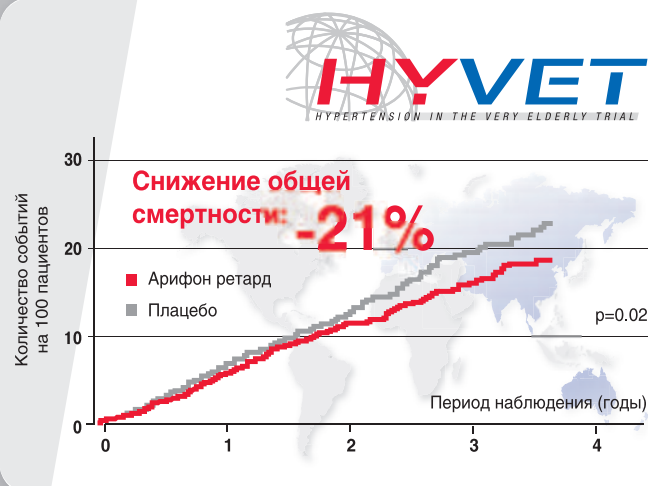
Но в конечном счете очень важна и оценка возможного влияния оригинального препарата и генериков на степень улучшения здоровья. Результаты метаанализа [11], ставшего одним из основополагающих для современной гипертензиологии, показывают, что снижение САД на 2 мм рт. ст. приводит к снижению смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта соответственно на 7 и 10%. В программе ОРИГИНАЛ дополнительное снижение САД составило 29 мм рт. ст., что предполагает снижение смертности от ИБС и инсульта соответственно на 101,5 и 145% (!).

В России заболеваемость инсультом и смертность от него остаются одними из самых высоких в мире. Ежегодно регистрируется более 400 тыс. инсультов, летальность при которых в течение 1-го месяца забо-

АРИФОН® ретард

1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ

ИНДАПАМИД 1,5 мг – КОНТРОЛИРУЕМОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ



- **Снижение сердечно-сосудистой смертности на 27%¹**
- **Снижение риска фатального инсульта на 39%¹**
- **Снижение сердечной недостаточности на 64%¹**



Профессор Булпитт: “...такое лечение может значительно уменьшить для пациентов риск умереть или получить инсульт...”



115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
Тел.: (495) 937 0700; факс: (495) 937 0701.
Регистрационный номер ПН 015249/01 от 08.07.2008

левания достигает 35%. При этом среди инсультов основную часть (70–85%) составляют ишемические, или церебральные, инфаркты, в генезе которых главную роль играют повышение АД и атеросклероз, что составляет около 280 тыс. случаев. По данным исследования ПИФАГОР III [3], 22% больных с АГ получают диуретики. Из них Арифон ретард получают 28%, индапамид – 32% и индап 28%. Если допустить, что из этих 280 тыс. случаев в 22% применялись диуретики, то это эквивалентно 61 600 пациентам, из которых 60% получали генерики, что в свою очередь эквивалентно 36 900 больным. Как следует из рис. 4, перевод на Арифон ретард с индапамидами, применявшихся в суточной дозе менее 2,5 мг, обеспечивал дополнительное снижение САД на 30,2 мм рт. ст., перевод с индапамидов, применявшихся в суточной дозе выше 2,5 мг, – на 30,7 мм рт. ст. и с Равеля СР – на 26,9 мм рт. ст. Следовательно, если использовать данные упомянутого выше метаанализа, перевод 36 900 пациентов с генериков на Арифон ретард позволит снизить частоту инсультов на 145% и предотвратить 53 505 инсультов. В настоящее время стоимость лечения одного больного, включая стационарное лечение, медико-социальную реабилитацию и вторичную профилактику, составляет около 127 тыс. руб. в год. Следовательно, перевод с генериков индапамида на Арифон ретард может обеспечить экономию до 6 795 135 000 руб. (53 505 инсультов, 127 тыс. руб. в год).

Одним из наиболее часто используемых фармакоэкономических показателей, на основе которого оценивается возможность применения конкретной технологии лечения, является показатель QALY (quality adjusted life years) – продолжительность жизни, соотнесенная с ее качеством (часто используется и показатель YLS – стоимость дополнительно прожитого года). Считается, что вмешательство экономически эффективно при менее 20 тыс. дол./QALY, экономически приемлемо при менее 20–50 тыс. дол./QALY, пограничный уровень экономической приемлемости составляет менее 50–100 тыс. дол./QALY и экономически неэффективный и дорогой – более 100 тыс. дол./QALY. Границы приемлемой стоимости зависят от развития экономики государства (возможность оплаты дорогостоящего лечения и применения высоких технологий). Однако согласно рекомендациям ВОЗ, при принятии управленческих решений в здравоохранении лучше использовать показатель приращения эффективности – не годы жизни и QALY, а DALY (Disability-adjusted life year), оценивающий суммарное «бремя болезни», т.е. линейную сумму потенциальных лет жизни, потраченных из-за преждевременной смерти и нетрудоспособности. Для России этот показатель более приемлем, объективен и динамичен и может быть взят за основу при отборе жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств и разработке стандартов лечения. Этот пока-

затель приращения эффективности затрат не должен превышать 3 валовых внутренних продукта на душу населения в России в 2010 г. – 15 900 дол. (в США – 47 400 дол., а средний по миру – 8971 дол.) $\times 3 = 47\,700$ дол. (1 431 000 руб.).

В исследовании HYVET Арифон ретард продемонстрировал высокую эффективность у пациентов с АГ старше 80 лет (до окончания исследования под сомнения ставилась сама целесообразность проведения АГТ у этой категории пациентов). Если использовать показатель NNT (number need to treat) из этого исследования, то легко оценить приемлемость показателя DALY для России, если больных лечить Арифоном ретард. Как видно из рис. 7, стоимость одной сохраненной жизни и предотвращенного инсульта значительно ниже 1 431 тыс. руб., что свидетельствует, с одной стороны, о безусловной фармакоэкономической обоснованности применения именно Арифона ретард у лиц пожилого возраста, а с другой, с учетом всего изложенного выше, диктует необходимость его включения в различного рода «ограничительные» списки и стандарты лечения пациентов с АГ.

Литература

1. Белоусов Ю.Б., Быков А.В. Фармакоэкономика: оптимальный выбор для формуляров. *Фарматека*. 2003; 3: 10–2.
2. Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К. Дженирики или бренды: pro et contra. *Качественная клинич. практ.* 2003; 2: 95–100.
3. Леонова М.В. и др. Анализ врачебной практики проведения антигипертензивной терапии (по данным исследования Пифагор III). *Фарматека*. 2009; 12: 114–9.
4. Недогода С.В., Чаляби Т.А., Брель У.А. Влияние различных генериков индапамида на суррогатные точки при лечении артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста. *Кардиология*. 2005; 6: 21–7.
5. Петров В.И., Лопатин Ю.М., Недогода С.В., Сабанов А.В. Применение дженериков индапамида: клинические и фармакоэкономические аспекты. *Экономич. вестн. фармации*. 2002; 6: 83–8.
6. Петров В.И., Недогода С.В., Лопатин Ю.М. Генерики индапамида: влияние на показатели суточного профиля АД, электролиты и соотношение стоимость/эффективность лечения у больных гипертонической болезнью. *Артериальная гипертензия*. 2001; 7 (1): 37–44.
7. Петров В.И., Недогода С.В., Сабанов А.В. Воспроизведенные лекарственные препараты: проблемы оценки и выбора. *Ведомости научного центра экспертизы средств медицинской промышленности*. 2007; 1: 32–6.
8. Петров В.И. и др. Фармакоэкономический аспект затрат на лечение при использовании различных генерических препаратов. *Проблемы стандартизации в здравоохранении. Тезисы II научн.-практ. конф.* 2000; 1: 134.
9. Поздняков Ю.М. Клинико-экономический анализ эффективности различных индапамидов у больных артериальной гипертензией I и II степени (ВОЗ/МОАГ 1999 г.). *Южно-Рос. мед. журн.* 2004; 4: 36–8.
10. Birkett D.J. Economic analysis: a response. *Australian Prescriber* 1999; 22 (3): 51–2.
11. Lewington S et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–13.
12. Szucs TB, Waeber B, Tomonaga Y. Cost-effectiveness of antihypertensive treatment in patients 80 years of age or older in Switzerland: an analysis of the HYVET study from a Swiss perspective. *J Human Hypertens* 2010; 24: 117–23.

Ресвератрол: капсулы вместо вина

Д.М.Аронов

ФГБУ ГНИЦ профилактической медицины Минздравсоцразвития РФ

Резюме. В обзорной статье представлены сведения о кардиопротективной роли вина, особенно красного. Установлено, что его воздействие обусловлено наличием в вине особой группы полифенолов, главным из которых является ресвератрол. Он увеличивает уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и тем самым оказывает антиатерогенный эффект. Кроме того, ресвератрол подавляет оксидативный стресс, асептическое воспаление, улучшает эндотелиальную функцию.

Ключевые слова: алкоголь, вино, кверцетин, ресвератрол, кардиопротективное действие.

Resveratrol: capsules instead of wine

D.M.Aronov

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

Summary. The review presents information on the cardioprotective role of wine, red wine in particular. Its effect has been ascertained to be due to that wine contains a special group of polyphenol, the major flavonoid of which is resveratrol. It increases the level of high-density lipoprotein cholesterol and thus exerts an antiatherogenic effect. Moreover, resveratrol inhibits oxidative stress and aseptic inflammation and improves endothelial function.

Key words: alcohol, wine, quercetin, resveratrol, cardioprotective activity.

Сведения об авторе

Аронов Давид Меерович – д-р мед. наук, проф., засл. деят. науки РФ, руководитель лаборатории кардиологической реабилитации ФГБУ ГНИЦ ПМ. E-mail: aronovdm@mail.ru

Алкоголь – головная боль всех народов во все времена, начиная с нашего общего предка Ноя. Алкоголь – причина несчастий, бед и даже вырождения некоторых народов. Но с некоторых пор стало известно, что алкоголь может приносить существеннейшую пользу здоровью человека и целых народов. На рис. 1 представлены сведения о динамике смертности некоторых стран Европы за последние три десятилетия XX в.

Из рис. 1 видно, что в 70-е годы в США, Финляндии, Англии и даже в благодатной Австрии смертность от коронарной болезни сердца была в 4–5 раз выше, чем во Франции. Правительству и населению большинства стран Западной Европы и США пришлось предпринять невероятные усилия в общенациональном масштабе, чтобы добиться снижения сверхсмертности. В то же время во Франции была самая низкая смертность, и ее кривая практически выглядела как прямая линия на низжайшем уровне.

В чем же причина столь удивительного везения французов? Оказалось – в вине! Еще с начальных времен Фремингемского исследования [1] стало известно разнонаправленное влияние алкоголя на коронарную смертность в зависимости от его количества.

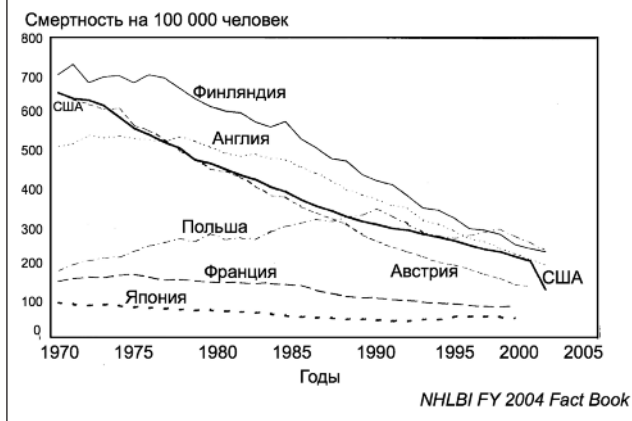
Проспективное когортное исследование [1] показало, что относительный риск коронарной смертности снижался на 30% у употреблявших умеренное количество алкоголя независимо от пола, расы и группы риска (включая больных с инсулинзависимым сахарным диабетом). В то же время у лиц, вообще не употребляющих алкоголь, смертность от ишемической болезни сердца повышается, а у злоупотребляющих им она возрастает значительно [2]. Установлено также, что лучший эффект наблюдается при потреблении вина, нежели пива или спиртных напитков [3].

M.Gronback и соавт. (2000 г.) при наблюдении популяции из 13 тыс. датчан, употребляющих различные алкогольные напитки, установили, что имеется обратная корреляция между потреблением алкоголя и коронарным риском [4].

Несмотря на общеизвестную зависимость смертности от употребления избыточного количества насыщенных жирных кислот, эпидемиологические данные указывают на низкую (40%) коронарную смертность у жителей Франции, хотя потребление ими животных жиров не отличается от данных скандинавских стран с высокой коронарной смертностью. Первоначально считалось, что у жителей Франции под влиянием высокого потребления сухого вина повышается концентрация ХС ЛВП, что должно было способствовать профилактике коронарного атеросклероза. Но эпидемиологические данные по уровню ХС ЛВП показали, что различий по этому параметру в европейских странах не имеется. Ревизия предыдущих представлений о защитной роли вина в низкой смертности в конечном счете привела к пониманию того, что коронарная смертность во Франции снижена не за счет антиатерогенного эффекта, а за счет антитромботического влияния вина. Так зародился и утвердился феномен «французский парадокс». И действительно, было установлено, что у французов агрегационная способность тромбоцитов значительно ниже, чем у жителей скандинавских стран [5].

Вино содержит полифенольные и нефлаваноидные субстанции. Флаваноиды являются полифенолами, содержащими антоцианины. Среди первых наиболее изученным является ресвератрол, а среди вторых – кверцетин. Обе эти субстанции играют кардиопротективную роль, выражающуюся в том, что

Рис. 1. Смертность от коронарной болезни сердца у мужчин 35–74 лет в различных странах за 1970–2002 гг.



употребление вина, особенно красного, приводит к снижению смертности от ишемической болезни сердца [6]. Они содержатся во многих фруктах, растениях, в красном вине, ягодах (винограде, клюкве, чернике, голубике), в арахисе, в цветах лилии, орхидеи, белого морозника (чемерица), в листьях эвкалипта, в хвое шотландской сосны, ели. Впервые ресвератрол был извлечен из сухих корней *Poligonum cuspidatum*, распространенного в Китае и Японии, где широко применяется в традиционной медицине [7]. Его употребляют при грибковых заболеваниях, воспалении кожи, при печеночных и сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ).

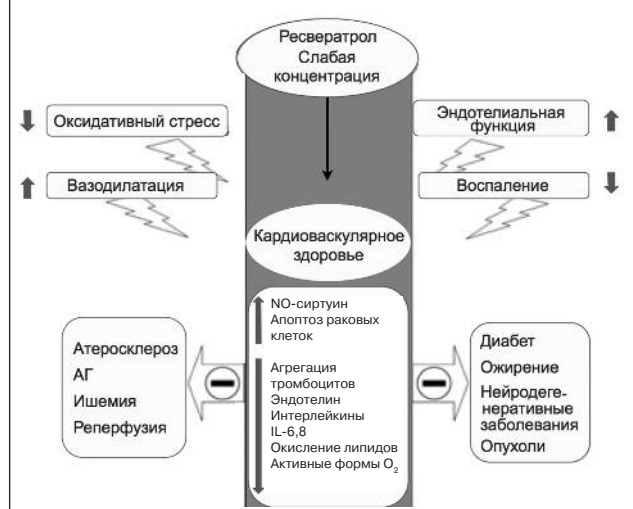
На рис. 2 представлены механизмы положительного влияния основного фенольного соединения вина – ресвератрола.

Из рис. 2 видно, что превентивный эффект ресвератрола обусловлен его разнообразными свойствами. Он обеспечивает защиту основных компонентов клеток от разрушительного воздействия свободных радикалов за счет антиоксидантных свойств. Он оказывает противовоспалительное действие, защищая эндотелий сосудов от негативного влияния различных медиаторов воспаления. За счет повышения уровня сиртуинов, так называемых гормонов молодости, ресвератрол положительно влияет на метаболические процессы, происходящие в эндотелии сосудов. Этот механизм увеличивает время жизни клеток и замедляет их раннее старение. Но самое главное заключается в его клинических эффектах. Ресвератрол уменьшает риск тромбообразования, атерогенеза, гипертензии и даже рака. Все это делает ресвератрол ценным пищевым ингредиентом для снижения риска развития сердечно-сосудистых и иных заболеваний.

К настоящему времени установлено, что ресвератрол блокирует перекисное окисление липидов, увеличивает концентрацию ХС ЛВП в крови, вызывает вазодилатацию, в основном через улучшение функции эндотелия, усиливая синтез NO. Он ингибирует выработку эндотелина, модифицирует ангиогенез, обладает антиатеросклеротическим, антиагрегационным эффектом.

Наибольшее количество флаваноидов обнаружено в красных винах. Именно им приписывается антиатерогенная роль, нежели другим основным частям вина (спирт, сахар, иные субстанции флаваноидов). При кормлении кроликов с эксперимен-

Рис. 2. Влияние ресвератрола на сердечно-сосудистую систему и общее здоровье [7].



тальным атеросклерозом спиртом, пивом, белым или красным вином в сравнении с водой было обнаружено, что относительный риск развития атеросклероза равнялся 75, 83, 67 и 40% соответственно [8]. Низкая смертность у французов от коронарного атеросклероза объясняется тем, что они употребляют вино, содержащее полифенолы и флаваноиды. Кардиопротективное действие вина было подтверждено не только в опытах на животных, но и в клинических исследованиях. Кроме того, выявлено другой механизм антиатерогенного действия вина. Оно стимулирует ферментную систему параоксоназы-1 (ПОН-1). Этот фермент подавляет и/или предупреждает перекисное окисление липопротеидов низкой плотности (ЛНП), как это было установлено группой исследователей из лаборатории по изучению липидов (Washington, США) и Национального института по изучению проблем алкоголизма (Bethesda, США) [8]. Авторами установлено, что субстанцией, способствующей ингибированию перекисного окисления ЛНП на генном уровне, является флаваноид кверцетин. На генном уровне он стимулирует выработку ПОН-1 и тем самым блокирует перекисное окисление нативных ЛНП и проатерогенный эффект уже окисленных. Причем этот эффект, по данным указанных авторов, присущ также этанолу в умеренных количествах, т.е. обоим компонентам красного вина. При определении количества этанола или вина в качестве кардиопротективных доз авторы указывают малое или умеренное количество алкогольных напитков.

Становится понятным, почему малые или умеренные дозы чистого этанола, лишенного флаваноидов, также обладают кардиопротективным, но менее выраженным эффектом. Вино комбинирует в себе антиатерогенные эффекты этанола (в малых дозах) и естественных антиоксидантов ресвератрола и кверцетина. Феномен снижения числа инфарктов миокарда и коронарной смертности отмечается, кроме Франции, в ряде других стран, где население привычно потребляет вино.

Вызывают интерес результаты изучения абсорбции и биодоступности ресвератрола у людей при приеме внутрь. Произведено фармакокинетическое исследование препарата у 6 добровольцев. С14-ме-

ченный препарат вводился им внутривенно и per os. При приеме внутрь абсорбировалось 70% препарата. Пик концентрации препарата и его метаболитов достигал 491 ± 9 нг/мл (около 2 микромоля), а период его полураспада был равен $9,2 \pm 0,06$ ч. Однако в плазме выявлялось менее 5 нг/мл ресвератрола. Большая его часть обнаруживалась в моче. При жидкостной хроматографии/масс-спектропии были идентифицированы 3 метаболита: его сульфат, глюкуроновая кислота и фенольная группа. Особенно интересным было обнаружение препарата и его метаболитов в эпителиальных клетках кишечника, видимо, вследствие усвоения препарата микрофлорой кишечника. Авторы считают, что ресвератрол имеет высокую абсорбцию, но низкую биодоступность, компенсируемую тем, что он аккумулируется в эпителиальных клетках и этим способствует терапевтическому эффекту [9].

Выявлены некоторые различия между мужчинами и женщинами в степени снижения под влиянием флаваноидов коронарного риска. У финских женщин 4-й терции (высокое потребление с пищей флаваноидов) по сравнению с женщинами 1-й терции (малое потребление флаваноидов), наблюдавшихся в течение 5 лет, относительный риск развития общей и коронарной смертности был равен 0,69 и 0,54 соответственно, т.е. риск общей смертности снижался на 31%, коронарной – на 46%. У мужчин эти цифры были относительно меньше. Предупреждение общей смертности достигало 24%, а коронарной – 22%. Следует напомнить, что в исследовании ($n=5133$) была произведена стандартизация по многим антропометрическим и медицинским показате-

лям [10]. Установлено, что экстракт винограда оказывает благоприятный эффект на окисление липидов также у злостных курильщиков [8].

Способность ресвератрола влиять положительно на миокардиальную перфузию изучена на модели экспериментальной ишемии сердца у лабораторных свинок с алиментарно вызванным коронарным атеросклерозом [11]. Наблюдали 3 группы животных: контрольной группы (7 свинок на обычном корме); 7 свинок, кормившихся диетой с высоким содержанием ХС (2-я группа); и 7 свинок с такой же диетой, получавших ресвератрол в дозе 100 мг на 1 кг массы тела в день. Спустя 4 нед от начала эксперимента на левую нисходящую артерию сердца накладывался констриктор. Через 7 нед у животных всех 3 групп изучалось содержание ХС крови, они подвергались магнитно-резонансной томографии и коронарной ангиографии и забивались. Частота сердечных сокращений (ЧСС) у всех групп животных была одинаковой. Свинки 2-й группы (кормившиеся холестеринной диетой) по сравнению с контрольной и 3-й группами (ХС + ресвератрол) отличались наличием в нижнебоковой зоне выраженной региональной дисфункции. У кроликов, получавших ресвератрол, подобные изменения отсутствовали.

При коронарной ангиографии передней нисходящей артерии у животных всех 3 групп был обнаружен 99% стеноз, но у свинок, получавших ресвератрол, был обнаружен хороший кровоток через коллатерали.

При изучении микроваскулярного кровотока в миокарде под воздействием Р-субстанции в 2 группах (контрольной и с ХС-диетой, вызывающей эндотелий-зависимую вазодилатацию) он был существенно сни-

Трансверол®

транс-ресвератрол и кверцетин

Профилактика для сердца, спокойствие для души



- при ишемиях снижает риск гибели клеток, в том числе кардиомиоцитов
- восстанавливает эндотелий сосудистой стенки
- предотвращает прогрессирование атеросклероза
- улучшает реологические свойства крови
- нормализует артериальное давление



жен. В группе свинок, получавших ресвератрол, кровоток сохранялся на доэкспериментальном уровне.

При электрической стимуляции ЧСС до 150 уд./мин коронарный кровоток был самым высоким у животных 3-й группы (в 2,8 раза), низким – у животных 2-й группы. При изучении экспрессии протеинов, участвующих в ангиогенезе, установлено усиление их экспрессии у свинок 3-й группы. По сравнению со 2-й группой в 3-й группе были установлены следующие различия по исследуемым параметрам: VEGF, $p < 0,002$; pNOS, $p < 0,02$; NFkB, $p < 0,004$; pAkt, $p < 0,001$.

Таким образом, этот многоплановый эксперимент дает серьезные основания утверждать, что, по крайней мере, в экспериментальных исследованиях ресвератрол проявляет многогранные кардиопротективные свойства.

Необходимо добавить, что имеется достаточно других экспериментальных данных, подтверждающих выявленные эффекты ресвератрола [11].

Известно, что 20% сосудистых осложнений у больных ССЗ высокого риска обусловлены резистентностью к ацетилсалициловой кислоте. Авторы решили проверить, может ли ресвератрол предупреждать резистентность к ацетилсалициловой кислоте, поскольку он обладает кардиопротективным действием. Плазма крови с высоким содержанием тромбоцитов у аспириновосприимчивых и аспирирезистентных больных подвергалась воздействию аденозина дифосфата, коллагена, эпинефрина (адреналина) в присутствии или отсутствии в плазме ресвератрола (10 моль/л). Опыты позволили установить, что ресвератрол ингибирует у аспирирезистентных больных агрегацию тромбоцитов, индуцированную коллагеном и адренолином [12]. Безусловно, этот факт еще более усиливает привлекательность ресвератрола в качестве кардиопротективного средства.

Интенсивно изучается влияние вина на агрегацию тромбоцитов и в целом на гемостаз. Умеренное употребление вина уменьшает агрегационную способность.

Все это вместе взятое определяет характер и степень кардиопротективного действия ресвератрола.

К сожалению, к настоящему времени литература, посвященная ресвератролу и кверцетину, связана преимущественно с результатами экспериментальных исследований. Клинические эффекты препарата пока еще находятся в начале пути. Представляем некоторые из них.

Тридцать четыре больных, страдающих метаболическим синдромом, с помощью рандомизации были включены в 2 группы – А и В. В группе А больные получали ресвератрол в течение 3 мес, далее наблюдались в продолжение еще 3 мес. Больные группы В получали препарат в период между 3 и 6-м мес. Больные получали одинаковое лечение по поводу сахарного диабета (СД), гипертонии и дислипидемии. Больным производилась проба с окклюзией плечевой артерии с последующим изучением эндотелиальной вазодилатации.

У больных группы А через 3 мес после приема ресвератрола обнаружена выраженная вазодилатация, свидетельствующая об улучшении эндотелиальной функции. После прекращения приема препарата через 3 мес результаты пробы вернулись к исходному уровню.

У больных группы В после первых 3 мес (без препарата) результаты исходной и повторной пробы достоверно не различались. Это, кстати, указывало на воспроизводимость результатов. Но через 3 мес приема ресвератрола эндотелий-зависимая вазодилатация достоверно возросла. Таким образом, получены сведения о благоприятном эффекте препарата у лиц с метаболическим синдромом [13].

Ресвератрол влияет благоприятно на ряд так называемых новых факторов риска коронарного атеросклероза. Как показывают экспериментальные исследования, он преимущественно воздействует на оксидативный стресс, асептическое воспаление, эндотелиальную дисфункцию и тем самым проявляет себя как активное кардиопротективное средство [7].

В эксперименте на крысах ресвератрол потенцировал ингибирование симвастатином пролиферации интерстициальных клеток в дозависимой манере, что имеет дополнительное значение в антиатерогенном эффекте статинов [14].

Известно, что металлопротеиназы в атероматозной бляшке являются главной причиной деградации ее фиброзной оболочки, вследствие чего в нестабильной бляшке разрывается покрывка, и тромбогенные субстанции бляшки, попадая в кровоток, инициируют острый сосудистый синдром (коронарных, мозговых и реже других артерий). Установлено, что полифенолы вина ингибируют этот процесс и тем самым предотвращают нестабильную стенокардию, острый инфаркт миокарда, инсульт. Этот феномен был выявлен в экспериментальных условиях при активации матричной металлопротеиназы-2 с помощью тромбина [15]. Полифенолы, содержащиеся в вине, подавляют синтез простаноидов из арахидоновой кислоты. Активность тромбоцитов подавляется окисью азота, синтез которого стимулируется ресвератролом [16]. Установлено, что у потребляющих вино снижено содержание фибриногена и повышена фибринолитическая активность крови, видимо, за счет активации плазминогена [17].

В опытах с крысами, получавшими красное вино, установлено, что ресвератрол уменьшает адгезивность моноцитов к активированному эндотелию через подавление экспрессии Р-селектина [18]. Это действие имеет отношение не только к ранним стадиям развития атеросклероза, но и к последующим процессам атеротромбоза.

В еще одном исследовании этих же авторов другие ингредиенты красного вина (кахетин, эпикахетин, рутин) не влияли на экспрессию тканевого фактора. Кверцетин же подавлял ее на 8% [19].

Большое значение в понимании антиагрегационного эффекта ресвератрола имеет следующее исследование. В условиях *in vitro* ресвератрол изучался как антиагрегант при искусственной гипергомоцистеинемии с использованием тромбина как активатора тромбоцитов. При инкубации тромбоцитов с указанными субстратами наблюдался активный процесс генерации супероксидного радикала O_2^- . При добавлении ресвератрола генерация отрицательно заряженных радикалов кислорода подавлялась и оксидативный стресс прерывался. Так, было доказано, что ресвератрол не только выступает антиагрегантом при стимуляции этого процесса тромбином, но и при двойном эффекте, стимулирующем тромбоциты с помощью тромбина и гипергомоцистеинемии [20].

В ГНИЦ профилактической медицины была выполнена работа по изучению влияния сухого красного вина на липидный спектр крови у фактически здоровых мужчин 40–59 лет [21, 22]. В течение первых 8 нед исследуемые лица потребляли вино из расчета 0,3 г этанола на 1 кг массы тела (приблизительно один бокал вина в день). В последующие 8 нед им давали красный виноградный сок в количестве, эквивалентном потребляемому вину по содержанию биофлавоноидов и калорийности. За первые 8 нед эксперимента (употребление вина) произошло снижение концентрации общего ХС и ХС ЛНПН на 7–14%. В то же время у лиц с ХС ЛВП менее 50 мг/дл наблюдалось достоверное увеличение концентрации ХС ЛВП, апо А1 и АП, чего не наблюдалось у лиц с исходно повышенным уровнем ХС ЛНП. После замены вина на виноградный сок уровень апо А1 возвращался к исходному значению. Анализ показал, что после замены вина на виноградный сок произошло снижение концентрации фосфолипидов (ФЛ) и снижение отношения ХС/ФЛ и концентрации свободного ХС. Авторы исследовали также реакцию на вино и виноградный сок со стороны факторов акцепции ХС и его обратного транспорта. У лиц с низким уровнем ХС ЛВП после потребления алкоголя увеличивалась активность лецитинхолестеринацилтрансферазы, а у лиц с его исходно высоким уровнем значительно снижалась активность белка – переносчика эфиров ХС. Это свидетельствовало о том, что сухое красное вино повышало антиатерогенность липопротеинового спектра сыворотки крови, обеспечивая более эффективный отток избытка ХС из периферических клеток и дальнейший транспорт к апо-В-содержащим липопротеинам. Степень воздействия алкоголя на оборотный транспорт ХС зависела от исходного уровня ХС ЛНП [21, 22].

Постулируется, что концентрация ресвератрола в крови человека должна равняться 5 микромоль/л. Дневная доза препарата находится в пределах 200–400 мг. Эта доза способна оказать кардиопротективный эффект и помочь при воспалительных заболеваниях, метаболическом синдроме, СД, старении. Допускается, что для профилактики онкозаболеваний указанная доза недостаточна, требуется дальнейшее исследование для уточнения дозировки препарата [23].

Ресвератрол в малых и больших дозах оказывает противоположно направленное воздействие на сердечно-сосудистую систему.

В малых дозах он предупреждает преждевременный апоптоз, усиливает экспрессию белков ишемизированных клеток, улучшает постишемическую выживаемость миокарда, уменьшает площадь некроза миокарда при экспериментальном инфаркте и приводит к стабилизации окислительно-восстановительного потенциала. В больших дозах он стимулирует апоптоз здоровых и раковых клеток, подавляет функциональную способность сердца, блокирует клеточную пролиферацию, замедляет заживление ран, рост эндотелиальных клеток и ангиогенез в здоровой ткани [24].

Таким образом, ресвератрол может оказывать как кардиопротективное, так и патогенное воздействие на здоровые миокардиальные клетки в зависимости от дозы.

Изучена токсичность ресвератрола у различных животных при назначении им возрастающих доз

препарата [25]. Исследуемые крысы в течение 90 дней получали препарат в дозе 0, 200, 400 или 1000 мг в день в капсулах. Собаки получали его по 0, 200, 600 и 1200 мг в день. Клинические, гематологические, офтальмологические, нейротоксические наблюдения, взвешивание, визуальный осмотр органов не выявили никаких признаков биотоксичности. При гистологическом исследовании у крыс, получавших большие дозы препарата, уменьшались случаи кардиопатии. У собак не было признаков токсичности. В зависимости от изменения массы тела животных авторы установили переносимый порог дозировки препарата у экспериментальных животных: у крыс она равнялась 200 мг/кг, у собак – 500 мг/кг [25].

При исследовании добровольцев, которым назначали возрастающие дозы препарата, отмечена лишь преходящая головная боль (2,5%). Серьезных нежелательных явлений не наблюдалось [26].

Как явствует из данного обзора, ресвератрол действительно является достаточно важным лекарственным средством. В качестве кардиопротективного и антиатерогенного препарата он может быть рекомендован как рациональная пищевая добавка, употребляемая в контексте здорового питания. Он же может быть рекомендован и для усиления терапевтических эффектов средств, направленных на предупреждение и лечение атеротромботических осложнений.

Компания «Экомир» зарегистрировала в Российской Федерации капсулы трансресвератрола и кверцетина под названием «Трансерол». Препарат прошел клиническое исследование в одной из известных клиник Москвы. Материал исследования готовится к публикации.

Литература

1. Kannel WB, Ellison RC. Alcohol and coronary heart disease: the evidence for a protective effect. *Clin Chim Acta* 1996; 246: 59–76.
2. Rimm EB, Giovannucci EL, Willet WC et al. Protective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet* 1991; 338: 464–8.
3. Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D, Stampfer MJ. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine or spirits. *Br Med J* 1996; 312: 731–6.
4. Gronbaek M, Tjonneland A, Johansen D et al. Type of alcohol and drinking pattern in 56 970 Danish men and women. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 174–6.
5. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992; 339 (8808): 1523–6.
6. Vidavalur R, Otani H et al. Significance of wine and resveratrol in cardiovascular disease: French paradox revisited. *Exp Clin Cardiol* 2006; 11 (3): 217–25.
7. Petrovskiy G, Narasimman G, Dipak KD. Resveratrol in cardiovascular health and disease. *Ann NY Acad Sci* 1215 (2011) 22–23/NY Academy of Sciences.
8. Lakshman R, Mamatha G, Moakai G et al. Is alcohol beneficial or harmful for cardioprotection? *Genes Nutr* 2010; 5 (2): 111–20.
9. Walle T, Hsieh F, DeLegge M et al. High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans. *DMD* 2004; 32 (12): 1377–82.
10. Krekt P, Jarvinen R, Reunanen A, Maatela J. Flavonoid intake and coronary mortality in Finland: a cohort study. *BMJ* 1996; 24: 312 (7029): 478–81.
11. Robich MP, Pobert M, Osipov MD et al. Resveratrol improves myocardial perfusion in a Swine model of hypercholesterolemia and chronic myocardial ischemia. *Circulation* 2010; 122: 142–9.
12. Stef G, Csaszar A, Lerea K et al. Resveratrol inhibition of platelets from high-risk cardiac patients with aspirin resistance. *J Cardiovascular Pharmacol* 2006; 48 (2): 1–5.
13. Fujitaka K, Otani H, Jo F et al. Modified resveratrol Longevinex improves endothelial function in adults with metabolic syndrome receiving standard treatment. *Nutr Res* 2011; 31 (11): 842–7.
14. Wong DH, Villanueva JA et al. Resveratrol inhibits the mevalonate pathway and potentiates the antiproliferative effects of simvastatin in

rat theca-interstitial. *Fertil Steril* 2011; 96 (5): 1252–8. EPUB 2011 Sep. 9.

15. Oak M-H, Jasser RL, Bedoui MS et al. Red wine polyphenolic compounds strongly inhibit pro-matrix metalloproteinase-2 expression and its activation in response to thrombin via direct inhibition of membrane type 1-matrix metalloproteinase in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 2004; 110: 1861–7.

16. Ruff JC. Alcohol wine and platelet function. *Biol Res* 2004; 37: 209–15.

17. Rimm EB, Williams P, Fosher K et al. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999; 319: 1523–8.

18. Pendurthi U, Vijaya L, Rao M. Resveratrol suppresses agonist-induced monocyte adhesion to cultured human endothelial cells. *Thrombosis Research* 2002; 106: 243–8.

19. Pendurthi U, Vijaya L, Rao M. Effect of wine phenolics and stilbene analogues on tissue factor expression in endothelial cells. *Thrombosis Research* 2002; 106: 205–11.

20. Malinowska J, Olas B. Response of blood platelets to resveratrol during a model of hyperhomocysteinemia. *Platelets* 2011; 22 (4): 277–83.

21. Перова Н.В., Бубнова М.Г., Озерова И.Н. и др. Как влияет ежедневное употребление малых доз алкоголя на систему транспорта холестерина. *Рос. кардиол. журн.* 2000; 5: 23–8.

22. Сердюк А.П., Метельская В.А., Озерова И.Н. и др. Влияние алкоголя на основные этапы обратного транспорта холестерина. *Биохимия.* 2000; 65 (11): 1551–7.

23. Boocock DJ, Faust GE, Patel KR et al. Phase I dose escalation pharmacokinetic study in healthy volunteers of resveratrol, a potential cancer chemopreventive agent. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16 (6): 1246–52.

24. Mukherjee S, Dudley JL, Das DK. Dose-dependency of resveratrol in providing health benefits. *Dose Response* 2010; 8 (4): 478–500.

25. Johnson WD, Morrissey RL, Osborne AL et al. Subchronic oral toxicity and cardiovascular safety pharmacology studies of resveratrol, a naturally occurring polyphenol with cancer preventive activity. *Food Chem Toxicol* 2011; 49 (12): 3319–27.

26. Almeida L, Vaz-da-Silva M, Falcaol A et al. Pharmacokinetic and safety profile of trans-resveratrol in a rising dose study in healthy volunteers. *Mol Nutr Food Res* 2009; 53: s7–15.

Артериальная гипертензия и дисциркуляторная энцефалопатия – что первично?

Г.Г.Ефремушкин¹, И.В.Подсонная²

¹ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ;

²ГУЗ Краевой госпиталь для ветеранов войн, Барнаул

Резюме. *Актуальность.* Считается, что повышенный уровень артериального давления (АД) является основной причиной церебральных нарушений с патологическими изменениями в сосудах и веществе головного мозга. Однако диффузное и очаговое поражение головного мозга может возникнуть и без артериальной гипертензии (АГ) на фоне различных заболеваний (атеросклероз, сахарный диабет, злоупотребление алкоголем). Кроме того, АГ встречается только у половины больных дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ), что вызывает вопрос: действительно ли АГ обуславливает возникновение и развитие ДЭ?

Цель исследования – изучить временные и возрастные особенности формирования ДЭ и АГ у лиц, подвергшихся радиационному воздействию, в сравнении с лицами общей популяции.

Материал и методы. В течение 20 лет наблюдали 536 мужчин–ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на Чернобыльской АЭС и 490 мужчин без радиационного анамнеза (в возрасте на 1986 г. от 19 до 49 лет). Оценку состояния обследуемых проводили по единому диагностическому алгоритму с учетом соматического и неврологического статусов, радиологического анамнеза, социально-демографических данных. В исследовании были применены компьютерная и магнитно-резонансная томография, дуплексное сканирование артерий головы, электроэнцефалография, нейропсихологическая оценка когнитивных функций.

Результаты. У ЛПА возникновение и развитие ДЭ значительно опережало по времени формирование АГ. Наибольший риск возникновения ДЭ приходился на 2-е пятилетие после аварийных работ на ЧАЭС (65,5% от всех случаев ДЭ), а риск развития АГ – на 4-е пятилетие (41,2% от всех случаев АГ). Гипертензивный синдром возникал и развивался только у больных ДЭ. В группе из общей популяции, как и у ЛПА, формирование АГ значительно отставало от темпов возникновения и развития ДЭ. У них наибольший риск развития ДЭ (36,3% от всех случаев ДЭ) зарегистрирован в 3-м пятилетии наблюдения, что на 5 лет позже, чем у ЛПА. Риск развития АГ, как и у ЛПА, был выше (33,3% от всех случаев АГ) в 4-м пятилетии наблюдения. В группе ЛПА АГ на фоне ДЭ возникала раньше во времени и у большего числа больных с постоянным преобладанием ДЭ с АГ. В общей популяции у больных ДЭ за все время наблюдения больных ДЭ с АГ было меньше, чем без АГ. В 2 группах обследованных степень повышения уровня АД соответствовала стадии ДЭ и не зависела от факта радиационного воздействия, чем тяжелее было органическое поражение вещества головного мозга, тем выше был уровень АД.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, артериальная гипертензия, ионизирующая радиация.

Как явствует из заглавия и самого текста статьи, она носит дискуссионный характер. Редакционная коллегия журнала обращается к читателям с просьбой высказать свое мнение по данному вопросу.

Arterial hypertension and discirculatory encephalopathy – what is primary?

G.G.Eremushkin¹, I.V.Podsonnaya²

¹Altai State Medical University, ²The regional hospital for War Veterans, Barnaul

Summary. Actuality. It is believed that elevated blood pressure is the main reason of brain damage with pathological changes in the blood vessels and brain substance. However, diffuse and focal brain lesion may be without AH against the background of various diseases (atherosclerosis, diabetes mellitus, alcohol abuse). In addition, hypertension occurs in only half of patients with DE, that triggers the question: whether hypertension raises the risk of DE?

The purpose – to study time and age characteristics of forming DE and hypertension in individuals exposed to radiation in comparison with individuals of the general population.

Material and methods. For 20 years 536 male – accident consequences liquidators at the Chernobyl NPP and 490 men without a history of radiation (in the age from 19 to 49 years in 1986) have been monitored. An assessment of the survey sample was based on a single diagnostic algorithm including physical, neurological status, radiological history, socio – demographic data. The study used computer and MR tomography, duplex scanning of the arteries of the head, electroencephalography, neuropsychological tests of cognitive functions.

The results. In accident consequences liquidators (ACL) the development of DE occurred significantly faster than the forming of hypertension. The greatest risk of DE falls on the second five years after the Chernobyl emergency works (65,5% of all cases of DE) and the risk of hypertension – the fourth five-year period (41,2% of all cases of hypertension). Hypertensive syndrome developed only in patients with DE. In the group of the general population, as in ACL, the forming of AH significantly lagged behind the rate of occurrence of DE. In this group the highest risk of DE (36,3% of all cases of DE) was recorded in the third five-year period of monitoring, which is 5 years later than the ACL. The risk of hypertension development was also higher (33,3% of all cases of hypertension) in the fourth five-year period of monitoring. In ACL group AH against the DE arose earlier in time and in a larger number of patients with permanent predominance of DE and AH.

During all time of monitoring in the general population among the patients with DE cases of DE and AG were less than those without hypertension. In both groups the degree of increase in blood pressure corresponded to the stage of DE and did not depend on the fact of radiation exposure; the harder was organic lesion of the brain, the higher was the blood pressure.

Key words: discirculatory encephalopathy, hypertension, ionizing radiation.

Сведения об авторах

Ефремушкин Герман Георгиевич – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней стоматологического и педиатрического факультетов Алтайского ГМУ Минздравсоцразвития РФ. E-mail: herman.md@yandex.ru

Подсонная Ирина Васильевна – канд. мед. наук, врач-невролог, зам. нач. госпиталя по клинико-экспертной работе ГУЗ Краевой госпиталь для ветеранов войн. E-mail: Podsonnaya@ngs.ru

В настоящее время одним из основных факторов риска возникновения дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) считается артериальная гипертензия (АГ), которая, кроме того, обуславливает тяжесть течения и возникающие осложнения [1–4]. Связь АГ и ДЭ определяется логикой клинических представлений о поражении органов-мишеней при АГ, в число которых входит и головной мозг. Становление же АГ связывают с нарушением нейровегетативной регуляции, нарушением функции сосудодвигательного центра, обмена Na, Ca, генетическими особенностями, что укладывается в понятие эссенциальной гипертензии, а в России – гипертонической болезни. Считается, что повышенный уровень АД – основная причина церебральных нарушений с комплексом патологических изменений в сосудах и веществе головного мозга. Патологические процессы имеют характер адаптивных (гипертрофия мышечной оболочки сосуда, гиперэластоз), деструктивных (плазмо- и геморагии в стенке артерии с некрозом клеточных элементов, первичный некроз миоцитов – основа для формирования микроаневризм) и репаративных (формирование новых сосудов в условиях ишемии) изменений [4–6]. Степень выраженности этих нарушений зависит от тяжести течения АГ, наличия гипертонических кризов, сопутствующих факторов риска [1, 2, 7]. Но диффузное и очаговое поражение мозга

может возникнуть и без АГ на фоне атеросклеротического поражения сосудов мозга, так называемая атеросклеротическая ангиоэнцефалопатия [4]. Кроме этого, развитию ДЭ способствуют сахарный диабет, гиперлипидемия, курение, злоупотребление алкоголем, повышение вязкости крови, агрегации эритроцитов и тромбоцитов [1, 2, 4]. Изучена также роль факторов, связанных с ионизирующей радиацией и стрессовой ситуацией при ликвидации аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС), которые вызывают оксидантный стресс, сопровождаемый дистрофически-деструктивными изменениями стенки сосудов микроциркуляторного русла, эндотоксическим синдромом, формированием атерогенных типов дислипидемий, образованием аутоиммунных комплексов, усугубляющих повреждение сосудистого русла [8–11]. Поскольку АГ при ДЭ встречается у половины больных [12], возникает вопрос: действительно ли АГ обуславливает возникновение ДЭ или она является следствием последней, которая возникает в связи с другими причинами? Чтобы ответить на этот вопрос, с нашей точки зрения, необходимо проследить за возникновением и эволюцией ДЭ и АГ в течение длительного времени у лиц, не имеющих этих заболеваний в начале наблюдения.

Цель исследования – изучить временные и возрастные особенности формирования ДЭ и АГ у лиц, под-

Таблица 1. Возрастная характеристика обследуемых на апрель 1986 г.

Возраст, лет	ЛПА, n=536		ГС, n=490	
	абс.	%	абс.	%
До 20	15	2,8	12	2,4
20–29	267	49,8	240	49,0
30–39	214	39,9	200	40,8
40–49	40	7,5	38	7,8

Таблица 2. Сравнительная динамика развития ДЭ и АГ у ЛПА и лиц ГС за 20 лет наблюдения (%)

Годы исследования	ЛПА (n=536)		ГС (n=490)	
	ДЭ	АГ	ДЭ	АГ
1986	–	–	–	–
1987	10,2	6,1*	4,5	1,9*
1989	16,0	10,8*	15,6	4,2**
1991	25,0	22,0	20,6	7,1**
1996	84,1	31,7**	41,9	10,8**
2001	100,0	51,1**	59,6	19,2**
2006	100,0	86,9**	83,8	28,7**

Примечание. Различие достоверно (* $p<0,05$; ** $p<0,001$) по сравнению со значениями для ДЭ.

вергшихся радиационному воздействию, в сравнении с лицами общей популяции.

Материалы и методы

Проведено комплексное обследование 536 мужчин, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС с 1986 по 1988 г. (группа ЛПА) и 490 мужчин с неотягощенным радиационным анамнезом – группа сравнения (ГС). Все они прошли обследование и стационарное лечение в ГУЗ Краевой госпиталь для ветеранов войн. В исследование не включали пациентов, имевших на 1986 г. клинические признаки ДЭ и АГ. Обе группы на апрель 1986 г. были репрезентативны по возрасту (табл. 1).

Для определения степени тяжести АГ использовалась классификация уровней АД (3-й пересмотр), рекомендованная к применению Российским медицинским обществом по артериальной гипертензии и Всероссийским научным обществом кардиологов в 2008 г. [13]. Диагноз ДЭ устанавливали в соответствии с классификацией сосудистых поражений головного мозга [14, 15].

Оценку состояния больных проводили по единому диагностическому алгоритму с учетом соматического, неврологического статусов, радиологического анамнеза, социально-демографических данных. У всех пациентов изучали состояние коагуляционных свойств крови (АПТВ, РФМК, МНО, количество тромбоцитов, агрегация тромбоцитов, гематокрит, фибриноген), липидный профиль (общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой и низкой плотности, В-липопротеиды, триглицериды), общеклинические и биохимические показатели крови. Структурные изменения головного мозга определяли нейровизуализационными методами исследования (компьютерная томография, магнитнорезонансная томография). Церебральную гемодинамику изучали методом ультразвукового дуплексного сканирования магистральных артерий головы на аппарате «Vivid 7» (США, 2004 г.) по стандартной методике. Измеряли максимальную систолическую, минимальную диастолическую и среднюю линейную скорость кровотока по средним, передним, задним мозговым арте-

риям, позвоночным и основной артериям, определяли диаметр просвета сосудов, наличие патологической их извитости и асимметрии кровотока. Исследование проводилось в состоянии физиологического покоя и функциональных нагрузок (позиционные пробы с поворотами головы). Биоэлектрическую активность головного мозга оценивали по результатам электроэнцефалографии (ЭЭГ). Регистрация ЭЭГ проводилась с помощью компьютерного электроэнцефалографа «Полирон-МБН» (Москва, 2002). Изучали наличие или отсутствие α -ритма, его частоту и амплитуду, доминирующий ритм, вольтаж, индекс «быстрая/медленная волна», зональное распределение и межполушарную асимметрию, наличие пароксизмальной активности, стволовой дисфункции. Нейропсихологическое исследование включало в себя оценку состояния когнитивных функций с помощью нейропсихологических тестов: активного внимания и памяти (проба Шульте), заучивание 10 слов (по методике А.Р.Лурия), серийный счет, тест «самочувствие, активность, настроение»; для оценки интенсивности головной боли использовали визуально – аналоговую шкалу.

Статистическую обработку материала проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. с использованием t-критериев Стьюдента для зависимых и независимых выборок. Различия считались достоверными при $t \geq 2$, статистически значимыми – при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Динамика формирования ДЭ и АГ у обследованных на различных этапах исследования в течение 20 лет представлена в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что через год после облучения среди ликвидаторов больных ДЭ было больше, чем лиц со стойким повышением уровня АД в 1,7 раза ($p < 0,05$); через 3 года – в 1,5 раза ($p < 0,05$). С 1989 по 1991 г. частота развития ДЭ и АГ сравнивается с чуть большим преимуществом числа ЛПА с ДЭ (на 3,0%). К 1996 г. (10 лет после облучения) ДЭ обнаруживалась у большинства ЛПА (84,1% случаев), превышая число больных АГ в 2,7 раза ($p < 0,001$). За 2-е пятилетие по-

Рис. 1. Доля больных ДЭ с АГ в различные годы после работы на ЧАЭС.

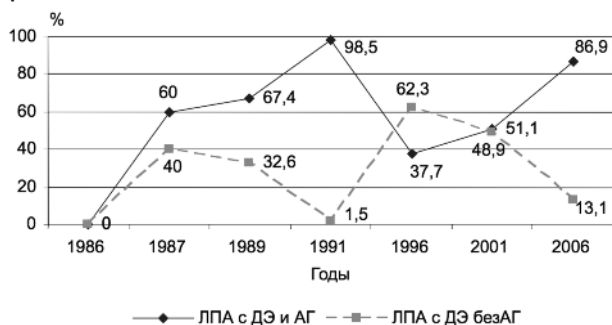
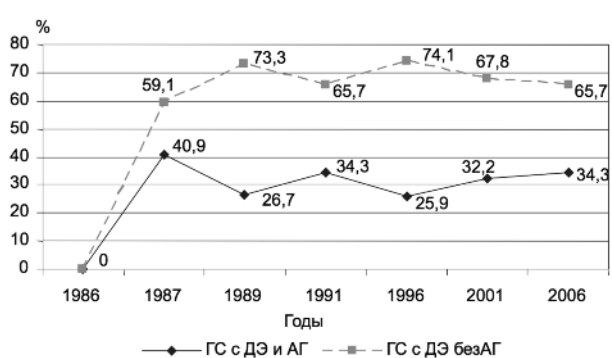


Рис. 2. Доля больных ДЭ с АГ в различные годы наблюдения в ГС.



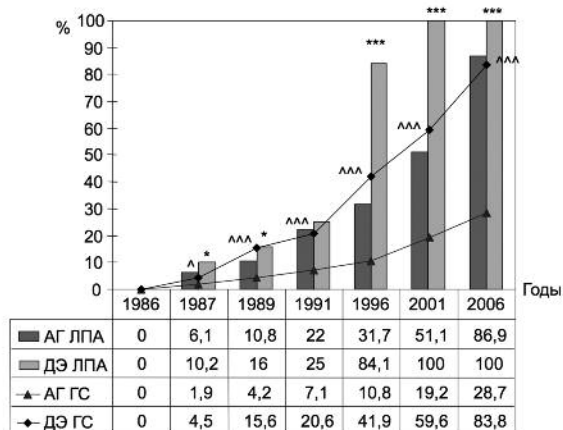
страдиационного периода число больных ДЭ выросло по сравнению с первым в 4,5 ($p<0,001$), а с АГ — в 1,4 раза ($p<0,001$). Через 15 лет после участия в аварийных работах на ЧАЭС ДЭ выявлялась у всех ЛПА, в то время как АГ регистрировалась лишь у каждого 2-го ЛПА (51,1% случаев). В конце 20-летнего периода наблюдения в группе ЛПА число больных АГ увеличилось по сравнению с 3-м пятилетием на 41,2% ($p<0,01$) и составило 86,9% от всех больных ДЭ.

Таким образом, у ЛПА развитие ДЭ значительно опережало по времени формирование АГ. Наибольший риск возникновения ДЭ приходился на 2-е пятилетие после облучения (65,5% от числа всех случаев ДЭ), а риск развития АГ — на 4-е (41,2% от числа всех случаев АГ), гипертензивный синдром возникал и развивался только у больных ДЭ.

В ГС (табл. 2) за 1-й год наблюдения ДЭ регистрировалась в 4,5% случаев, в то время как АГ только в 1,9% ($p<0,05$). К концу 3-го года наблюдения число больных ДЭ возросло по сравнению с 1-м годом в 3,5 раза, с АГ — в 2,2 раза ($p<0,001$). К окончанию 5-го года в ГС ДЭ отмечена у 1/5 части наблюдаемых, АГ — у 1/14 ($p<0,001$). После 10 лет наблюдения в ГС ДЭ определялась в 42%, а АГ — в 11% случаев, т.е. АГ формировалась только у 37,1% больных ДЭ. За 15 лет наблюдения их число увеличилось по сравнению с предыдущим пятилетием на 17,1%, за 20 лет — еще на 24,2%, достигнув 83,8% от общего числа обследованных. Синдром АГ к концу 20-летнего периода наблюдения зарегистрирован только на фоне ДЭ у 34,3% больных.

Таким образом, в общей популяции, как и у облученных людей, формирование АГ значительно отстает от темпов развития ДЭ. В ГС наибольший риск развития ДЭ (36,3% от числа всех случаев ДЭ) был заре-

Рис. 3. Динамика развития ДЭ и АГ у ЛПА и лиц ГС за 20 лет (%).



Примечание: различие достоверно (* $p<0,05$; ** $p<0,001$) по сравнению со значениями АГ у ЛПА; (^ $p<0,05$; ^^ $p<0,001$) по сравнению со значениями АГ у лиц ГС.

гистрирован в 3-м 5-летии наблюдения, что на 5 лет позже, чем у ЛПА; а риск возникновения АГ был выше (33,3% от всех случаев АГ) в 4-м пятилетии исследования, что сравнимо с данными у ЛПА.

Взаимоотношение цереброваскулярных расстройств и АГ у обследованных больных в зависимости от радиационного анамнеза и длительности пострадиационного периода представлено на рис. 1, 2.

У ЛПА (рис. 1) доля гипертоников среди всех случаев сформировавшейся ДЭ в каждом изучаемом периоде была больше, чем нормотоников и увеличивалась по мере удлинения пострадиационного периода: с 60,0% в 1987 г. до 86,9% в 2006 г., т.е. за ростом случаев ДЭ радиационного генеза последовало формирование повышенного уровня АД.

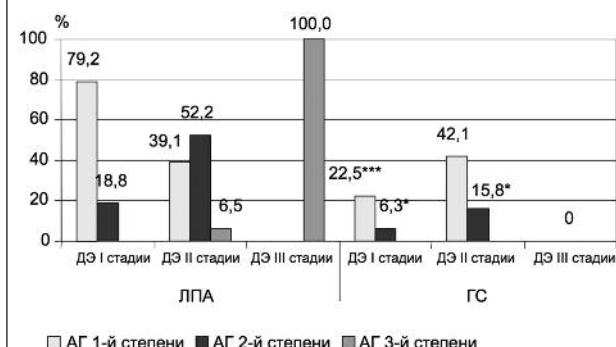
Среди пациентов, не имевших в анамнезе контакта с радиацией (рис. 2), только у каждого 3-го регистрировали АГ. Таким образом, в группе ЛПА АГ на фоне ДЭ возникла с ДЭ с АГ по сравнению с числом имеющих только ДЭ. В общей популяции у больных ДЭ на всем протяжении наблюдения число больных ДЭ с АГ было меньше, чем ДЭ без АГ.

В сравниваемых группах (рис. 3) темпы развития ДЭ опережали рост случаев АГ в течение всего периода наблюдения с максимумом преобладания у ЛПА через 10–15 лет после облучения, в общей популяции людей — к окончанию 20 лет наблюдения. Наибольший риск развития ДЭ у ЛПА приходится на 2-е пятилетие наблюдения после воздействия радиации, в ГС — на 4-е пятилетие наблюдения, т.е. на 10 лет позже.

Считается, что важное значение для развития цереброваскулярной патологии имеет уровень подъема АД, поскольку известно, что по мере его повышения увеличивается риск развития осложнений ДЭ, в том числе мозгового инсульта [16–20], а медленно прогрессирующее диффузное и очаговое поражение вещества головного мозга связывается с существующей неконтролируемой или плохо контролируемой АГ, иными словами — с уровнем АД. В связи с этим рассмотрено изменение формирования уровня АД при различной выраженности ДЭ у людей в зависимости от наличия воздействия радиации.

На рис. 4 видно, что через 5 лет после работ на ЧАЭС у ЛПА, имеющих ДЭ I стадии, в 80,0% случаев фор-

Рис. 4. Сравнительная характеристика выраженности АГ в зависимости от стадии ДЭ (%) у ЛПА и лиц ГС на 1991 г. (5 лет после облучения).



мировалась АГ 1-й степени; при ДЭ II стадии у каждого 2-го ликвидатора (52,2% случаев) регистрировалась АГ 2-й степени, в 6,5% случаев – АГ 3-й степени; при ДЭ III стадии зарегистрирован только один случай АГ 3-й степени, т.е. чем тяжелее стадия органического поражения головного мозга вследствие радиационного воздействия, тем выше был уровень АД в течение первых 5 лет после облучения.

В ГС при ДЭ I и II стадиях преобладала АГ 1-й степени (рис. 4), при 1-й степени нарастало число лиц с АГ 2-й степени – в 1,5 раза по сравнению с ДЭ I стадией. Случаев ДЭ III стадии за это время у них не зарегистрировано.

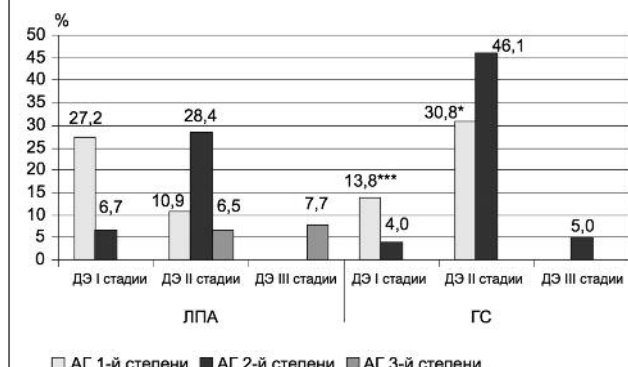
Сравнение формирования уровня АД при различных стадиях ДЭ в зависимости от радиационного анамнеза показало, что при ДЭ I стадии в обеих сравниваемых группах чаще по сравнению с ДЭ II стадией ($p < 0,001$) регистрировалась АГ 1-й степени, АГ 2-й степени регистрировалась реже: у ЛПА – в 4,2 раза; в ГС – в 3,6 раза. У ЛПА АГ возникала значительно чаще по сравнению с ГС при ДЭ I стадии и имела более тяжелое течение (в 3,3 раза) при ДЭ II стадии (АГ 2-й степени у 52,2% больных ДЭ). В единичном случае ДЭ III стадии, зарегистрированном только у ЛПА, уровень АД соответствовал АГ 3-й степени.

К 1996 г. у ЛПА формирование уровня АД при различных стадиях ДЭ (рис. 5) сохраняло прежнюю тенденцию: при ДЭ I стадии преобладала АГ 1-й степени, ДЭ II стадии – АГ 2-й степени, ДЭ III стадии – АГ 3-й степени. В ГС к 1996 г. степень АГ при различных стадиях ДЭ существенно не отличалась от таковой у облученных больных: при ДЭ I стадии чаще регистрировалась АГ 1-й степени, ДЭ II стадии – АГ 2-й степени, при ДЭ III стадии был зарегистрирован один больной АГ 2-й степени.

Таким образом, через 10 лет наблюдения повышенный уровень АД соответствовал стадии ДЭ в сравниваемых группах, вне зависимости от воздействия ионизирующего излучения. Только в группе ЛПА АГ возникала чаще, чем в ГС, как при ДЭ I стадии (в 2 раза; $p < 0,001$), так и при ДЭ II стадии (в 1,6 раза). Наличие ДЭ III стадии ассоциировалось у ЛПА с АГ 3-й степени у лиц ГС – с АГ 2-й степени.

Через 15 лет после облучения у ЛПА наблюдалась приоритетность развития АГ 2-й степени не только при ДЭ II стадии (у каждого 3-го ликвидатора), но и при ДЭ I стадии (12,3% случаев). Впервые были зарегистрированы единичные случаи АГ 3-й степени при ДЭ I стадии (1,4%), у ЛПА с ДЭ II стадии увеличилась

Рис. 5. Сравнительная характеристика выраженности АГ в зависимости от стадии ДЭ (%) у ЛПА и лиц ГС на 1996 г. (10 лет после облучения).



по сравнению с 1996 г. доля больных АД 2 и 3-й степени (на 22 и 10,3% соответственно), а у больных ДЭ III стадии значительно нарастало по сравнению с ДЭ II стадии число больных АГ 3-й степени (на 67,5%; $p < 0,001$).

У необлученных лиц к 2001 г. при ДЭ I и II стадиях число больных и структура их по степеням АГ не отличалась от таковых у ЛПА. АГ 3-й степени возникала в основном при ДЭ III стадии, но реже по сравнению с ДЭ у ЛПА на 29,2% ($p < 0,01$).

Через 20 лет после работ на ЧАЭС (рис. 6) у ЛПА ДЭ II стадии чаще ассоциировалась с АГ 2-й степени (71,6% случаев), ДЭ III стадии – с АГ 3-й степени (90,1% случаев), у единственного больного ДЭ I стадии уровень АД находился в пределах АГ 1-й степени.

У необлученных людей к 2006 г. АГ формировалась в зависимости от стадии ДЭ, как и у ЛПА: при ДЭ I стадии преобладала АГ 1-й степени – 12,9% случаев, что составило 83,9% от всех случаев АГ при данной выраженности поражения головного мозга. При ДЭ II стадии преобладала АГ 2-й степени (42,0% случаев или 86,6% от числа всех имеющих гипертензию этой стадии заболевания), при ДЭ III стадии – АГ 3-й степени (46,9 или 60,0% случаев от общего числа гипертензивных среди больных ДЭ III стадии).

Таким образом, к окончанию исследования у наблюдаемых нами больных степень повышения уровня АД соответствовала стадии сформировавшейся ДЭ и не зависела от факта радиационного воздействия. При этом чем тяжелее было органическое поражение вещества головного мозга, тем выше был уровень АД.

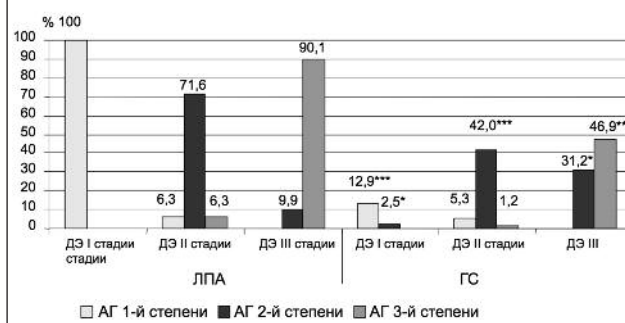
Обсуждение

В процессе наблюдения за ЛПА на ЧАЭС уже на 2-й год у 10,2% из них регистрировалась ДЭ и только у 6,1% АГ 1-й степени. При этом нужно отметить, что АГ возникала только у лиц с ДЭ. Нарастание числа больных ДЭ в группе ЛПА было быстрым и через 5 лет оно составило 1/3, через 10 – 84%, через 15 – 100%, т.е. у всех ЛПА через 15 лет после аварийных работ развивалась ДЭ различной выраженности. В то же время АГ спустя 5 лет обнаруживалась у 1/3 ЛПА с ДЭ. А когда ДЭ развивалась у всех ЛПА (через 15 лет), АГ регистрировалась только у половины из них. Таким образом, АГ возникала только у ЛПА с ДЭ и ни у одного человека до ее развития. Мы предположили, что такая последовательность развития событий (ДЭ АГ), возможно, связана с характером воздействия на орга-

низм ЛПА ионизирующего излучения и мощного стрессового фактора (нахождение в оперативной зоне). Ожидалось, что у лиц с «естественной» эволюцией заболевания АГ может возникнуть и без предварительного формирования ДЭ, так как по некоторым данным именно АГ ведет к церебральным нарушениям [2, 4]. Но наши ожидания не оправдались и не подтвердилось мнение об АГ как причинном факторе в формировании ДЭ [1]. В группе из общей популяции с такой же закономерностью, как и у ЛПА, сначала увеличивалось число лиц с ДЭ и только затем у них на фоне ее развивалась АГ. В отличие от ЛПА в ГС после 15 лет наблюдения ДЭ регистрировалась только в 60% случаев и у 1/3 из них АГ, в то время как у ЛПА спустя 15 лет ДЭ регистрировалась у всех, АГ – у половины больных ДЭ. И даже к 20-летнему сроку наблюдения в ГС ДЭ отмечена в 84% случаев, а АГ – в 34,3%. Таким образом, по нашим данным, АГ развивалась только у больных ДЭ и не регистрировалась у остальных лиц. Но формирование ДЭ у ЛПА происходило раньше, чем в ГС, на 10 лет: у ЛПА с ДЭ в 84% случаев – через 10 лет, в ГС – ДЭ в 84% случаев – через 20 лет. АГ у ЛПА через 20 лет регистрировалась в 87% случаев, в ГС – на 29% меньше. По-видимому, ионизирующее излучение вызывает значительные изменения в центральной нервной системе (ЦНС) и более быстрое их развитие. Возможно, с этим связано и более частое формирование у них АГ как компенсаторного механизма.

Становление повышенного АД оказалось связанным с наличием ДЭ, а степень его повышения напрямую зависела от стадии ДЭ, т.е. от степени церебральных и сосудистых изменений в головном мозге [16]. По современным представлениям, ведущую роль в формировании ДЭ играют стрессовые влияния, которые обуславливают возникновение воспалительного процесса в эндотелии сосудов с последующей трансформацией его в дистрофически деструктивные изменения стенок сосудов с активацией сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и развитию гиперкоагуляции. Все это ведет в той или иной мере к нарушению перфузии головного мозга. В ответ срабатывает компенсаторный механизм, увеличивающий приток крови и кислорода к последнему [4]. И повышение АД происходит не за счет нарушения регулирующей функции сосудодвигательного центра, как предполагали ранее, а наоборот, за счет четкого его реагирования на запрос органа (головного мозга), оказавшегося в состоянии недостаточной перфузии и гипоксии. Увеличить кровоснабжение головного мозга можно только за счет повышения системного АД [17] при повышении активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, перераспределении кровотока в магистральных артериях [18], включении ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с увеличением объема циркулирующей крови. Повышение АД является не причиной возникновения ДЭ, а следствием, т.е. синдромом, отражающим мобилизацию компенсаторных механизмов с целью устранения или уменьшения гипоксии головного мозга. В общих чертах механизм становления ДЭ с последующим повышением АД одинаков у ЛПА и лиц, не участвовавших в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. Отличие имеется лишь в темпах развития и прогрессирования процесса морфофункциональных нарушений в сосудах и веществе головного мозга. В обычной жизни происходит постепен-

Рис. 6. Сравнительная характеристика выраженности АГ в зависимости от стадии ДЭ (%) у ЛПА и лиц ГС на 2006 г. (20 лет после облучения).



ное (инволюционное) накопление и суммация изменений в сосудах под влиянием череды стрессов, интоксикаций, обычно сопровождающих жизнь человека. По-видимому, в этом случае изменения в ЦНС не столь выражены и не у всех развивается ДЭ, а тем более АГ. Возможно, это связано с небольшой гипоксией ЦНС или адаптацией к ней при более длительном и постепенном развитии ДЭ. Это подтверждается и ухудшением состояния больных АГ при быстром снижении АД до целевых цифр [19].

Вышеизложенное позволяет утверждать, что повышение АД при ДЭ возникает как компенсаторная реакция, направленная на улучшение перфузии головного мозга. В этом случае АГ является не самостоятельным заболеванием, а синдромом, в свою очередь, возможно, отрицательно влияющим на функции сердечно-сосудистой системы, которая и участвует в формировании повышенного АД. При характеристике ДЭ мы предлагаем рассматривать АГ как синдром, указывающий на более тяжелое течение заболевания и направленный на улучшение перфузии и поддержания метаболического гомеостаза в головном мозге. Конечно, можно возразить этому, сославшись на возможность возникновения АГ у детей до 16 лет. Однако при углубленном исследовании у них зарегистрирована перинатальная патология ЦНС в виде микроорганических изменений, обусловленных гипоксией, микрокровоизлияниями, что является одной из частых причин нейровегетативных нарушений с формированием АГ в детском и подростковом возрасте [20]. Ложное представление об АГ как причине поражения сосудов головного мозга с формированием их структурной и функциональной недостаточности, по-видимому, сложилось за счет того, что наблюдение и исследование этих больных проводилось в период стабильного существования у них ДЭ и АГ [21]. Существует представление о «гипертензионной болезни» и поражении ею органов-мишеней, в число которых входит и ЦНС. Поэтому, естественно, АГ считается причиной, фактором риска ДЭ, обуславливающим ее возникновение и прогрессирование. Наши исследования показали, что в ретроспективе сначала нарушается кровообращение и подвергается изменению вещество головного мозга (лейкоареоз, лакунарный инфаркт) и только затем у части больных с клиникой ДЭ повышается АД для улучшения кровоснабжения и уменьшения гипоксии в ЦНС. Последовательность этого процесса одинакова как у лиц, подвергшихся комбинированному воздействию ионизирующей радиации и стресса, так и у

лиц с естественным инволюционным процессом в сосудах и веществе головного мозга. Различие заключается лишь в темпах прогрессирования процесса: при воздействии «ионизирующего излучения плюс стресс» патологический процесс ускоряется по сравнению с таковым в общей популяции на 7–10 лет и имеет более выраженную клиническую картину ДЭ и более высокое АД.

Таким образом, можно согласиться с мнением [17], что АГ во всех случаях ДЭ можно рассматривать как симптоматическую, как синдром, который призван улучшить перфузию органа с нарушенной функцией за счет перераспределения кровотока и системного повышения АД.

Литература

1. Ганнушкина И.В., Лебедева Н.В. Гипертоническая энцефалопатия. М.: Медицина, 1987.
2. Гогин Е.Е., Шмырев В.И. Цереброваскулярные осложнения гипертонической болезни: дисциркуляторная энцефалопатия, инсульты. Тер. арх. 1997; 4: 5–10.
3. Маколкин В.И. Церебральные осложнения гипертонической болезни в практике терапевта. Лечащий врач. 2009; 2: 17–21.
4. Ощепкова Е.В. Гипертоническая энцефалопатия: проблема терапевта (кардиолога) или невролога? Тер. арх. 2009; 81 (1): 79–84.
5. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 1997.
6. Суслина З.А. Очерки ангионеврологии. М.: Атмосфера, 2005.
7. Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шахпаронова Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
8. Мироненко Т.В., Торба К.В., Пицул Н.Л. и др. Клинические особенности мозговых инсультов у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. INJ 2007; 2 (12): 39–47.
9. Москалев Ю.А. Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений. М.: Медицина, 1991.
10. Крижановський Л.О., Чупріков А.П., Горбань Е.М. Клініко-психологічна характеристика у потерпілих від Чорнобильської катастрофи. Укр. рад. Іол. журн. 1997; 1: 69–78.
11. Гуськова А.К., Шакирова И.Н. Реакция нервной системы на повреждающее ионизирующее излучение. Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 1989; 89: 138–41.
12. Гусев Е.И., Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Прогностические критерии течения хронической церебральной недостаточности. Фарматека. 2007; 20: 71–5.
13. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (третий пересмотр). Кардиоваск. тер. и профилактикт. 2008; 7 (6). Прил. 2: 32.
14. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного мозга. Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова 1985; 9: 1281–8.
15. Яхно Н.Н., Дамулин И.В. Дисциркуляторная (сосудистая) энцефалопатия. Рос. мед. журн. 1999; 5: 3–7.
16. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Глушков К.С. и др. Хронические цереброваскулярные расстройства у больных артериальной гипертензией. Фарматека. 2007; 20: 20–4.
17. Титов В.Н. Основы патогенетической классификации форм артериальной гипертензии. Рос. кардиол. журн. 2009; 2 (76): 79–95.
18. Ефремушкин Г.Г., Филиппова Т.В., Денисова Е.А. Гемодинамика в магистральных артериях больных артериальной гипертензией пожилого и старческого возраста. Кардиоваск. тер. и профилактикт. 2010; 2: 74–9.
19. Румянцева С.А., Свищева С.П., Кузнецов О.Р. и др. Проблемы профилактики ишемии мозга у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Взгляд невролога. Нервные болезни. 2009; 2: 3–6.
20. Коровина Н.А., Творогова Т.М., Кузнецова О.А. Первичная артериальная гипертензия в практике педиатра. Рус. мед. журн. 2007; 15 (1): 2–8.
21. Мордовин В.Ф., Семке Г.В., Колодина М.В. Ранние стадии формирования гипертензивной энцефалопатии и современные возможности церебропротективной терапии. Кардиоваск. тер. и профилактикт. 2008; 7 (1): 87–91.

Клиническая фармакология современных антиагрегантов

В.В.Косарев, С.А.Бабанов

ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ

Резюме. В статье описана клиническая фармакология основных классов современных антиагрегантов, применяемых в клинической практике врача кардиолога, терапевта, врача общей практики в терапии ишемической болезни сердца. Приведены данные ведущих рандомизированных контролируемых исследований, посвященных изучению эффективности препарата клопидогрель (Агрегаль). Приведены основные клинико-фармакологические характеристики препарата Агрегаль.

Ключевые слова: клиническая фармакология, клопидогрель, Агрегаль, рандомизированные контролируемые клинические исследования.

Clinical pharmacology of current antiaggregants

V.V.Kosarev, S.A.Babanov

Samara State Medical University, Ministry of Health and Social Development of Russia

Summary. The paper describes the clinical pharmacology of the main classes of current antiaggregants used in the clinical practice of a cardiologist, a therapist, and a general practitioner in the therapy of coronary heart disease. It gives the data of the leading randomized controlled trials of the efficacy of clopidogrel (agregal) and the main clinical pharmacological characteristics of agregal.

Key words: clinical pharmacology, Clopidogrel, Agregal, randomized controlled clinical trials.

Сведения об авторах

Косарев Владислав Васильевич – засл. деятель науки РФ, д-р мед. наук, проф., зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ

Бабанов Сергей Анатольевич – д-р мед. наук, проф. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ. E-mail: s.a.babanov@mail.ru

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) (от лат. *morbus ischaemicus cordis*) – патологическое состояние, характеризующее абсолютным или относительным нарушением кровоснабжения миокарда вследствие поражения коронарных артерий сердца. В 1909 г. на I Съезде российских терапевтов было дано классическое описание клинической картины инфаркта миокарда (ИМ) в докладе выдающихся русских терапевтов В.П.Образцова и Н.Д.Стражеско «К симптоматологии и диагностике тромбоза коронарных артерий». В нем впервые в медицинской практике представлено прижизненное классическое описание клинических проявлений коронаротромбоза, что открыло новую страницу в учении об ИМ и ИБС. С начала XXI в. тромботические осложнения атеросклероза (ИБС, ИМ, инсульт) являются ведущими среди заболеваний, характеризующих фенотип современного больного наряду с сахарным диабетом и хронической обструктивной болезнью легких. ИБС часто развивается у трудоспособных, творчески активных лиц, существенно ограничивая их социальную и трудовую активность, усугубляя социально-экономические проблемы в обществе [1–4].

Основу фармакотерапии ИБС составляют антиангинальные препараты, (нитраты, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция), холестеринснижающие

препараты, антиагреганты. Прогрессирование ИБС связано с появлением новых атероматозных бляшек, изъязвлением, разрывом и кровоизлиянием в уже сформированные бляшки, углублением расстройства свертывающей системы крови с образованием тромбов. При повреждении эндотелия сосудов различной этиологии происходит формирование тромба и вследствие этого – критическое сужение просвета сосудов или его полное закрытие (частичная или полная окклюзия). Обострение заболевания, возникновение ишемического приступа, как правило, провоцируется физической нагрузкой и психоэмоциональным стрессом, которые вызывают активизацию симпатикоадреналовой системы, увеличение нагрузки на сердце и повышение гистотоксического эффекта катехоламинов. Известно, что тромбоциты первыми реагируют на разрыв атеросклеротической бляшки, запускают коагуляционный каскад и составляют основу формирования артериального тромба. Таким образом, тесная взаимосвязь процессов атерогенеза и тромбообразования делает патогенетически оправданным проведение долговременной антитромботической терапии при ИБС.

Назначение антиагрегантов при отсутствии противопоказаний является обязательным звеном терапии пациентов с разными клиническими проявлениями

*Образцов Василий Парменович (1849–1920 гг.) – выдающийся русский терапевт с 1893-го – профессор кафедры частной патологии и терапии, с 1904 по 1918 гг. – заведующий кафедрой факультетской терапевтической клиники Киевского Императорского университета св. Владимира.

Таблица 1. Этапы тромбоцитарно-сосудистой коагуляции

Этапы	Процессы
Адгезия	Тромбоциты прилипают к обнаженному вследствие повреждения эндотелия субэндотелиальному слою артерий. Процесс адгезии осуществляется благодаря наличию специфических гликопротеидных комплексов – рецепторов GP Ib- в тромбоцитарной мембране
Активация тромбоцитов и высвобождение биологически активных веществ	Секреция тромбоцитами и сосудистой стенкой активных веществ – индукторов агрегации тромбоцитов АДФ, серотонина, фактора тромбоцитов, тромбоцитарного фактора роста
Агрегация	Построение тромбоцитарного агрегата, представляющего собой множество активированных тромбоцитов, соединенных между собой молекулами фибриногена и фиксированных к месту повреждения эндотелия посредством фактора Виллебранда
Примечание. АДФ – аденозиндифосфат.	

Таблица 2. Классификация антиагрегантов

Классы антиагрегантов	Препараты
Ингибиторы метаболизма арахидоновой кислоты	Неселективные ингибиторы ЦОГ АСК, индобуфен, трифлузал. Блокаторы тромбоксана – пикотамид, ридогрел
Препараты, увеличивающие содержание цАМФ в тромбоцитах	Ингибиторы ФДЭ тромбоцитов – дипиридамола, трифлузал. Стимуляторы аденилатциклазы – илопрост
Блокаторы АДФ-рецепторов	Тиенопиридины – тиклопидин, клопидогрель (Агрегаль)
Антагонисты IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов	Абциксимаб, эптифибатид, тирофибан, ламифибан, фрамон
Примечание. АСК – ацетилсалициловая кислота; ФДЭ – фосфодиэстераза; цАМФ – циклический аденозинмонофосфат; ЦОГ – циклооксигеназа.	

атеротромбоза и прежде всего при ИБС и атеросклеротическом стенозе коронарных артерий. Антиагреганты препятствуют агрегации тромбоцитов и эритроцитов, уменьшают их способность к склеиванию и прилипанию к эндотелию сосудов. Антиагреганты облегчают деформирование эритроцитов при прохождении через капилляры, улучшают текучесть крови 9 (табл. 1, 2).

В настоящее время выделяют две группы антитромбоцитарных препаратов, применяемых в терапии ИБС.

Первая группа антитромбоцитарных препаратов, применение которых не рекомендуется в практической кардиологии вследствие отсутствия доказательной основы преимуществ перед АСК, неэффективности и потенциальной опасности, включает сульфинпиразон, дипиридамола, простаглицин, блокаторы синтетазы тромбоксана А₂, антагонисты рецепторов тромбоксана А₂, ингибиторы IIIa/IIb рецепторов тромбоцитов для приема внутрь. Так, в настоящее время не получено доказательств пользы от назначения дипиридамола, как в виде монотерапии, так и в комбинации с АСК или тиенопиридинами у больных ИБС. Считается, что он характеризуется относительно низкой антитромбоцитарной активностью и риском развития синдрома «обкрадывания» с возможным ухудшением клинической симптоматики стенокардии.

Вторая группа составляет основу современной антитромбоцитарной терапии: непрямые антикоагулянты (варфарин, синкумар), ингибиторы ЦОГ, АСК, блокаторы рецепторов АДФ (клопидогрель/Агрегаль, тиклопидин/тиклин) и блокаторы гликопротеиновых рецепторов IIIa/IIb для внутривенного применения (абциксимаб, эптифибатид, тирофибан) [3]. Применение не прямых антикоагулянтов (варфарин, синкумар) оправдано у пациентов высокого риска сосудистых осложнений (с перенесенным крупноочаговым ИМ передней локализации, при наличии сердечной недостаточности, признаков внутрисердечного тромбоза, эпизодов тромбоэмболических осложнений в анамнезе, мерцательной аритмии, тромбоза глубоких вен голени).

АСК – наиболее старый и известный антиагрегант, является нестероидным противовоспалительным

средством (группа производных салициловой кислоты), синтезирована более 110 лет назад немецким химиком F.Hoffman (1897 г.), который сообщил об удачном синтезе стабильной формы АСК, пригодной для применения в лекарственных целях [1].

АСК оказывает анальгезирующее, жаропонижающее, противовоспалительное и антиагрегационное действие. Ингибирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2 и необратимо тормозит циклооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты, блокирует синтез простагландинов (ПГА₂, ПГД₂, ПГФ_{2α}, ПГЕ₁, ПГЕ₂ и др.) и тромбоксана. Уменьшает гиперемия, экссудацию, проницаемость капилляров, активность гиалуронидазы, ограничивает энергетическое обеспечение воспалительного процесса путем угнетения продукции аденозинтрифосфата.

С 1980-х годов АСК активно применяется в клинической практике при лечении острого коронарного синдрома (ОКС) с целью предупреждения развития ИМ. Проведено несколько значительных исследований (VA, RISC, ISIS-2), которые убедительно продемонстрировали способность АСК снижать риск развития ОИМ и острой коронарной смерти на 41–70% [4].

По данным метаанализа 287 исследований с участием более 200 тыс. пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, проведенного группой экспертов Antithrombotic Trialists Collaboration, 2002 г. [5, 6], длительный прием АСК (75–325 мг/сут) снижает суммарную частоту ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти на 23%.

Однако в ряде независимых исследований, посвященных терапии ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ (ESSENCE, PISM PLUS), было установлено, что ближайший прогноз зависит от предшествующего приема АСК до развития обострения ИБС. Так, в исследовании PRISM PLUS при применении АСК при ОКС частота развития ИМ, рефрактерной стенокардии и внезапной смерти к 7-му дню наблюдения составила 12,1% среди больных, не принимавших ранее АСК, и 23,5% – среди принимавших АСК до развития обострения. Этот факт получил образное название «аспириновый парадокс», что послужило поводом для D.Bhatt и E.Topol (2003 г.) отнести АСК к «субоптимальным антитромбоцитарным средствам» [7].

Нельзя также забывать и тот факт, что, по мнению различных авторов, количество резистентных к АСК лиц колеблется от 5 до 40%, при этом их число наиболее велико среди больных с обострениями ИБС, развившимися на фоне ее постоянного применения. Имеются основания полагать, что количество резистентных к АСК больных возрастает по мере увеличения длительности ее применения [8, 9].

Кроме того, одной из проблем, связанной с длительным применением АСК, является поражение желудочно-кишечного тракта, особенно желудка. АСК подавляет активность фермента ЦОГ, защищающего слизистую желудка путем синтеза простагландина PgE_2 , что приводит к таким побочным эффектам, как формирование язв слизистой оболочки желудка и кровотечению.

Достаточно длительное время единственным и практически 100% решением этой проблемы многие клиницисты считали применение кишечнорастворимых форм АСК. Однако, согласно результатам последних исследований, отмечено образование эрозий и язв желудка даже при применении препаратов АСК, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, которые рубцевались в 90% наблюдений при применении циметидина и антацидов только после отмены этих форм АСК.

Кроме того, выражены противопоказания для приема АСК – тяжелая аллергия в виде приступов бронхоспазма (в том числе бронхиальная астма в сочетании с полипозной риносинусопатией и непереносимостью препарата – «аспириновая астма»); гемофилия и тромбоцитопения [10].

Блокаторы P_2 / Y_1 рецепторов тромбоцитов. Среди антиагрегантных препаратов большое внимание уделяется ингибиторам рецепторов гликопротеинов P_2 / Y_1 , поскольку они являются конечным звеном в механизме агрегации тромбоцитов вне зависимости от ее механизма (тромбоксан A_2 , АДФ и др.). Целый ряд перспективных соединений (цефрафибан, орбофибан, сиброфибан, ксенилофибан и др.) находятся в разных стадиях клинического изучения. Некоторые из них рассчитаны на пероральное использование.

К группе **блокаторов ФДЭ и потенциаторов аденозина** относится дипиридамола (курантил). Препарат расширяет коронарные сосуды (преимущественно артериолы) и вызывает значительное увеличение объемной скорости кровотока. Повышает содержание кислорода в венозной крови коронарного синуса и его поглощение миокардом. Способствует развитию коллатерального коронарного кровообращения, уменьшению общего периферического сосудистого сопротивления, улучшает микроциркуляцию, оказывает ангиопротекторное действие.

Наиболее рекомендуемой в настоящее время базовой группой антиагрегантов, применяемых при ИБС, являются **антагонисты рецепторов АДФ**. В основном

используют антиагрегантные препараты данной группы тиклопидин и клопидогрель, которые тормозят вызываемую АДФ агрегацию тромбоцитов. Тиклопидин впервые появился в 1978 г. Рекомендуемая его доза составляет 250 мг 2 раза в день во время еды.

При этом широкому применению тиклопидина в клинической практике препятствуют побочные проявления: со стороны желудочно-кишечного тракта (понос, боль в животе, тошнота и рвота), аллергические реакции, нейтропения (около 2,5% больных), агранулоцитоз (0,8% больных), панцитопения, нарушение функции печени, крапивница, эритематозная сыпь, повышение содержания липопротеидов низкой и очень низкой плотности. При назначении тик-

Произведено по стандартам GMP

АГРЕГАЛЬ
■ Клопидогрель 75 мг, таблетки №14, №28

АГРЕГАЛЬ
■ клопидогрель
■ 75 таблеток,
покрытых пленочной оболочкой
75 МГ

Доступен большинству пациентов

ЧК
чрезкожная
коронаропластика

ИМ
инфаркт
миокарда

ОКС
острый
коронарный
синдром

ИИ
ишемический
инсульт

ЗПА
заболевания
периферических
артерий

ДВИЖЕНИЕ ЖИЗНИ БЕЗ ПРЕГРАД

Per. Уд. № ЛСР-001516/08-140308
Маркетинг и дистрибуция: ООО «ШТАДА-Маркетинг»
Производитель ЗАО «Фармацевтическое предприятие «Оболонское»

STADA
www.stada.ru

лопидина рекомендуют производить анализ крови с определением содержания нейтрофилов и тромбоцитов каждые 2 нед в первые 3 мес лечения. Нейтропения обычно исчезает через 1–3 нед после отмены препарата, при тромбоцитопенической пурпуре требуется немедленное обменное переливание плазмы крови. Препарат отменяют за 10–14 дней до плановой хирургической операции.

Клопидогрель (Агрегаль) – наиболее известный представитель группы тиенопиридинов, механизм антиагрегантного действия которых связан с необратимым ингибированием P2Y₁₂-рецепторов к АДФ, расположенных на мембране тромбоцитов. Агрегаль, как и представители данной группы тиклопидин и прасугрель, относится к пролекарствам. Образование метаболитов, обладающих антитромбоцитарной активностью, происходит в печени. Агрегаль в отличие от тиклопидина при назначении в нагрузочной дозе 300–600 мг способен быстро достигать терапевтической концентрации и, следовательно, обеспечивать быстрое ингибирование функции тромбоцитов. Клопидогрель выгодно отличается от тиклопидина и меньшей частотой возникновения побочных эффектов, наиболее значимы из которых кровотечения, нейтропения и тромбоцитопения [11]. Существует также препарат Прасугрель – новый представитель данной группы, однако он пока мало изучен [12].

С конца 90-х годов XX в. США и Европе клопидогрель назначают для снижения риска атеросклеротических осложнений (ИМ, инсульт, смерть по причине сосудистого заболевания) у больных атеросклерозом, которые недавно перенесли инсульт, ИМ или которые страдают диагностированным заболеванием периферических артерий. При этом главным недостатком оригинального клопидогреля остается высокая стоимость, поэтому появление его генериков может только приветствоваться при условии их биоэквивалентности оригинальному препарату. Одним из интересных генериков клопидогреля является препарат Агрегаль (ЗАО «Фармацевтическое предприятие «Оболенское», Россия), обладающий ярким запоминающимся названием и оптимальным соотношением «стоимость–эффективность». Также нельзя забывать и о том, что это отечественный препарат динамично развивающегося производителя.

Агрегаль является антиагрегантным средством, специфическим и активным ингибитором агрегации тромбоцитов и оказывает коронародилатирующее действие. Избирательно уменьшает связывание АДФ с рецепторами на тромбоцитах и активацию рецепторов GP IIb/IIIa под действием АДФ, ослабляя агрегацию тромбоцитов. Агрегаль уменьшает агрегацию тромбоцитов, вызванную другими агонистами, предотвращая их активацию освобожденным АДФ, не влияет на активность ФДЭ. Необратимо связывается с АДФ-рецепторами тромбоцитов, которые остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ на протяжении жизненного цикла (около 7 дней). Торможение агрегации тромбоцитов наблюдается через 2 ч после приема (40% ингибирование) начальной дозы 400 мг. Максимальный эффект (60% подавление агрегации) развивается через 4–7 дней постоянного приема в дозе 50–100 мг/сут. Антиагрегантный эффект Агрегала сохраняется весь период жизни тромбоцитов (7–10 дней). При наличии атеросклеротического по-

ражения сосуда препятствует развитию атеротромбоза независимо от локализации сосудистого процесса (цереброваскулярные, кардиоваскулярные или периферические поражения). Абсорбция и биодоступность Агрегала высокие, концентрация в плазме низкая и через 2 ч после приема не достигает предела измерения (0,025 мкг/л). Связь с белками плазмы – 94–98%. Метаболизируется Агрегаль в печени. Основной метаболит – неактивное производное карбоксиловой кислоты, ТС_{max} которого после повторных пероральных доз 75 мг достигается через 1 ч (С_{max} – около 3 мкг/л). Выводится Агрегаль почками 50%, через кишечник – 46% (в течение 120 ч после введения).

Клопидогрель был одобрен к широкому применению благодаря результатам исследования CAPRIE (клопидогрель по сравнению с АСК у пациентов с повышенным риском ишемических событий) [13]. Это было крупное международное рандомизированное двойное слепое исследование в параллельных группах по сравнению клопидогреля (прием дозы 1 раз в день) с АСК (325 мг 1 раз в день). Всего были рандомизированы 19 185 пациентов, а период наблюдения составил от 1 до 3 лет (в среднем 1,91 года). Результаты данного исследования показали, что частота развития одного или более событий из составной конечной точки (ИМ, инсульт или смерть по причине сосудистого заболевания) в группе АСК составляет 5,83% в год, а в группе клопидогреля – только 5,32% в год. Эта разница была статистически достоверной: $p < 0,05$ ($p = 0,043$) и снижение относительного риска при использовании клопидогреля составило 8,7% [13]. Опираясь на данные исследований CAPRIE, в 1997 г. FDA одобрило применение клопидогреля в США (в отличие от АСК и тиклопидина) в качестве средства вторичной профилактики у пациентов с атеросклеротическими заболеваниями.

Также доказана возможность совместного применения двух антиагрегантов разного механизма действия (клопидогреля и АСК), доказанная в исследовании **CURE** (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events), в которое были включены 12 562 больных ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ; длительность наблюдения составила от 3 до 12 мес (в среднем 9 мес) [14]. Все больные были рандомизированы в группу монотерапии АСК (75–325 мг/сут; 6303 человека) или в группу терапии АСК в комбинации с клопидогрелем (в 1-е сутки нагрузочная доза 300 мг, в дальнейшем – 75 мг/сут; 6259 больных). Нагрузочная доза клопидогреля (300 мг) позволила ускорить действие препарата: различия в сравниваемых группах начали проявляться уже через 2 ч. Через 12 мес количество главных конечных точек (смерть от сердечных причин, ИМ и инсульт) в группе больных, получавших комбинацию клопидогреля и АСК, оказалось на 20% меньше, чем в группе АСК (9,3 и 11,4% в группах соответственно). Уже к окончанию 1-х суток лечения количество сердечно-сосудистых смертей, ИМ, инсультов и эпизодов рефрактерной ишемии в группе клопидогреля было на 34% меньше, чем в группе плацебо (1,4 и 2,1% соответственно, $p < 0,003$).

Исследование **COMMIT** стало крупнейшим из проведенных в последние годы клинических исследований в области фармакотерапии у больных ИМ. Его целью была оценка эффективности терапии клопи-

догрем и метопрололом [11]. В исследование были включены 45 852 пациента, поступивших в 1250 госпиталей Китая с клинической картиной острого ИМ и подъемом сегмента *ST*/блокадой левой ножки пучка Гиса (93%) или депрессией сегмента *ST* (7%) на ЭКГ. В группу приема АСК был рандомизирован 22 891 больной, АСК и клопидогреля – 22 961. Клопидогрель не назначали в нагрузочной дозе, все пациенты получали препарат по 75 мг/сут до дня выписки и не более 4 нед. Назначение комбинированной терапии приводило к достоверному снижению риска смерти, ИМ и инсульта на 9%, общей смертности на 7% в сравнении с АСК.

В 2005 г. выпущены рекомендации Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца по чрескожным коронарным инвазивным вмешательствам [15] (затем без существенных изменений они вошли в Дополнение к указанным рекомендациям 2007 г.) [16], а также рекомендаций Европейского кардиологического общества [17]. В соответствии с этими рекомендациями клопидогрель в нагрузочной дозе 300 мг должен быть принят за 24 ч до ангиопластики. После инвазивной процедуры следует продолжать прием клопидогреля и АСК в течение месяца (если был имплантирован металлический стент) или в течение 12 мес (в случае имплантации стента с лекарственным покрытием). Вместе с тем ряд аспектов применения клопидогреля при инвазивных вмешательствах требуют дальнейшего изучения. Так, до настоящего времени окончательно не определено, какой должна быть эффективная нагрузочная доза клопидогреля перед экстренной и плановой реваскуляризацией у лиц, ранее не получавших этот препарат.

Всероссийское научное общество кардиологов в 2007 г. рекомендовало использовать комбинацию АСК и клопидогреля всем пациентам с ОКС с подъемом сегмента *ST* на ЭКГ независимо от проведения реперфузионной терапии (за исключением случаев, когда необходима срочная операция аортокоронарного шунтирования) [12]. Годовые результаты исследования CREDO подтвердили преимущества комбинированной антитромбоцитарной терапии: частота смерти, ИМ, инсульта достоверно снизилась на 27% [18].

Исследование **CLARITY** (ClopIdogrel as Adjunctive Reperfusion TherapY) открыло новые возможности применения клопидогреля. Известно, что проводимый согласно стандартам лечения острого ИМ с подъемом сегмента *ST* тромболизис оказывается успешным немногим более чем у половины больных, причем у части больных даже после успешного тромболизиса развивается реокклюзия инфаркт-связанной коронарной артерии. Полагают, что это может быть связано с повышением активности тромбоцитов под действием тромболитиков. В исследовании CLARITY были включены больные ($n=3491$), доставленные в стационар в течение 12 ч от появления симптомов со стойким подъемом сегмента *ST*. 50% больных в дополнение к АСК и тромболизису назначали клопидогрель (нагрузочная доза 300 мг, затем – 75 мг/сут), 50% – плацебо. Через несколько дней всем больным проводили коронарную ангиографию. Первичная комбинированная конечная точка включала в себя зарегистрированную при коронарографии окклюзию инфаркт-связанной артерии, смерть, рецидив ИМ. Частота достиже-

ния первичной конечной точки в группе плацебо составила 21,7%, в группе клопидогреля – 15%, т.е. в группе клопидогреля события, составляющие конечную точку, развивались на 36% реже ($p<0,001$). На 30-й день в группе клопидогреля такие неблагоприятные события, как сердечно-сосудистая смерть, повторный ИМ и повторная ишемия, потребовавшая реваскуляризации, развивались на 20% реже, чем в группе плацебо. Больные, получавшие клопидогрель, значительно реже подвергались экстренной коронарографии в первые 2 сут (15,4% против 18,6%, $p=0,01$) и неотложной реваскуляризации (19,5% против 23,3%, $p=0,005$). Частота крупных кровотечений и геморрагических инсультов в обеих группах достоверно не различалась [19].

В соответствии с международными рекомендациями после имплантации металлического (непокрытого) стента при ИБС следует продолжать прием клопидогреля в дозе 75 мг/сут в сочетании с АСК в течение месяца (желательно – в течение 12 мес) после процедуры. Если пациенту был имплантирован стент с лекарственным покрытием, то клопидогрель в дозе 75 мг/сут (вместе с АСК) следует принимать в течение 12 мес [15, 20, 22]. Однако вопрос об оптимальной поддерживающей дозе клопидогреля после реваскуляризации также остается открытым. По данным ряда краткосрочных исследований, прием препарата в дозе 150 мг/сут обеспечивает лучший антиагрегантный эффект по сравнению с его стандартной поддерживающей дозировкой 75 мг/сут (в том числе у пациентов с доказанной резистентностью к препарату) [16, 17], а также предотвращает тромбозы стента и развитие сердечно-сосудистых событий [22].

Противопоказаниями к назначению Агрегала являются гиперчувствительность; тяжелая печеночная недостаточность; геморрагический синдром, острое кровотечение (в том числе внутричерепное кровоизлияние) и заболевания, предрасполагающие к его развитию (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, неспецифический язвенный колит, туберкулез, опухоли легких, гиперфибринолиз); беременность, период лактации, неонатальный период, возраст моложе 18 лет, непереносимость галактозы, лактозная недостаточность или мальабсорбция глюкозы-галактозы.

Побочными эффектами со стороны центральной нервной системы при применении Агрегала (клопидогреля) являются головная боль, головокружение, парестезия, крайне редко спутанность сознания, галлюцинации, нарушение вкусовых ощущений, со стороны желудочно-кишечного тракта диспепсия, боль в животе, диарея, редко гастрит, метеоризм, запор, рвота, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, колит, панкреатит, со стороны системы крови лейкопения, уменьшение количества нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов, увеличение времени кровотечения и снижение количества тромбоцитов, редко тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, тяжелая тромбоцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз, анемия и апластическая анемия/панцитопения. Перед оперативным вмешательством прием Агрегала следует прекратить за 5–7 дней. В случае необходимости эффект Агрегала может быть устранен переливанием тромбоцитной массы [23, 24].

Взаимодействие Агрегала с другими лекарственными препаратами. Совместное применение Агрегала с варфарином не рекомендуется, поскольку такая комбинация может усиливать интенсивность кровотечения. Агрегаль потенцирует действие АСК на агрегацию тромбоцитов, индуцированную коллагеном. Одновременное применение Агрегала и гепарина не требует коррекции дозы последнего и не влияет на антиагрегантное действие Агрегала.

Несомненно, одним из ведущих направлений в фармакотерапии ИБС и профилактики развития ИМ являются рациональное назначение дезагрегантов и прежде всего Агрегала (отечественный генерик клопидогреля – ЗАО «Фармацевтическое предприятие «Оболенское», Россия). Важное значение имеет увеличение числа пациентов с атеротромбозом, получающих с профилактической целью современные антитромбоцитарные препараты (Агрегаль), что улучшит прогноз при данной патологии, для чего необходимо более широкое информирование врачей и пациентов о современных антиагрегантах и их клинико-экономической эффективности с позиций доказательной медицины и фармакоэкономического анализа.

Литература

1. Крюков Н.Н., Качковский М.А. Справочник терапевта. Ростов-на-Дону: Феникс, 2011.
2. Шукин Ю.В., Рябов А.Е. Хроническая ишемическая болезнь сердца в пожилом и старческом возрасте. Пособие для врачей. Самара: Волга-Бизнес, 2008.
3. Косарев В.В., Бабанов С.А., Вербовой А.Ф. Справочник клинического фармаколога. Ростов-на-Дону: Феникс, 2011.
4. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции Кардиоваск. тер. и профилактика. 2005; 4 (1): 4–9.
5. Остроумова О.Д. Возможности применения кардиомагнила у пациентов с сахарным диабетом. РМЖ. 2004; 12 (5): 350.
6. Панченко Е.П. Антитромботическая терапия острых коронарных синдромов без подъема сегмента ST. Cons. Med. 2001; 3 (10): 472.
7. Bhatt DL, Topol EJ. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. Nature Reviews 2003; 2: 15.
8. Косарев В.В., Бабанов С.А. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях. Самара: Офорт, 2010.
9. Ушкалова Е.А. Аспиринорезистентность: механизмы развития, методы определения и клиническое значение. Фарматека. 2006; 13: 35–41.
10. Симерзин В.В., Поляков В.П., Крюков Н.Н. и др. Гериатрическая клиническая кардиология и фармакотерапия. Самара: Офорт, 2002.
11. COMMIT collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005; 366: 1607–21.
12. Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Российские рекомендации. М., 2007.
13. CAPRIE steering committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996; 348: 1329–39.
14. Effect of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST elevation. The CURE trial investigators N Engl J Med 2001; 345: 494–502.
15. Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005; 26: 804–47. Available at: www.escardio.org.
16. von Beckerath N, Kastrati A, Wiecek A et al. A double-blind, randomized study on platelet aggregation in patients treated with a daily dose of 150 or 75 mg of clopidogrel for 30 days. Eur Heart J 2007; 28 (15): 1814–9.
17. Aleil B, Jacquemin L, De Poli F et al. Clopidogrel 150 mg/day to overcome low responsiveness in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: results from the VASP-02 (Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein-02) randomized study. JACC Cardiovasc Interv 2008; 1 (6): 631–8.
18. Steinhilber SR, Berger PB et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 2411–20.
19. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N Engl J Med 2005; 352: 1179–89.
20. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). Circulation 2006; 113 (7): e166–286.
21. King SB 3rd, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr et al. 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2008; 51 (2): 172–209.
22. Tavassoli N, Voisin S, Carrie D et al. High maintenance dosage of clopidogrel is associated with a reduced risk of stent thrombosis in clopidogrel-resistant patients. Am J Cardiovasc Drugs 2010; 10 (1): 29–35.
23. Бабанов С.А., Косарева О.В., Осокин Д.О. Осложнения фармакотерапии. Самара: Волга-Бизнес, 2011.
24. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: Медпрактика, 1996.

— * —

Оценка иммунной системы в прогнозе артериальной гипертензии в сочетании с кардиометаболическим синдромом

И.Г.Беляева, Г.А.Грицаенко, А.М.Терегулова, Л.Н.Мингазетдинова

ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ, Уфа

Резюме. Изучены субпопуляция лимфоцитов периферической крови и цитокиновый статус у 60 женщин с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с кардиометаболическим синдромом. Выявлено значимое снижение клеточного иммунитета (CD4, CD8) с увеличением содержания активационных лимфоцитов (CD25), комплекса гистосовместимости (HLA-DR) и апоптотических клеток (CD25-FaS). Эти показатели значимо менялись у больных АГ с ожирением и особенно при наличии инсулинорезистентности, что отражало наличие дефицита регуляторных клеток иммунитета при кардиометаболическом синдроме.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, кардиометаболический синдром, субпопуляция лимфоцитов.

Immune system evaluation in the prognosis of hypertension combined with the cardio metabolic syndrome

I.G.Belyaeva, G.A.Gritsaenko, A.M.Teregulova, L.N.Mingazetdinova

Bashkir State Medical University, Ufa

Summary. The sub-population of peripheral blood lymphocytes and cytokine status in 60 women with arterial hypertension (AH) combined with the cardio metabolic syndrome were studied. A significant decrease in cell-mediated immunity (CD4, CD8) and an increase in the active lymphocytes (SD25) as well as histocompatibility complex (HLA-DR) and apoptotic cells (CD 25-FaS) were found. These markers are significantly changed in patients with hypertension and obesity, especially accompanied by insulin resistance, which reflected the presence of deficiency of regulatory cells immunity in hypertensive patients combined with the cardio metabolic syndrome.

Key words: hypertension, cardio metabolic syndrome, sub-population of lymphocytes.

Сведения об авторах

Беляева Ирина Григорьевна – канд. мед. наук, зав. поликлиникой

Грицаенко Гульназ Адиповна – врач РКБ им. Г.Г.Куватова

Терегулова Альмира Маратовна – врач высшей категории, начмед. клинической больницы №1, Стерлитамак

Мингазетдинова Лира Набиевна – д-р мед. наук, проф. каф. терапии и клинической фармакологии БГМУ

В Атласе заболеваний сердца и инсультов (2004 г.) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) указано на высокое артериальное давление (АД) как одну из важных причин преждевременной смерти во всем мире (Р.Г.Оганов, 2007; Е.И.Чазов, И.Е.Чазова, 2005). Актуальность данной проблемы сохраняется в связи с крайне высокой частотой нарушений мозгового и коронарного кровообращения. Распространенность артериальной гипертензии (АГ) в России достигает приблизительно 40%, показатели контроля АД составляют 5,7–17,5% (Р.Г.Оганов, 2002, И.Е.Чазова, 2003; Ю.В.Котовская, Ж.Д.Кобалава, 2004). Данные американского национального исследования по здоровью и питанию NHANES показали, что более чем у 50 млн американцев имеется повышенное АД, которое является основанием для проведения терапии.

Многообразие причин, вызывающих АГ, обуславливает клиническую и функциональную недостаточность, что в значительной степени влияет на темп прогрессирования, характер осложнений, прогноз и исход заболевания.

В клинической практике АГ нередко сочетается с такими нарушениями метаболизма, как ожирение, гиперлипидемия, гиперинсулинемия. Так называемая

«эпидемия ожирения» по прогнозам будет увеличивать распространенность АГ, поражая многие развитые страны.

В последние годы широко используется понятие «кардиометаболический синдром», которое объединяет метаболические, почечные, кардиоваскулярные факторы патогенеза и субклинические состояния – инсулинорезистентность (ИР), гиперинсулинемию, эндотелиальную дисфункцию (ЭД), дислипидемию, субклиническое воспаление, гиперкоагуляцию, висцеральное ожирение и др. (А.А.Барсуков, 2008; A.Whailey-Connell, B.Pavey, K.Claydnary и соавт., 2007).

Кардиометаболический синдром ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, а ИР, наблюдаемая при ожирении, дислипидемии, АГ и сахарном диабете может выступать в качестве патогенетического фактора сердечно-сосудистых заболеваний (Y.Sowers, E.Frolich, 2004).

Важное значение в становлении и течении АГ имеют признаки повреждения эндотелия, выражающиеся в развитии воспаления и нарушения баланса между факторами, продуцируемыми эндотелиоцитами (О.Д.Остроумова, Р.Э.Дубинская, 2005). Одна из функций эндотелия – участие в выработке антигенов иммунокомпетентными клетками и секреции интер-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных АГ с метаболическими нарушениями

Показатель	АГ		ГБ
	Без ИР	ИР	
n (%)	33	27	21
Возраст, лет	50,6±2,9	53,2±5,3	51,4±4,8
Длительность АД, лет	9,2±0,2	12,6±0,4	13,1±0,8
ИМТ, кг/м ²	30,6±0,73	31,8±0,91	25,3±0,28*
ОХС, ммоль/л	5,32±0,08	5,34±0,12	5,4±0,21
ЛПНП, ммоль/л	3,38±0,08	3,6±0,06	3,44±0,05
ТГ, ммоль/л	2,16±0,11	2,29±0,09	1,98±0,12
ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,02	1,26±0,04	1,38±0,04
Глюкоза плазмы, ммоль/л	5,68±0,18	6,28±0,38	4,78±0,16*
Глюкоза после нагрузки (2ч), ммоль/л	5,92±0,24	6,97±0,37	5,12±0,22
ИРИ – 0, МкЕ/мл	9,22±1,78	22,86±7,72*	7,68±1,98
ИРИ – 2, МкЕ/мл	23,2±5,64	63,66±5,75*	20,1±4,84
Глюкоза/инсулин	0,61±0,17	0,26±0,08*	0,62±0,31
САД, мм рт. ст.	167,8±3,24	165,7±3,85	148,2±1,34
ДАД, мм рт. ст.	90,7±1,3	98,9±1,9	92,6±1,32
ГЛЖ (%)	73	69	47

Примечание. ОХС – общий холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ТГ – триглицериды, ИРИ – концентрация инсулина, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка.
* $p < 0,05$.

лейкина-1 (ИЛ-1), стимулятора Т-лимфоцитов. Определенная роль в возникновении заболевания отводится аутоантителам (антиэндотелиальным, антинейтрофильным, против базальных мембран), генетическим факторам – системе HLA, а также цитокинам (TNF- α , ИЛ-6), которые являются посредниками межклеточных взаимодействий и поддерживающих местное воспаление в сосудистой стенке (Е.Насонов, 1999).

Это позволяет предположить наличие вялотекущего воспаления сосудистой стенки, где отражаются многие процессы с вовлечением таких систем, как кровь с ее гуморальными и клеточными элементами, кластерные варианты лимфоцитов с их распознающими механизмами (NK или CD16), активационным назначением (CD25 и CD8) и сигнальной функцией (CD95-FaS). Воспаление сосудистой стенки с участием иммунной системы наряду с другими факторами становится одной из причин развития ЭД с нарастанием гиперкоагуляционной активности крови и программированной клеточной гибели (апоптоза) (А.С.Симбирцев, 2004).

В связи с этим изучение механизмов участия иммунной системы в дисфункции эндотелия при метаболических нарушениях больных АГ остается актуальной задачей и может быть ценным в диагностике поражений органов-мишеней, имеет прогностическое значение и позволит уточнить некоторые звенья патогенеза.

Целью данной работы стало выявление нарушений субпопуляционной структуры лимфоцитов периферической крови больных АГ с метаболическими нарушениями, определение возможных взаимосвязей между ними.

Материалы и методы

Проведено изучение особенностей субпопуляции лимфоцитов периферической крови у 60 женщин с АГ и метаболическими нарушениями. В исследование были включены пациентки с АГ (средний возраст

52,8±8,5 года), индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² (средний ИМТ – 31,2±0,78 кг/м²). Распределение жировой ткани соответствовало абдоминальному типу. Пациентки не имели хронических воспалительных заболеваний, потенциально влияющих на функциональную активность лимфоцитов. Все обследованные были распределены на 2 группы: в 1-ю вошли 60 пациенток с АГ и ожирением, из них была выделена подгруппа (27 человек) с ИР. Вторую группу составила 21 пациентка с АГ без ожирения с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии 1–3-й степени. Диагноз был выставлен на основании критериев ВОЗ/МОАГ (1997 г.). В контрольную группу вошли 16 относительно здоровых доноров, близких по возрасту.

Субпопуляции лимфоцитов периферической крови получали путем обработки флуоресцированной моноклональной иммунной сыворотки с CD-рецептором производства ООО «Препарат», затем их подвергали микроскопическому и иммунофлуоресцентному анализу. Определяли клетки CD16 (NK), CD25, CD95 (Fa-S), CD4, CD8. Содержание противовоспалительных цитокинов (TNF- α , ИЛ-1 β , IFN- γ) оценивали с помощью иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тестов систем Pro-Con. Статистическую обработку проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0, количественный анализ – по Спирмену (r), достоверность различий между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Клинико-демографическая характеристика больных АГ представлена в табл. 1.

Исследуемые пациентки находились в возрасте 45–62 лет, средняя длительность заболевания АГ составила 10 лет, у 43,2% ИМТ соответствовал 2-й степени ожирения и у 9,8% – 3-й степени. Отношение объема талии и бедер (ОТ/ОБ) составило 0,95±0,08. Концентрации глюкозы натощак и после нагрузки

Таблица 2. Субпопуляции лимфоцитов периферической крови и показатели у больных АГ с метаболическими нарушениями

Показатель	Контроль n=16	АГ		ГБ n=20
		без ИР, n=30	с ИР, n=26	
Лейкоциты	5,5±0,54	5,8±0,87	6,4±1,1	6,0±1,2
Лимфоциты	30,3±5,3	22,17±0,91	21,13±1,43	28,3±1,87
CD4, % кл/мкл	39,71±1,2	33,18±2,51*	32,86±1,89*	40,1±1,6
CD8, % кл/мкл	26,93±0,9	19,09±1,37*	19,66±2,09*	23,18±1,2
CD4/CD8	1,4±0,05	1,73±0,03*	1,67±0,05*	1,66±0,02
CD16, % кл/мкл	12,33±2,7	9,11±1,18	8,01±0,64*	11,92±0,78
CD25, % кл/мкл	10,3±1,1	15,22±0,99*	15,29±0,41*	12,7±0,6
CD95, % кл/мкл	16,9±2,8	33,8±3,6*	39,7±5,5*	18,8±6,9
HLA-DR (%)	28,4±1,3	34,2±2,27	35,86±2,91**	28,0±2,1
Ig A, г/л	2,1±0,6	3,86±0,69*	5,32±1,4*	2,44±0,96
Ig M, г/л	1,9±0,4	1,26±0,33	1,28±0,25	1,81±0,14
Ig G, г/л	15,4±1,4	12,35±2,2	12,4±2,05	13,35±2,34
ЦИК, ед	36,8±8,2	48,82±3,21	50,25±5,38	46,93±3,68
Комплементарная активность	72,0±1,87	59,85±7,31	53,42±6,83**	68,1±2,23

*Статистическая достоверность различий с контролем; **с ГБ; $p < 0,05$.

превышали нормальные величины у больных АГ с ИР на 28,3–37,2%, у больных АГ без ИР – на 16% и на 36% ($p < 0,05$) у пациенток с ГБ. Повышенный уровень инсулина натощак зарегистрирован у 79,8% больных АГ и не выходил за пределы значимых величин у больных ГБ. При нагрузке глюкозой через 2 ч ИРИ был выше у больных АГ с ИР в 3 раза, а глюкозо-инсулиновый коэффициент был равен $0,26 \pm 0,08$ ($p < 0,05$), что определило ИР. В обследованных группах больных АГ с ожирением у 78% имелась дислипидемия, у всех больных ТГ более 1,7 ммоль/л.

Средние значения показателей воспаления и иммунных нарушений в исследуемых группах оценены в табл. 2.

Мы сравнивали полученные результаты у наблюдаемых больных с контрольной группой, провели анализ полученных данных с учетом ИР в сочетании с ожирением, а также в сравнении с больными ГБ. Было проанализировано также возможное влияние провоспалительных цитокинов на воспаление.

Изучение клеточного иммунитета выявило значимое снижение CD4+Т-лимфоцитов у больных 1-й группы ($p < 0,05$). Снижение цитотоксических лимфоцитов (CD8) носило выраженный характер с высокой степенью значимости ($p < 0,01$). Параллельно увеличивалось содержание лимфоцитов, экспрессирующих активационные агенты-рецепторы к ИЛ-2(CD25) и HLA-DR ($p < 0,05$), т.е. выявлялось наличие синдрома Т-субпопуляционного дисбаланса.

Отсутствие выраженной реакции иммунной системы у больных ГБ может свидетельствовать о наличии иммунной несостоятельности. Эти изменения дополняют картину угнетения Т-клеточного звена с понижением выработки цитотоксических клеток (CD8) и натуральных киллеров (CD4), что в большей степени характеризует вялотекущий воспалительный процесс. Снижением уровня Т-лимфоцитов, вероятно, обусловлено перераспределение иммунокомпетентных клеток в эндотелии сосудов с очагами воспаления. Маркером такого процесса может стать комплекс гистосовместимости HLA-DR, который нарастал с наличием ожирения и ИР ($p < 0,05$).

Показателем воспалительной реакции являются цитокины-реагенты первой линии. Экспрессия ци-

токинов ИЛ-1 β , TNF- α значимо превышала контрольные величины в 1-й группе больных в 1,5 раза и 3 раза. Повышение экспрессии TNF- α у больных АГ с ожирением как процесса воспаления, а также процесса элиминации клеток путем апоптоза реализуется через систему мембраносвязанных белков семейства туморонекротических рецепторов (А.А.Ярилин и др., 2000). Обнаружена прямая связь показателя TNF- α с ИМТ ($r = 0,17$, $p = 0,048$).

У значительного числа наблюдаемых пациентов с АГ в сочетании с ожирением было отмечено значимое повышение CD95+ Т-лимфоцитов (33,8 и 39,7% при контроле 16,9%, $p < 0,01$), что отражало, вероятно, увеличение доли активированных клеток с нарастанием апоптирующих клеток в периферической крови. Это согласуется со снижением популяции Т-хелперов (CD4+ лимфоцитов).

Таким образом, у больных АГ в сочетании с ожирением и наличием постпрандиальной гипергликемии отмечается совокупность нарушений субпопуляционной структуры лимфоцитов и цитокинового статуса с накоплением клеток апоптоза (CD95-FaS). Это позволяет предположить наличие дефицита естественных регуляторных клеток иммунитета в патогенезе АГ с метаболическими нарушениями и развитием ЭД, что ускоряет течение и исход заболевания, в котором ИР становится предиктором этих нарушений.

Список использованной литературы

1. Барсуков А.В. Кардиометаболический синдром: насколько важна в реальной практике активация PRAR-рецептоов?) Артериальная гипертензия. 2008; 14 (1): 116–24.
2. Доценко Э.А., Юпатов Г.И., Чиркин А.А. Холестерин и липопротеиды низкой плотности как эндогенные иммуномодуляторы. Иммунопатология, аллергология. 2001; 3: 6–15.
3. Задонченко В.С., Хрулева С.Н. Особенности течения артериальной гипертензии у больных с метаболическими нарушениями. Рос. кардиол. журн. 2001; 1 (27): 8–13.
4. Мамедов М.Н., Алферьев А.М. Тканевая инсулинорезистентность: степень выражения и взаимосвязи с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. РМЖ 2001; 1 (1): 89–97.
5. Насонов Е.Л. Методы клинической иммунологии. Клиническая лабораторная аналитика. Под ред. В.В.Меньшикова. М.: Лабинформ, 1999; с. 197–246.
6. Оганов Р.Г. Масленникова Г.Я. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний- реальный путь улучшения демографической ситуации в России. Кардиология. 2007; 1: 4–7.

7. Остроумова ОД, Дубинская РЭ. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Кардиология*. 2005; 2: 59–68.
8. Симбирцев АС. Цитокины: классификация и биологические функции. Цитокины и воспаление. 2004; 3 (2): 16–22.
9. Чазов ЕИ, Чазова ИЕ. Артериальная гипертензия. М., 2005.
10. Шишкин АН, Мычка ВБ. Первые национальные рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома. *Болезни сердца и сосудов*. 2007; 4: 52–7.
11. Sowers JR, Frolich ED. Insulin and Insulin resistance impact on

blood pressure and cardiovascular disease. *Med Clin North Am* 2004; 88: 63–82.

12. Wbaley-Connell A, Pavey BS, Claudnary K et al. Renin-angiotensin-aldosterone system intervention in the cardiometabolic syndrome and cardio-renal protection. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2007; 1 (1): 27–35.
13. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF Jr et al. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1149–60.
14. Tooke JE, Hannemann MM. Adverse endothelial function and the insulin resistance syndrome. *J Intern Med* 2000; 247: 425–31.

Клиническая эффективность комплексной терапии кардиоваскулярной патологии

А.И.Инжутова, М.М.Петрова, А.А.Ларионов, В.В.Быкова, Т.П.Орлова, Т.В.Новикова.
ГОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет
им проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития РФ.

Резюме. В статье представлены данные оригинального исследования клинико-лабораторных показателей пациентов с сердечно-сосудистой патологией, разделенных методом двойной слепой выборки по получению триметазидина МВ (Предуктала МВ, «Лаборатории Сервье», Франция) на фоне базовой кардиоваскулярной терапии. Выявлено, что под действием Предуктала МВ происходит значимое улучшение состояния сосудистой стенки (уменьшение содержания эндотелиальных клеток в периферической крови в среднем в 3 раза по отношению к группам не получавших препарат, $p < 0,01$; снижение концентрации общего холестерина в сыворотке крови более 5 ммоль/л, тогда как в группе сравнения оно составило более 5,2 ммоль/л), регресс клинической симптоматики (улучшение общего состояния, стабилизация артериального давления и частоты сердечных сокращений в пределах целевого уровня терапии, повышение работоспособности) и уменьшение терапевтической дозы базисных сердечно-сосудистых препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – в среднем в 3,6 раза по сравнению с группой не получавших Предуктал МВ, β -адреноблокаторы – в 1,6 раза). Полученные данные позволяют рекомендовать Предуктал МВ для патогенетической комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая патология, эндотелиальная дисфункция, терапия, триметазидин МВ (Предуктал МВ).

Clinical efficiency of combination therapy for cardiovascular disease

A.I.Inzhutova, M.M.Petrova, A.A.Larionov, V.V.Bykova, T.P.Orlova, T.V.Novikova
Prof. V.F.Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation

Summary. The paper gives the data of an original study of clinical and laboratory parameters in patients with cardiovascular diseases, randomized in the double-blind fashion to receive trimetazidine (Preductal MB, Servie Laboratories, France) during basic cardiovascular therapy. Preductal MB was found to considerably improve the vascular wall (to reduce the peripheral blood level of endothelial cells by an average of 3 times as compared to those who did not take the drug ($p < 0,01$); there was more than 5-fold decrease in the serum concentration of total cholesterol whereas it was more than 5,2 mol/l in the comparison group), regression of clinical symptoms (improved general condition, stabilized blood pressure and heart rate within the goal level of therapy, better performance), and reduction in the therapeutic dose of basic cardiovascular drugs (angiotensin-converting enzyme inhibitors by an average of 3,6 times as compared to the non-Preductal MB group and β -adrenoblockers by 1,6 times). The findings allow one to recommend Preductal MB for the pathogenetic combination therapy of cardiovascular disease.

Key words: cardiovascular diseases, endothelial dysfunction, therapy, trimetazidine (Preductal MB).

Сведения об авторах

Инжутова Алена Ивановна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НИИ молекулярной медицины и патофизиологии ГОУ ВПО КрасГМУ им проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития РФ. E-mail: alyonainzhutova@gmail.com

Петрова Марина Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ЗОЖ ГОУ ВПО КрасГМУ им проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития РФ. E-mail: stk99@yandex.ru

Ларионов Алексей Анатольевич – клинический ординатор каф. поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ЗОЖ, ГОУ ВПО КрасГМУ им проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития РФ. E-mail: adpersonamalexeularionov@gmail.com

Быкова Виктория Владимировна – студентка VI курса лечебного факультета ГОУ ВПО КрасГМУ им проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития РФ. E-mail: kgma21@mail.ru

Новикова Татьяна Васильевна – студентка IV курса лечебного факультета ГОУ ВПО КрасГМУ им проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития РФ. E-mail: tatiana_novik@mail.ru

Орлова Татьяна Павловна – студентка IV курса лечебного факультета ГОУ ВПО КрасГМУ им проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития РФ. E-mail: tanush7@mail.ru

В спектре выбора терапии кардиоваскулярных заболеваний сегодня имеется множество средств. Наряду с существующими Национальными рекомендациями терапии сердечно-сосудистых заболеваний, в обычной врачебной практике используется клинический опыт, основанный на индивидуальном подходе к пациенту [1]. Известно, что принятые нормы показателей физиологических функций или содержания в организме тех или иных веществ являются статистически усредненными, и за их рамками чаще всего возникает патология. При этом не стоит забывать, что в каждом индивидуальном случае возможны специфические сдвиги по отношению к принятым нормальным показателям. В связи с этим при диагностике физиологического состояния пациента необходимо руководствоваться комплексным анализом клинических и лабораторных данных, которые в совокупности покажут целостную картину. На основании такой оценки можно подобрать оптимальную комплексную терапию сердечно-сосудистой патологии с учетом индивидуальных особенностей реагирования пациента на лекарственные средства (ЛС) [2].

В современной фармакотерапии заболеваний считается удачным назначением не более 3, максимум 5 ЛС. При этом часто возникает вопрос относительно их дозировки. Некоторые врачи придерживаются мнения, что чем выше доза препарата, тем более выражено привыкание к нему (т.е. изменение порога чувствительности) и выше шанс возникновения побочных эффектов. Вместе с тем для некоторых сосудистых ЛС, например ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), доказано, что максимальная доза при ее переносимости оказывает более значимый терапевтический эффект на сосудистую стенку [3]. Кроме того, при подборе эффективной комбинированной терапии комплаентность значительно возрастает [4].

Таким образом, задача сердечно-сосудистой терапии заключается в подборе оптимального комплекса ЛС, оказывающего наилучший корректирующий эффект на разные звенья патогенеза сердечно-сосудистого заболевания, и его рациональном применении [5].

Целью настоящего клинико-экспериментального исследования стало выявление оптимальной комбинации ЛС для комплексной терапии гипертонической болезни (ГБ) на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) и при ее отсутствии.

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: триметазида 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 тиазолы, 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/ehi002. 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.



Таблица 1. Динамика жалоб						
Наиболее часто предъявляемые жалобы	ГБ без ИБС (первичный осмотр), %	ГБ без ИБС (повторный осмотр), %		ГБ и ИБС (первичный осмотр), %	ГБ и ИБС (повторный осмотр), %	
		без Предуктала МВ (n=30)	на фоне Предуктала МВ (n=30)		без Предуктала МВ (n=30)	на фоне Предуктала МВ (n=30)
Головная боль	40,2	34,9	23,2*	58,6	28,2	26,7
Дискомфорт в сердечной области	33,3	48,1	12,2*	96,3	77,5	13,4*
Парестезии	15,1	18,3	2,0*	19,8	28,5	2,1*
Ощущение сердцебиения	68,7	50,2	19,7*	74,7	40,6	5,7*
Слабость	70,0	49,2	10,0*	91,9	60,0	10,8*
Шум в ушах	54,2	38,6**	36,6	28,2*	16,9	14,7%

Примечание. Представлены данные в процентах по отношению к общему числу пациентов изучаемой группы; повторный осмотр осуществлен на 4-й неделе; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по сравнению с группой не получавших Предуктал МВ.

Таблица. 2. Динамика клинических показателей						
Наиболее часто предъявляемые жалобы	ГБ без ИБС (первичный осмотр), %	ГБ без ИБС (повторный осмотр), %		ГБ и ИБС (первичный осмотр), %	ГБ и ИБС (повторный осмотр), %	
		без Предуктала МВ (n=30)	на фоне Предуктала МВ (n=30)		без Предуктала МВ (n=30)	на фоне Предуктала МВ (n=30)
САДср, мм рт. ст.	151,7/90,6	138,4/75,5	115,2/73,9	148,8/96,2	134,8/82,9	111,5/76,3
АД (стабилизация в течение суток, %)	76%	68,1	100	53,7	78,1	98,9
ЧСС (в среднем, за минуту)	84,8	72,5	64,2	98,5	65,7	60,3

Таблица 3. Терапевтическая доза ЛС в изучаемых группах больных через 1 мес с момента включения в исследование				
Наиболее часто предъявляемые жалобы	ГБ без ИБС (повторный осмотр)		ГБ и ИБС (повторный осмотр)	
	без Предуктала МВ (n=30)	на фоне Предуктала МВ (n=30)	без Предуктала МВ (n=30)	на фоне Предуктала МВ (n=30)
ИАПФ (эналаприл, Гексал), мг	39,7±1,9	10,4±2,4**	35,5±3,3	9,4±3,1**
БАБ (конкор), мг	3,0±1,2	1,5±0,7*	8,4±0,8	4,5±0,2**
Диуретик (индапамид), мг	2,5	2,5	2,5	2,5

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по сравнению с группой без Предуктала МВ.

Материалы и методы

В исследовании с информированного согласия приняли участие пациенты обоего пола в возрасте 40–65 лет, находившиеся на амбулаторном лечении. Все включенные в исследование получали в течение предшествующих 6 мес базовую сердечно-сосудистую терапию, состоящую из ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) (Эналаприл Гексал), диуретика (индапамид, 2,5 мг) и β -адреноблокатора (БАБ) (Конкор, Никомед) по показаниям. Назначение дополнительно триметазидина (Предуктал МВ, «Лаборатории Сервь», Франция) производилось по методу двойной слепой выборки с целью подключения метаболических миокардиальных цитопротекторов к патогенетической коррекции дисфункции эндотелия.

Работа выполнена согласно Хельсинкской декларации по проведению биомедицинских исследований и одобрена этическим комитетом КрасГМУ.

Участники исследования были разделены на 2 группы:

- 1) пациенты с ГБ II стадии без ИБС (60 человек);
- 2) пациенты с ГБ III стадии в сочетании с ИБС, стенокардией напряжения II функционального класса (ФК) в соответствии с классификацией Канадского кардиологического общества, с сердечной недостаточностью не выше I–II ФК по NYHA (60 человек).

При этом пациенты, не получавшие Предуктал МВ (30 человек), составили подгруппу «А», а пациенты,

получавшие дополнительно к базисной терапии Предуктал МВ в дозе 35 мг 2 раза в день регулярно (30 человек), – подгруппу «В».

Из исследования были исключены пациенты с эндокринными, системными, онкологическими, инфекционными заболеваниями, а также патологиями, которые могут повлиять на состояние иммунной системы.

Всем пациентам был проведен забор венозной крови в момент первичного осмотра перед включением в исследование и повторно в динамике лечения.

Схема исследования включала: клинический осмотр, лабораторно-инструментальные исследования (ЭКГ, ЭхоКГ, общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с исследованием содержания ОХС, фибриногена, С-реактивного белка). Дополнительно проведены исследования периферической венозной крови на содержание эндотелиальных клеток как маркеров дисфункции эндотелия [6]. Выделение из периферической крови изучаемых маркеров проводилось методом ультрацентрифугирования [7] с последующим рутинным подсчетом с использованием фазово-контрастного микроскопа и увеличением $\times 900$.

Статистическая достоверность определена с использованием критерия Колмогорова–Смирнова в поправке Лилиефорса, линейной корреляции Пирсона.

Рис. 1. Улучшение общего самочувствия на фоне сердечно-сосудистой терапии с Предукталом МВ и без него (% пациентов по времени исследования).

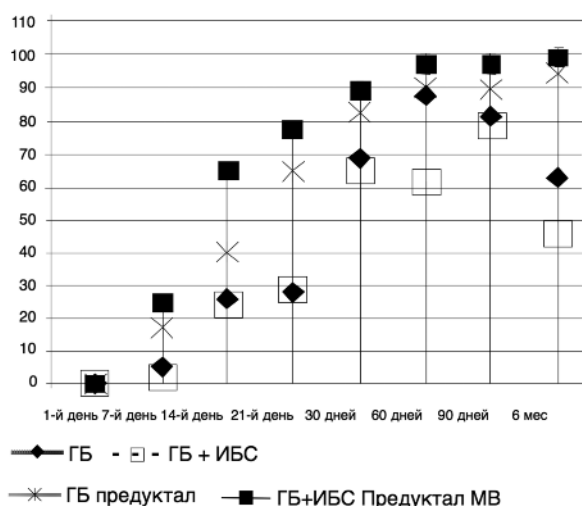
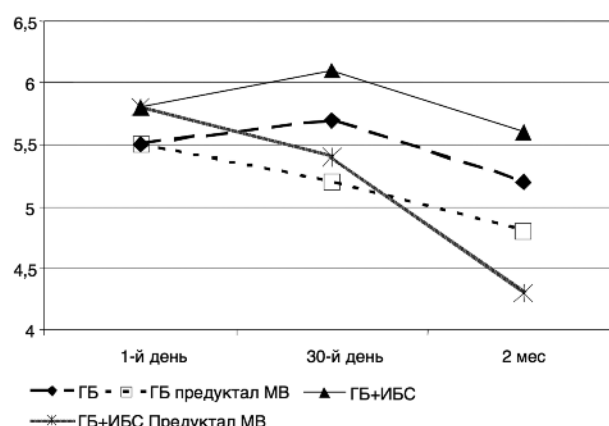


Рис. 2. Средняя концентрация в сыворотке крови ОХС в изучаемых группах в ммоль/л.



Результаты и обсуждение

Наиболее часто предъявляемые жалобы и их динамика в исследуемых группах пациентов представлены в табл. 1.

Как видно из таблицы, статистически значимые различия по жалобам отмечены между пациентами, принимавшими и не принимавшими Предуктал МВ: дискомфорт в сердечной области, ощущение сердцебиения, парестезии, слабость, коррекция которых, очевидно, связана с назначением препарата.

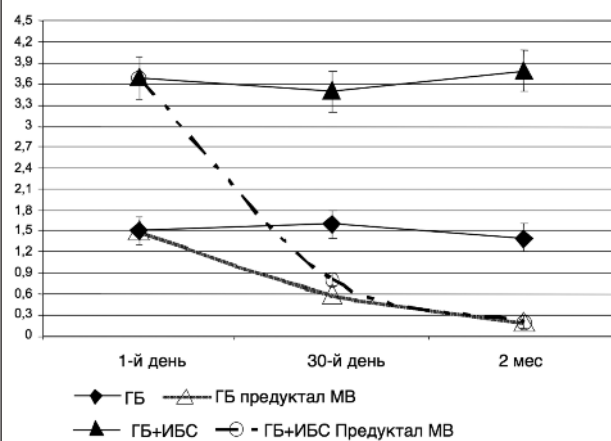
Динамика изменения самочувствия пациентов в зависимости от длительности приема Предуктала МВ в изучаемых группах изображена на рис. 1, эффект был достигнут уже ко 2-й неделе его приема. В группах сравнения без применения Предуктала МВ число пациентов, отмечавших улучшение самочувствия, было статистически значимо ниже ($p < 0,05$).

Всем пациентам подбирали дозы применяемых ЛС. Этим можно объяснить выравнивание линий диаграммы пациентов с ГБ в подгруппах Предуктала МВ и без него на 2-м месяце исследования. Однако отрицательный пик на 2-м месяце исследования в группе пациентов с ГБ и ИБС, не получавших Предуктал МВ, объясняется двумя независимыми друг от друга причинами:

- 1) самостоятельное нарушение пациентами (67,3%) прописанного врачом режима приема ЛС в связи с улучшением самочувствия;
- 2) изменение порога чувствительности к сердечно-сосудистым ЛС в связи с расширением психоэмоциональных и физических нагрузок на фоне предшествующего улучшения состояния (32,7% пациентов). Здесь нужно отметить, что пациенты, получавшие Предуктал МВ, указывали на полноценный образ жизни с мало выраженным или полным отсутствием влияния эмоциональных стрессов и физических нагрузок на общее самочувствие.

В табл. 2 представлены данные по полученной тенденции изменения артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) через 1 мес сердечно-сосудистой терапии (эналаприл, конкор, индапамид – базисная терапия и Предуктал МВ). Титрование дозы проводилось постепенно в зависимости от динамики изменения показателей давления, пульса, частоты ангинозных болей.

Рис. 3. Содержание эндотелиальных клеток (в единицах) в периферической крови пациентов изучаемых групп на 1, 30 и 60-й день исследования.



Согласно полученным результатам в группе Предуктала МВ происходили в большем проценте случаев стабилизация показателей среднесуточного АД и достижение целевых уровней по сравнению с группой не получавших препарат.

Средняя дозировка ЛС в изучаемых группах больных через 1 мес лечения приведена в табл. 3. Всем пациентам назначали равную дозу диуретика (индапамид), которая не изменялась в процессе лечения, что было обусловлено, с одной стороны, положительным эффектом индапамида на сердечно-сосудистую систему с отсутствием необходимости его отменять или применять другие диуретики, так как пациенты с выраженной застойной не были включены в исследование.

У пациентов исследовали уровень содержания общего холестерина (ОХС) крови. Отметим, что пациенты с уровнем ОХС выше 6,5 ммоль/л не были включены в исследование. Всем пациентам была назначена гиполипидемическая диета и рекомендован прием природных противоатеросклеротических средств (оливковое масло, красный клевер). Повторно определение ОХС проводили на 30 и 60-й день лечения, уже с 30-го дня лечения при отсутствии эффекта пациентам назначали розувастатин (рис. 2).

При этом через 2 мес лечения Предукталом МВ в группе пациентов с артериальной гипертензией и ИБС средняя доза розувастатина составляла $4,9 \pm 0,7$ мг/сут, тогда как без Предуктала МВ – $13,7 \pm 2,4$ мг/сут.

Для комплексной оценки динамики состояния пациентов, кроме перечисленных выше анализов, проводилось определение содержания эндотелиоцитов в периферической крови. Как известно, увеличение их количества напрямую коррелирует с прогрессией эндотелиальной дисфункции [8]. В связи с тем, что пациенты изучаемых групп не имели ургентной патологии, на 1-й день исследования содержание эндотелиоцитов в изучаемых группах не превышало 4 ед на 1 мл крови. Динамика регресса содержания эндотелиоцитов выявлена в группах получавших Предуктал МВ, что составило на 30-е сутки в среднем 0,7 ед на мл крови, а на 60-е сутки – 0,2 ед на 1 мл крови.

Вывод: полученные данные позволяют рекомендовать метаболический миокардиальный цитопротектор (в частности, Предуктал МВ) для патогенетической комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний на основании их положительного влияния на состояние сосудистой стенки, уменьшение терапевтической дозы препаратов первого ряда лече-

ния артериальной гипертензии и ИБС, улучшение качества жизни пациентов.

Литература

1. Чазов Е.И., Беленков Ю.Н. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. М., 2005.
2. Демьяненко Д.Д. Роль комплексного подхода при подборе препаратов для лечения пациентов со стабильной стенокардией. Здоровье Украины. 2008; 21: 24–5.
3. Шилов А.М., Назирова Ю.Б., Галанова А.С. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в кардиологической практике. Акцент на Лизинамму. РМЖ. Кардиология. 2007; 15: 1450–66.
4. Остроумова О.Д., Шапошник И.И., Пауков С.В. и др. Комбинированная терапия артериальной гипертензии: что нового? РМЖ. Кардиология. 2007; 15: 1466–72.
5. Беленков Ю.Н. Руководство по амбулаторно-поликлинической кардиологии. М., 2007.
6. Kluz J, Kopec W, Jakobsche-Policht U. et al. Circulating endothelial cells, endothelial apoptosis and soluble markers of endothelial dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus-related vasculitis. Int Angio. 2009; 28 (3): 192–201.
7. Iwata Y, Kuzuya F, Hayakawa M et al. Circulating endothelial cells fail to induce cerebral infarction in rabbits. Stroke 1986; 3 (17): 506–9.
8. Hill JM, Zalos G, Halcox JP et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk 2003; 348 (7): 593–600.

Возможности бета-адреноблокаторов у больных с сочетанной патологией

А.Ю.Гурова, О.С.Дурнецова., Т.Е.Морозова О.А.Цветкова
ГБОУ ВПО Первый МГМУ Минздравсоцразвития РФ

Резюме. В статье обсуждаются вопросы рационального выбора β-адреноблокаторов (БАБ) у больных с сочетанной сердечно-сосудистой и легочной патологией. Приведены результаты ретроспективного фармакоэпидемиологического анализа применения БАБ в реальной клинической практике при амбулаторно-поликлиническом и стационарном лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Показано, что, несмотря на выбор преимущественно кардиоселективных БАБ, у большинства больных с сочетанной патологией либо не достигаются целевые дозы препаратов, либо БАБ отменяют из-за усиления бронхообструкции. Контроль уровней частоты сердечных сокращений и артериального давления остается недостаточным вследствие назначения низких доз БАБ. Кардиоселективный БАБ бисопролол имеет большую доказательную базу эффективности у больных с сочетанной сердечно-сосудистой патологией, в том числе имеющих сопутствующие бронхообструктивные заболевания. Препарат обладает также хорошим профилем безопасности и переносимости. Бипрол является эффективным воспроизведенным бисопрололом с доказанной терапевтической эффективностью и фармакоэкономическими преимуществами.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, β-адреноблокаторы, бисопролол.

Capability of β-blockers in patients with concomitant pathology

A.Yu.Gurova, O.S.Durnetsova, T.E.Morozova, O.A.Tsvetkova
I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation

Summary. The rational choice of β-blockers in patients with concomitant cardiovascular and pulmonary pathology are discussed in this article. Among all the drugs that have demonstrated a positive influence on cardiovascular risk, β-blockers keep leading positions in patients with arterial hypertension, coronary heart disease (angina, myocardial infarction), congestive heart failure, tachyarrhythmias. In current article presented results of retrospective pharmacoepidemiological analysis of application of β-blockers in real clinical practice at outpatient department and hospital in patients with cardiovascular diseases. It is shown that, despite a choice mainly cardioselective β-blockers, at the majority of patients with concomitant pathology either targeted doses of drugs are not reached, or

β -blockers were cancelled because of bronchoconstriction increasing. Control of levels of heart rate and blood pressure remains insufficient because of low doses of β -blockers administration. Cardioselective β -blockers bisoprolol is effective in patients with concomitant cardiovascular pathology, including accompanying bronchoconstriction diseases. It also safety and has a high tolerability. Biorol is effective bisoprolol derivate with the proved therapeutic efficacy and pharmacoeconomic advantages.

Key words: arterial hypertension, coronary heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, β -blockers, bisoprolol.

Сведения об авторах

Гурова Анна Юрьевна – аспирант каф. клинической фармакологии и фармакотерапии факультета послевузовского профессионального образования врачей. E-mail: annigurova@gmail.com

Дурнецова Ольга Сергеевна – аспирант каф. клинической фармакологии и фармакотерапии факультета послевузовского профессионального образования врачей.

Морозова Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и фармакотерапии факультета послевузовского профессионального образования врачей. E-mail: temorozova@gmail.com

Цветкова Ольга Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. клинической фармакологии и фармакотерапии факультета послевузовского профессионального образования врачей, проф. каф. госпитальной терапии №1. Тел.: 8(499) 248-75-44.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются лидирующей причиной смертности во всем мире. Число больных ССЗ, по данным современных зарубежных источников, превышает 100 млн. Ежегодно от них умирают 16,7 млн человек во всем мире, причем почти в 50% случаев причиной смерти становится ишемическая болезнь сердца (ИБС) и почти в 30% случаев – мозговой инсульт (МИ).

Вопросы рациональной фармакотерапии и оптимального выбора лекарственных средств (ЛС) при различных заболеваниях имеют особую актуальность. Это определяется, с одной стороны, появлением на фармацевтическом рынке все новых и новых ЛС, с другой – увеличением распространенности различных коморбидных состояний, которые во многом затрудняют проведение лекарственной терапии и требуют пристального внимания к контролю эффективности и безопасности ЛС.

Общие проблемы фармакотерапии ССЗ

В последние годы на основе доказательной медицины активно разрабатываются алгоритмы диагностики и лечения различных ССЗ, которые находят отражение в международных и национальных клинических рекомендациях. Использование клинических рекомендаций в практической работе врача способствует улучшению результатов лечения и прогноза при ССЗ [1]. В то же время практика показывает, что степень соответствия реальной практики принятым рекомендациям остается достаточно низкой как в нашей стране, так и за рубежом [2–4]. В частности, результаты многоцентрового исследования PURE с участием 153 996 пациентов из разных стран с различным социально-экономическим уровнем жизни свидетельствуют о недостаточном использовании ЛС для вторичной профилактики ССЗ. Даже в странах с высоким уровнем доходов использование β -адреноблокаторов (БАБ) составило всего 40%, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) – 49,8% [2].

Среди ССЗ наиболее распространена артериальная гипертензия (АГ). Именно с ней чаще всего приходится сталкиваться практическим врачам и именно она является серьезным прогностическим фактором риска (ФР) развития инфаркта миокарда (ИМ), МИ,

хронической сердечной недостаточности (ХСН), общей и сердечно-сосудистой смертности. Распространенность АГ в России длительное время сохраняется на уровне 40% [5].

В 2010 г. принят четвертый пересмотр национальных Российских рекомендаций Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов по лечению АГ, в соответствии с которыми в настоящее время для лечения больных АГ рекомендованы пять классов антигипертензивных препаратов (АГП) с доказанным влиянием на степень сердечно-сосудистого риска (ССР), не имеющих существенных различий по выраженности антигипертензивного эффекта: ИАПФ, ББРА, БАБ, антагонисты кальция (АК) и тиазидные диуретики. Каждый класс имеет свои особенности применения, преимущества и ограничения, связанные с возможностью развития нежелательных реакций [6].

Большой арсенал имеющихся ЛС делает чрезвычайно важной и одновременно сложной задачу выбора конкретных препаратов, а дифференцированный выбор ЛС остается актуальной проблемой для практикующих врачей. Особенно это касается больных, имеющих дополнительные ФР и сопутствующие заболевания, которые, с одной стороны, ухудшают прогноз при АГ, с другой – ограничивают применение ряда АГП.

Фармакотерапевтические подходы к лечению больных АГ с сопутствующими ФР и ассоциированными заболеваниями предполагают комплексный подход, позволяющий воздействовать не на каждое заболевание в отдельности, а на больного в целом.

Выбор АГП имеет особое значение в силу частого наличия, помимо ССЗ, ассоциированных и сопутствующих заболеваний – ИБС, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), сахарного диабета (СД), что накладывает ряд ограничений на применение того или иного ЛС.

Первостепенной задачей лечения больных с сочетанием АГ и ИБС является максимальное снижение общего риска ССЗ и смертности за счет одновременного воздействия как на ФР (в данном случае АГ), так и непосредственно на само заболевание, т.е. ИБС, и предупреждение ИМ, МИ, хронической почечной недостаточности, обратного развития поражения орга-

Характеристика БАБ, зарегистрированных в РФ			
Международное непатентованное наименование	Торговые наименования	Суточные дозы, мг	Кратность приема
Атенолол	Атенолол, Атенова, Тенолол	25–100	1–2
Бетаксолол	Локрен	5–20	1
Бисопролол	Конкор, Бисогамма, Бипрол	2,5–10	1–2
Карведилол	Акридилол, Дилатренд, Кардивас, Кориол, Кредекс	6,25–50	2
Метопролол	Беталок, Вазокардин, Корвитол, Метокард, Эгилек	50–200	2
Небиволол	Небилет	2,5–5	1
Пиндолол	Вискен	5–40	2
Пропранолол	Анаприлин, Обзидан	10–160	2–3
Соталол	Сотагексал, Соталекс	80–160	2

нов-мишеней. Задача собственно антигипертензивной терапии – достижение и стабильное поддержание АД на целевом уровне (ниже 140/90 мм рт. ст. и ниже 130/80 для больных с высоким и очень высоким ССР), а при ИБС – уменьшение частоты и продолжительности приступов стенокардии и предотвращение ее прогрессирования.

БАБ в лечении АГ при сочетанной патологии

Среди всех ЛС, доказавших свое положительное влияние на ССР, БАБ занимают лидирующие позиции у больных с АГ, ИБС (стенокардией, ИМ), сердечной недостаточностью, тахикардиями. Они снижают риск и частоту сердечно-сосудистых осложнений, положительно влияют на клинические проявления заболевания и улучшают качество жизни больных с различными ССЗ, а также при сочетанной патологии.

Основанием для широкого использования БАБ послужило выявление роли хронической гиперактивации симпатoadренальной системы в развитии эндотелиальной дисфункции, гипертрофии левого желудочка, злокачественных нарушений сердечного ритма и прогрессировании ХСН [7–10].

Повышение интереса к использованию БАБ в широкой клинической практике обусловлено тем, что они с момента их внедрения в 60-х годах прошлого столетия доказали свою эффективность и безопасность при длительном использовании с целью предотвращения сердечно-сосудистой смертности. Доказаны хороший терапевтический эффект БАБ, уменьшение при их использовании частоты повторных ИМ и снижение риска внезапной сердечной смерти в популяции больных, перенесших ИМ, ассоциированный с незначительной или умеренно выраженной сердечной недостаточностью и/или желудочковыми тахикардиями [11–13].

БАБ представляют собой весьма неоднородную по своим фармакологическим эффектам группу лекарственных препаратов, внутри которой имеются значимые различия в фармакокинетике и фармакодинамике относительно двух основных показателей – кардиоселективности и липофильности.

Общим свойством всех БАБ является конкурентный антагонизм в отношении β_1 -адренергических рецепторов. Наряду с блокадой β_1 -адренергических рецепторов БАБ могут блокировать и β_2 -адренорецепторы. Препараты, применяемые для длительной терапии АГ, удобно разделить на группы в зависимости от β_1 -адреноселективности, а также наличия или отсутствия дополнительных вазодилатирующих свойств:

1. БАБ без вазодилатирующих свойств:

- неселективные (пропранолол, надолол, окспренолол, соталол, тимолол и др.);
- β_1 -селективные (атенолол, бетаксолол, бисопролол, метопролол и др.).

2. БАБ с вазодилатирующими свойствами:

- неселективные (карведилол, буциндолол, пиндолол, лабетолол и др.);
- β_1 -селективные (небиволол, целипролол и др.).

В зависимости от физико-химических свойств – растворимости в жирах и воде – все БАБ разделяют на липофильные, гидрофильные и амфилифные.

Липофильность БАБ (бетаксолол, метопролол, пропранолол и др.) обеспечивает быстрое и высокое (более 90%) всасывание их в желудочно-кишечном тракте, метаболизирование в печени более 80%. Основной путь элиминации липофильных БАБ следует учитывать при назначении больным с нарушенной функцией печени. Например, разовые дозы или кратность приема липофильных БАБ необходимо уменьшать у пожилых больных, больных с циррозом печени или ХСН, а также при совместном применении с лекарственными препаратами, тормозящими активность микросомальных ферментов печени (например, с хлорпромазином).

Гидрофильные БАБ (атенолол, соталол и др.) не полностью (30–70%) и неравномерно всасываются в ЖКТ. Обычно они в незначительной степени (0–20%) метаболизируются в печени. Как правило, гидрофильные БАБ экскретируются почками с мочой в неизменном виде (40–70%) либо в виде метаболитов. При дозировании гидрофильных БАБ следует принимать во внимание функцию почек. У больных с клиренсом креатинина менее 30–50 мл/мин суточную дозу гидрофильных препаратов необходимо уменьшить. С другой стороны, фармакокинетика гидрофильных БАБ (в отличие от липофильных препаратов) не изменяется у злостных курильщиков и при совместном применении с барбитуратами, фенитоином и рифампицином.

Амфилифные БАБ (бисопролол) имеют два основных пути элиминации из организма – печеночный метаболизм и почечная экскреция. Сбалансированный клиренс этих препаратов обуславливает их большую безопасность у больных АГ с сопутствующими нарушениями функции печени и почек и низкую вероятность взаимодействия с другими лекарственными препаратами (хлорпромазином, барбитуратами, фенитоином, рифампицином и др.). Благодаря этим свойствам применение бисопролола более

предпочтительно у пожилых больных, которые часто имеют скрытые нарушения функции печени и почек и нередко принимают разнообразные лекарственные препараты.

Сравнительная характеристика БАБ представлена в таблице.

Опыт клинического применения БАБ при лечении АГ свидетельствует о том, что они (в особенности β_1 -селективные) обладают достаточно высокой антигипертензивной эффективностью и хорошей переносимостью при длительном применении в средних терапевтических дозах.

Согласно Европейским и Российским рекомендациям, БАБ являются препаратами выбора у больных АГ в сочетании с ИБС, стенокардией напряжения, перенесших ИМ, с тахикардиями, при гипертиреозе, глаукоме, мигрени.

Результаты недавно опубликованного крупного метаанализа рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с использованием различных классов АПТ, в том числе БАБ, показал, что наибольший протективный эффект БАБ (снижение ССР на 31%; относительный риск – ОР – 0,69; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,62–0,76) проявляется у лиц с ИБС, перенесших ИМ. Это было продемонстрировано в 27 РКИ, включавших пациентов с недавно перенесенным ИМ (в 25 РКИ – в течение 1 мес, в 2 РКИ – в течение 4 мес от ИМ). Большинство событий произошли в первые 2 года наблюдения (77% – в течение 1-го года; 94% – в течение первых 2 лет). В остальных 11 РКИ, 75% участников которых перенесли ИМ за несколько лет до включения (одно испытание включало пациентов как с недавно перенесенным ИМ, так и со «старым» ИМ), профилактическая эффективность БАБ была ниже – 13% (ОР – 0,87; 95% ДИ 0,71–1,06; $p=0,04$ для сравнения между РКИ с недавним и «старым» ИМ). Это снижение риска уже оказалось сопоставимым с пользой монотерапии другими классами АПТ [14].

Благоприятные эффекты БАБ доказаны также и у больных с различными сопутствующими заболеваниями, в частности при заболеваниях легких. Получены данные, свидетельствующие о том, что БАБ при длительном приеме улучшают выживаемость и снижают риск развития обострений у различных категорий пациентов с ХОБЛ. В ряде исследований на репрезентативных группах больных показано, что применение кардиоселективных БАБ приводит к снижению смертности у пациентов с ХОБЛ, перенесших острый ИМ или крупное кардиоваскулярное хирургическое вмешательство [15–17].

Подобную динамику под влиянием БАБ можно объяснить некоторыми особенностями патогенеза ХОБЛ. В частности, у таких больных имеет место повышение адренергической активности. Значимое увеличение нагрузки, обратно пропорционально коррелирующее с сатурацией крови кислородом ($r=0,54$) у больных ХОБЛ, было показано в работе Heindl при проведении нейрографии малоберцового нерва. На повышенную активность симпатической нервной системы и увеличение объема норадреналина при ХОБЛ указывает и то, что у пациентов с ХОБЛ выявлено снижение накопления сердечной мышцей мета-йодобензилгуанидина (аналога гуанетидина), более высокий период полувыведения из сердца и увеличенный уровень норадреналина в плазме. Соответственно БАБ за счет своего основного действия могут снижать повышен-



Бипрол. Жить полным сердцем!

БИПРОЛ – первый российский бисопролол с доказанной терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату



А ваши пациенты могут заниматься любимым делом?

ную адренергическую активность при ХОБЛ [18]. Таким образом, применение БАБ патогенетически оправдано у больных ХОБЛ.

Однако наряду с благоприятным влиянием на прогноз БАБ обладают важным и существенным недостатком – потенциально негативным влиянием на бронхиальную проходимость. Этот эффект детерминруется их воздействием на β_2 -адренорецепторы и, следовательно, чем больше β_1 -селективность, тем меньше побочные реакции. Неназначение или назначение БАБ в низких дозах – одна из наиболее важных проблем в лечении больных с сочетанной сердечно-легочной патологией.

Нами был проведен ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ выбора сердечно-сосудистых препаратов в условиях поликлиники и в условиях стационара. Акцент был сделан на выбор БАБ. В амбулаторно-поликлинической практике было проанализировано 114 амбулаторных карт больных с сочетанием АГ и ИБС (50 женщин, 64 мужчины, средний $77,8 \pm 8,58$ года), наблюдаемых в 2 поликлиниках ЦАО г. Москвы не менее года. Учитывались демографические данные пациентов, основной диагноз, осложнения, сопутствующие заболевания, назначенные ЛС с указанием дозы и кратности приема. АГ 1-й степени отмечена у 35%, 2-й – у 21%, 3-й – у 14%. Стенокардия напряжения I функционального класса (ФК) была зарегистрирована у 3,5% больных, II ФК – у 53,5, 3%, III ФК – у 32,5%. Из сопутствующих заболеваний ХОБЛ имели 14% пациентов, сахарный диабет – 16,7%. Антигипертензивную терапию ИАПФ или БРА получали 65,79%, БАБ – 43,85% пациентов. Из них бисопролол был назначен 32%, метопролол – 26,07%, атенолол – 22%, небиволол – 12%, карведилол – 8% больных в среднесуточных дозах $3,85 \pm 2,36$, $60 \pm 24,32$, $53,4 \pm 39,56$, $4,58 \pm 1,02$, $7,81 \pm 3,13$ мг соответственно. АК (верапамил) получали 13,17% больных. Не получали ритмурежающие ЛС 42,98% больных. Терапию нитратами, в том числе короткого действия, получали 24,56% пациентов.

Целевой уровень АД (ниже 140/90 мм рт. ст.) был отмечен у 33,3% пациентов. Средние значения САД составили $141,77 \pm 21,7$ мм рт. ст., ДАД – $81,38 \pm 12,2$ мм рт. ст. Частота сердечных сокращений (ЧСС) в среднем составила 71,24 уд/мин. Значения ЧСС, рекомендуемые пациентам с ИБС (менее 70 уд/мин), были достигнуты лишь в 26,5% случаев.

Таким образом, для лечения АГ и ИБС, стабильной стенокардии в амбулаторной практике используется широкий арсенал ЛС различных групп, однако контроль уровней ЧСС и АД остается недостаточным вследствие назначения низких доз БАБ и других пульсурежающих ЛС, что может быть связано с недостаточным уровнем знаний пациента о целевых значениях ЧСС и АД, низкой приверженностью врача клиническим рекомендациям.

Также мы проанализировали особенности выбора БАБ и их дозы у больных с сочетанной патологией в терапевтическом стационаре по ретроспективному анализу базы данных 121 истории болезни с 2007 по 2011 г. Частота назначения БАБ больным ИБС в сочетании с ХОБЛ составила 76%, из них метопролола сукцинат получали 13%, метопролола тартрат – 22,5%, бисопролол – 39%, бетаксолол – 16%, небиволол – 9,5%. Средние суточные дозы препаратов составили 50, 100, 5, 10 и 2,5 мг соответственно. ЧСС на момент

выписки из стационара составляла у больных, принимавших метопролола сукцинат, $86,5 \pm 7,5$ уд/мин, метопролола тартрат – $73,1 \pm 5,2$ уд/мин, бисопролол – $73,9 \pm 6,3$ уд/мин, бетаксолол – $72,7 \pm 4,9$ уд/мин, небиволол – $75,7 \pm 7,5$ уд/мин, что свидетельствует о недостижении целевых значений ЧСС для больных ИБС.

При оценке приверженности лечению БАБ оказалось, что через 2–3 мес после выписки из стационара на подобранной терапии 46% больных самостоятельно прекратили прием БАБ. Несмотря на выбор преимущественно кардиоселективных БАБ у большинства больных либо не достигаются целевые дозы препаратов, либо БАБ отменяют из-за опасения усиления бронхообструкции. Все это требует выбора БАБ с хорошим профилем безопасности и с высокой β_1 -селективностью.

Возможности бисопролола

Особое место среди БАБ занимает бисопролол, который обладает высокой кардиоселективностью, превосходящей метопролол, что было показано в работе K.Brixius и соавт. Если принять способность блокировать β_1 -рецепторы у карведилола за 1, то для метопролола этот показатель составит 6, для бисопролола – 21 [19]. Будучи амфифильным, то есть растворимым и в жирах, и в воде, бисопролол имеет два пути элиминации – почечную экскрецию и печеночный метаболизм. Это обеспечивает большую безопасность применения у больных с сопутствующими поражениями печени и почек, у пожилых пациентов, а также низкую вероятность лекарственного взаимодействия.

По антигипертензивному эффекту бисопролол не только не уступает другим БАБ, но по ряду показателей превосходит их. Так, в исследовании BISOMET было показано, что бисопролол сопоставим с метопрололом по степени снижения АД в покое, но значительно превосходит его по влиянию на уровень систолического АД и ЧСС при физической нагрузке [20]. Эффективность бисопролола по снижению ССР в сочетании с отсутствием негативного воздействия на показатели углеводного обмена доказаны в крупных РКИ, в числе которых CIBIS-II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) [21], TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) [22], DECREASE-IV [23] и др.

Важно отметить, что бисопролол обладает хорошим профилем безопасности. Практически все исследователи отмечают хорошую переносимость бисопролола, в том числе при сочетании АГ с СД. Препарат практически не влияет на такие показатели, как уровень гликозилированного гемоглобина, уровень глюкозы натощак, не вызывает изменений липидного спектра крови у больных СД и при этом не требуется коррекции доз сахароснижающих средств [21]. Возможность принимать препарат один раз в сутки способствует более высокой приверженности пациентов лечению.

Бисопролол доказал свою эффективность и у больных сердечно-сосудистой патологией, имеющих сопутствующие бронхообструктивные заболевания. Так, например, бисопролол через 8 нед лечения не изменял сопротивление дыхательных путей у больных с хроническим обструктивным бронхитом и/или бронхиальной астмой, в отличие от атенолола и метопролола, которые обладают меньшей кардиоселективностью, что было продемонстрировано в исследовании В.Г.Кукеса

и соавт. при участии 42 больных с изолированной систолической гипертензией и ИБС, 32 из которых имели сопутствующую ХОБЛ [24]. Эффективность и безопасность бисопролола доказаны для разных категорий больных с ХОБЛ или бронхиальной астмой, в частности у лиц пожилого и старческого возраста, у пациентов с нарушениями ритма и пр. [25–28].

Одним из препаратов бисопролола, широко используемым в клинической практике в нашей стране, является Бипрол (ЗАО «Макиз Фарма», Россия). Он сопоставим по эффективности и безопасности с оригинальным бисопрололом, что было доказано в открытом рандомизированном сравнительном исследовании [29]. Бипрол также доказал свое фармакоэкономическое преимущество в лечении больных АГ легкой и средней степени тяжести по сравнению с Конкором и Бисогаммой [30]. Таким образом, появляются новые возможности фармакотерапии отечественным генерическим препаратом Бипрол пациентов с сердечной патологией и с сопутствующими бронхообструктивными заболеваниями легких.

Заключение

В настоящее время вопросы рациональной фармакотерапии и оптимального выбора ЛС при различных заболеваниях особенно актуальны. Среди всех ЛС, доказавших свое положительное влияние на ССР, БАБ занимают лидирующие позиции у пациентов с АГ, ИБС (стенокардией, ИМ), сердечной недостаточностью, тахикардиями. Кардиоселективный БАБ бисопролол имеет большую доказательную базу эффективности у больных с сочетанной сердечно-сосудистой патологией, в том числе имеющих сопутствующие бронхообструктивные заболевания. Он обладает также хорошим профилем безопасности и переносимости. Бипрол является эффективным воспроизведенным бисопрололом с доказанной терапевтической эффективностью и фармакоэкономическими преимуществами.

Литература

- Allen LA, O'Donnell CJ, Guigliano RP et al. Care concordant guidelines predict decreased long-term mortality in patient with unstable angina pectoris and non ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1218–22.
- Dramatic underutilization of proven medications for CV prevention. *Lancet* 2011 (Published Online).
- Погосова Г.В., Колтунов И.Е., Соколова О.Ю. Вторичная профилактика артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца в реальной клинической практике Российской Федерации. М.: Викас-принт, 2009.
- Эрлих АД, Грацианский НА. от имени участников регистра РЕКОРД. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. *Кардиология*. 2009; 7–8: 4–12.
- Шальнова СА, Баланова ЮА, Константинов В. В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *РЖК*. 2006; 4: 45–50.
- Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр), 2010.
- Гуревич МА. Современные подходы к применению β-адреноблокаторов. *Экономический вестн. фармации*. 2003; 3 (61): 63–4.
- Полтавская МГ, Арефьева АБ, Чурганова ЛЮ. и др. Метопролол без ингибиторов АПФ и в сочетании с нитроглицерином: сравнительное исследование влияния на ремоделирование желудочков сердца у больных хронической сердечной недостаточностью. *Сердечная недостаточность*. 2004; 4 (26): 132–6.
- Metra M, Giubbini R, Nodari S. Differential effects of β-blockers in patients with failure: a prospective, randomized, double-blind comparison of the long-term of metoprolol versus carvedilol. *Circulation* 2000; 102 (5): 546–51.
- Wikstrand J, Hjalmarson A, Waagstein F. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol CR/XL randomized intervention trial in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40 (3): 491–98.
- Danbolt B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
- Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317 (7160): 713–20.
- Nuttall SL, Toescu V, Kendall MJ. β-Blockade after myocardial infarction. *BMJ* 2003; 320 (7234): 581–8.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
- Chen J, Radford MJ, Wang Y et al. Effectiveness of β-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1950–6.
- Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of β-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 489–97.
- Dransfeld MT, Rowe SM, Johnson JE et al. Use of β-blockers and the risk of death in hospitalised patients with acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2008; 63: 301–5.
- Sakamaki F, Oya H, Nagaya N et al. Higher prevalence of obstructive airway disease in patients with thoracic or abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2002; 36: 35–40.
- Brixius K et al. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *British J Pharmacol* 2001; 133: 1330–8.
- Haasis R, Bethge H. Exercise blood pressure and heart rate reduction 24 and 3 hours after drug intake in hypertensive patients following 4 weeks of treatment with bisoprolol and metoprolol: a randomized multicentre double-blind study (BISOMET). *Eur Heart J* 1987; 8: 103–13.
- CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
- Von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 231–8.
- Schouten O, Poldermans D, Visser L et al. Fluvastatin and bisoprolol for the reduction of perioperative cardiac mortality and morbidity in high-risk patients undergoing non-cardiac surgery: rationale and design of the DECREASE-IV study. *Am Heart J* 2004; 148 (6): 1047–52.
- Кукес В.Г., Остроумова О.Д., Мамаев В.И. и соавт. Эффективность и безопасность различных бета-адреноблокаторов у пациентов с изолированной систолической гипертензией и сопутствующими сахарным диабетом и обструктивными заболеваниями легких. *Тер. арх.* 2003; 75 (8): 43–7.
- Chatterjee SS. The cardioselective and hypotensive effects of bisoprolol in hypertensive asthmatics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8: 74–7.
- Jabbar A, Macdonald PS, Keogh AM et al. Differences between β-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 27: 55 (17): 1780–7.
- Кадаева ДА, Масуев КА, Ибрагимова М.И. Оценка эффективности и безопасности применения селективных β-адреноблокаторов небиволола и бисопролола при нарушениях ритма сердца у больных ХОБЛ пожилого и старческого возраста. *Пульмонология*. 2009; 5: 68–72.
- Keleyian SJ, Brauner CA, Ehrman JK et al. Reproducibility of peak oxygen uptake and other cardiopulmonary exercise parameters: implications for clinical trials and clinical practice. *Chest* 2010; 138 (4): 950–5.
- Манешина ОА, Ерофеева С.Б., Белоусов Ю.Б., Соколов АВ. -адреноблокаторы в лечении артериальной гипертензии – место бисопролола. *Cons. Med.* 2010; 12 (5): 46–51.
- Арипина Е.Е., Куликов А.Ю., Язудина Р.И., Рашид МА. Фармакоэкономическое исследование применения препаратов бисопролола в лечении артериальной гипертензии средней и легкой степени тяжести. *Фармакоэкономика*. 2011; 4 (4): 31–5.

Гендерные аспекты ишемической болезни сердца: реальная клиническая практика и перспективы

Г.Н.Гороховская, Е.С.Соколова, М.М.Петина

ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет

Минздравсоцразвития РФ

Резюме. В последние годы в мире активно обсуждаются различия в течении заболеваний у мужчин и женщин, что стало основой для формирования гендерных подходов к лечению. Наряду с общими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин развивается дефицит эстрогенов в постменопаузе и имеется тенденция к атипичному болевому синдрому при ишемической болезни сердца (ИБС) или эквивалентным проявлениям стенокардии в виде боли в животе, одышки, необъяснимой слабости. Важной особенностью течения ИБС у женщин является более частое поражение мелких сосудов, а не магистральных венечных артерий. Для ряда кардиологических препаратов на сегодняшний день специфические гендерные различия остаются недостаточно исследованными. Необходимы дальнейшие исследования, финальным этапом которых должна стать разработка дифференцированных по половому признаку стандартов назначения сердечно-сосудистых препаратов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гендерные различия, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Gender aspects of ischemic heart disease: actual clinical practice and perspectives

G.N.Gorokhovskaya, E.S.Sokolova, M.M.Petina

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

Summary. In recent years, male and female differences in the course of diseases have been actively discussed in the world, which has become the basis for elaborating gender approaches to treatment. Along with the overall risk factors of cardiovascular diseases, women develop estrogen deficiency in postmenopause and show a tendency for atypical pain syndrome in coronary heart diseases (CHD) or for anginal equivalent manifestations as abdominal pain, dyspnea, and unexplained weakness. The important feature of the course of CHD is more frequent lesion of minor vessels, rather than great coronary arteries. Specific gender differences remain today inadequately studied for a number of cardiac medicaments. There is a need for further investigations, the final stage of which must be to develop gender-differentiated standards for the prescription of cardiovascular agents.

Key words: coronary heart disease, gender differences, risk factors for cardiovascular diseases.

Сведения об авторах

Гороховская Галина Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №1 ГОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития РФ

Соколова Екатерина Сергеевна – врач ГОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития РФ

Петина Мария Михайловна – канд. мед. наук, асс. каф. госпитальной терапии №1 ГОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития РФ. E-mail: mariapetina@mail.ru

По данным ВОЗ, основной причиной смертности населения во всем мире являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Россия занимает 1-е место в этом списке (36%), поскольку смертность от сердечно-сосудистой патологии у мужчин составляет 41%, а у женщин – 46%.

По результатам переписи населения 2002 г. в России зарегистрирована самая низкая продолжительность жизни в Европе (не считая стран СНГ). Так, средняя продолжительность жизни россиян независимо от половой принадлежности составляет 67 лет; у мужчин – 58 лет, у женщин – 72 года.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК), к немодифицируемым факторам риска (ФР) возникновения ССЗ относят пол и возраст. В последние годы в мире активно обсуждаются различия

в течении заболеваний у мужчин и женщин, что стало основой для формирования гендерных, т.е. зависящих от пола, подходов к лечению. Особое значение приобрели исследования по изучению гендерных особенностей в кардиологии, поскольку они наиболее выражены именно при ССЗ. Исследования гендерных аспектов кардиологии акцентируют внимание врачей на росте уровня сердечно-сосудистой патологии, способствуют разработке соответствующих подходов к выявлению и лечению заболеваний.

Гендерные аспекты кардиологии отражены в международных исследованиях, однако следует отметить, что больше внимания было уделено мужчинам. Многие годы участие женщин в рандомизированных клинических исследованиях было сведено к минимуму. Сегодня проводятся исследования с участием

только женщин с сердечно-сосудистой патологией, в частности, например, программы Red in Women, разработанная в 2004 г. Американским обществом кардиологов (АОК) и Women at Heart, созданная ЕОК в 2005 г. Эти инициативы акцентируют внимание на росте уровня ССЗ у женщин и способствуют разработке гендерных подходов к их выявлению и лечению. Достаточно обширная информация о ССЗ у женщин отражена в материалах конференции ЕОК The Policy Conference of the European Society of Cardiology, где проанализированы и суммированы имеющиеся данные и предложены рекомендации по улучшению стратификации, диагностики и лечения кардиальной патологии [1].

Во Фрамингемском исследовании впервые были представлены существенные отличия между мужчинами и женщинами с ишемической болезнью сердца (ИБС). Первым наиболее частым проявлением ИБС у женщин становится стенокардия, в то время как у мужчин – острый инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST.

Летальность от сердечно-сосудистых причин в группе женщин составила 55%, а в группе мужчин – 43%. Исходы ИБС в целом менее благоприятны для женщин, чем для мужчин.

Достаточно часто в клинической практике врачи встречаются с тем, что мужчины и женщины по-разному реагируют на прием фармакологических препаратов для лечения сердечно-сосудистой патологии, что может быть связано с физиологическими различиями, а также с отличиями фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств [2–4].

Гендерные физиологические различия сердечно-сосудистой системы (ССС):

- частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое у женщин выше, чем у мужчин, в среднем на 3–5 уд/мин, следовательно, продолжительность сердечного цикла меньше;
- у женщин меньше размер сердца, коронарных сосудов и размер всех органов тела по сравнению с мужчинами;
- женщины гораздо чаще мужчин обращаются к врачу по поводу болей в грудной клетке, однако им гораздо реже выполняются ЭКГ в покое, нагрузочные пробы, но чаще назначаются транквилизаторы, что отчасти связано с описанием нетипичных для ИБС болей в грудной клетке;
- нагрузочные пробы, выполняемые у женщин, менее информативны в диагностике ИБС;
- у молодых женщин с низкой вероятностью ИБС нагрузочные тесты могут давать ложноположительные результаты, и наоборот, заболевание «одной коронарной артерии», которое чаще встречается у женщин, чем у мужчин, может не проявляться при нагрузочных тестах;
- у женщин чаще отмечается безболевого ишемия миокарда и недиагностированный ИМ;
- большая продолжительность интервала Q–T у женщин, которая зависит от менструального цикла и удлиняется на протяжении периода менструации;
- изменение количества жидкости в организме женщины на протяжении разных периодов менструального цикла;
- различное влияние токсинов (например, табака и алкоголя) на мужской и женский организм;



ДИРОТОН®

Ингибитор АПФ III поколения лизиноприл 2,5, 5, 10 и 20 мг
В упаковке 14, 28 или 56 таблеток

В! Не метаболизируется в печени

В! Не проникает в жировую ткань

В! Продолжительность действия 24-30 часов

В! Фармакоэкономические преимущества при использовании



МАКСИМАЛЬНАЯ ЗАЩИТА

Рег. удостоверение П №011426/01–190210

**Препарат выбора
для лечения гипертонии
и сердечной недостаточности**



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва
119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8,
e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

- различия в активности метаболизирующих энзимов. Многие препараты для лечения заболеваний ССС метаболизируются ферментами системы цитохрома Р-450. Эндогенные гормоны, включая эстрогены и прогестины, также метаболизируются вышеуказанными ферментами. Несмотря на то что у мужчин выше активность изоферментов CYP1A2, CYP2D6 и, вероятно, CYP2E1, у женщин наблюдается склонность к более высокому клиренсу субстратов CYP3A4;
- при межгендерной пересадке чаще наступает реакция отторжения, т.е. пересадка женского сердца на мужской организм относительно неблагоприятна.

ФР развития атеросклероза и ИБС

Большинство из общепризнанных ФР ССЗ являются общими для мужчин и женщин, однако накопленные к настоящему времени научные данные свидетельствуют о наличии определенных особенностей проявления ФР в женской популяции.

ФР развития ИБС более агрессивно влияют на женщин, чем на мужчин. Отмечается иная, чем у мужчин, частота встречаемости и значимость сердечно-сосудистых ФР. Важно, что у женщин значительно чаще встречается сочетание 2 и более ФР (82%), чем у мужчин (56,1%). По другим данным, сочетание 2 ФР выявлено у 46,7% женщин, 3 – у 20%. При этом некоторые ФР уникальны для женщин, учитывая их репродуктивный статус, в частности, это менопауза, прием оральных контрацептивов и отягощенный гинекологический анамнез. Наряду с общими ФР ССЗ у женщин имеется ФР – развитие дефицита эстрогенов в постменопаузе. Взаимосвязь между менопаузой и риском ССЗ была изучена во многих исследованиях, в большинстве которых обнаружен рост встречаемости ИБС после менопаузы.

Пол и возраст

До 55 лет заболеваемость ИБС среди мужчин в 3–4 раза выше, чем у женщин (исключение составляют женщины, страдающие артериальной гипертензией, гиперлипидемией, сахарным диабетом – СД, при ранней менопаузе). После 75 лет заболеваемость ИБС среди мужчин и женщин одинакова. Такое своеобразное отставание от мужчин во многом связывают с ролью женских половых гормонов. При раннем климаксе в возрасте 39–40 лет возраст риска ССЗ снижается до 45–50 лет. Гормональная терапия неспособна полностью защитить женщину после наступления менопаузы и даже может увеличить риск для тех женщин, которые уже перенесли сердечный приступ.

Наследственность

О роли генетической предрасположенности в развитии ИБС говорят следующие научные факты. Заболеваемость ИБС была в 6 раз, а ИМ в 8 раз выше среди людей с отягощенной наследственностью. При этом в возрасте до 50 лет ИБС встречается в 12 раз чаще у людей с неблагоприятной наследственностью. Генетические факторы, предопределяющие развитие ИБС, у женщин играют большую роль, чем у мужчин.

Курение

Курение, особенно у молодых мужчин и женщин, существенно увеличивает риск развития ИБС, ИМ, инсульта, сердечной недостаточности (СН), смертель-

ных осложнений от этих заболеваний и внезапной смерти. Риск развития ССЗ и осложнений напрямую зависит от количества выкуриваемых сигарет. В отличие от мужчин, у которых выкуривание более 15 сигарет в сутки увеличивает риск, у женщин риск увеличен даже при выкуривании 1–4 сигарет в сутки. Кроме того, курение способствует раннему наступлению менопаузы. Следует отметить, что в женской популяции неблагоприятным в плане будущих сердечно-сосудистых событий рассматривается сочетание курения с применением пероральных контрацептивов [5].

Уровень глюкозы

Особое внимание необходимо уделять пациентам группы риска по развитию СД типа 2 (наличие СД у ближайших родственников, особенно по материнской линии, страдающих ожирением, особенно абдоминальным вариантом, женщины, имевшие СД во время беременности – гестационный диабет, родившие детей с весом при рождении более 4 кг).

Уровень липидов

Повышенный уровень холестерина (ХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и сниженный уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) вносят примерно одинаковый вклад в развитие ИБС у мужчин и женщин. Повышенный уровень триглицеридов (ТГ) увеличивает риск развития ССЗ у женщин, чем у мужчин. Так, повышение уровня ТГ на каждые 1,0 ммоль/л повышает риск развития ИБС на 30% у мужчин и на 69% у женщин. У молодых женщин уровень ХС и ЛПНП ниже, чем у мужчин. Однако после наступления менопаузы в течение каждого последующего года уровень ХС возрастает. У женщин с метаболическим синдромом чаще, чем у мужчин, выявляется ИБС.

Клиническая картина

По данным АОК, из всех умерших скоропостижно у 50% мужчин и 63% женщин ранее не было признаков какой-либо сердечной болезни, и первые симптомы оказались последними. Данные исследования Myocardial Infarction Triage and Intervention Registry показывают, что госпитальная смертность от ОИМ составляет 16% для женщин и 11% для мужчин. После перенесенного острого ИМ риск внезапной смерти у женщин значительно выше. Тем не менее до сих пор их обследуют не столь настойчиво на предмет наличия ИБС, нежели мужчин. У женщин имеется тенденция к атипичному болевому синдрому при ИБС или эквивалентным проявлениям стенокардии в виде боли в животе, одышки, необъяснимой слабости [6]. В связи с тем, что начало заболевания у них приходится на более поздний возраст, чем у мужчин, сформировавшаяся к этому времени сопутствующая возрастная патология может маскировать ангинозный приступ [7].

Доказано, что эректильная дисфункция (ЭД) является облигатным ФР кардиоваскулярных заболеваний. Результаты проведенных исследований показали, что пациенты с ЭД, даже при отсутствии клинических проявлений стенокардии и ИМ в анамнезе, в 20% случаев имеют признаки ишемии миокарда при проведении нагрузочных проб. ЭД – своеобразный индикатор наличия дисфункции эндотелия и состояния сосудистой системы всего организма. Согласно рекомендациям Национального института здоровья

США определение утреннего уровня тестостерона относится к обязательным диагностическим исследованиям при ИБС и ЭД.

Montorsi и соавт. в своей работе оценивали временные соотношения между появлением симптомов ИБС и ЭД. Среди 147 таких пациентов симптомы ЭД проявлялись у 67% до клинического или инструментального выявления ИБС. Средний временной интервал между началом ЭД и ИБС у этих пациентов составил 38,8 мес – время, необходимое для прогрессирования нарушений кровотока в коронарных сосудах от умеренно выраженных до клинически значимых. Рассчитанный 10-летний риск развития ССЗ достоверно более высок у мужчин с ЭД по сравнению с сопоставимой по возрасту группой мужчин без нарушения эректильной функции – 56,6 и 32,6% соответственно.

Эндокринное старение женщин – прогрессивное повышение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в плазме крови и сопутствующее ему снижение уровня эстрадиола. Данный процесс заканчивается прекращением гормонпродуцирующей функции яичников, уровень ФСГ устанавливается на постоянно высоком уровне (выше 30 МЕ/л), образование эстрогенов значительно снижается, и эстрон становится основным эстрогеном в организме женщины.

В последние годы убедительно доказано, что у женщин в постменопаузе с измененными коронарными артериями эстрогены уменьшают или нивелируют индуцированную ацетилхолином вазоконстрикцию. Важной особенностью течения ИБС у женщин является более частое поражение мелких сосудов, а не магистральных венечных артерий. Исходя из данных о влиянии эстрогенов на сосудистую стенку можно предположить, что эстрогендефицитное состояние способствует прежде всего развитию дисфункции мелких сосудов. В исследовании у молодых женщин с дефицитом эстрогенов выявлено снижение локального кровотока без поражения крупных венечных артерий. Нарушения функционального состояния ССС и внутрисердечной гемодинамики обосновывают назначение заместительной гормональной терапии с позиций их кардиопротективного эффекта.

Лечение ИБС

Основной вопрос при лечении ИБС – обоснованность лечения мужчин и женщин по единым принципам, представленным в международных экспертных рекомендациях, которые основаны на данных, полученных в исследованиях с преимущественным включением мужчин.

β-адреноблокаторы

По рекомендациям ЕОК 2010 г. доказана необходимость применения β-адреноблокаторов (БАБ) для улучшения прогноза у пациентов со стенокардией, перенесших ИМ или страдающих СН. Таким пациентам БАБ рекомендуют как препараты 1-й линии антиангинальной терапии.

На протяжении долгих лет в литературе приводились примеры гендерных различий фармакокинетических свойств кардиоселективных и неселективных БАБ. Так, селективный БАБ метопролол первично метаболизируется с помощью энзима CYP2D6. Существуют доказательства того, что у мужчин выше ак-

тивность данного фермента и, соответственно, более быстрый клиренс метопролола. У женщин, наоборот, наблюдается значительно более низкий периферический объем распределения метопролола, поэтому им свойственны значительно более высокие уровни метопролола в плазме крови: максимальные концентрации могут быть приблизительно на 100% выше, чем у мужчин. Помимо этого, у женщин экспозиция к метопрололу увеличивается во время приема оральных контрацептивов. А концентрация неселективного БАБ пропранолола в плазме крови у женщин выше, чем у мужчин, приблизительно на 80% [9, 10].

В целом отмечено, что у женщин концентрация в крови БАБ, особенно неселективных, выше по сравнению с мужчинами. Кроме того, наблюдается более выраженное снижение ЧСС и систолического давления во время терапии БАБ. При приеме указанных БАБ меньшее увеличивается ЧСС под влиянием физической нагрузки [10]. Тем не менее, изучая данные 4 больших клинических исследований по изучению метопролола для вторичной профилактики острых коронарных событий, можно сделать вывод, что различий в его эффективности у мужчин и женщин нет [8].

Основные клинические исследования терапии БАБ после ИМ для вторичной профилактики выявили противоречивые результаты относительно специфических гендерных различий. Стоит отметить, что эти исследования не включали достаточного числа женщин, что не позволяет считать полученные данные статистически значимыми. Согласно результатам проведенного метаанализа 5 рандомизированных клинических исследований с общим количеством привлеченных пациентов свыше 5 тыс. (среди них женщины составляли 1/5 часть) с целью изучения влияния метопролола на уровень смертности после ИМ выявлено уменьшение количества случаев кардиоваскулярной смерти в одинаковой степени у обоих полов [8, 11].

В исследовании MERIT-HF (Metoprolol Controlled Release/Extended Release Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure), как и в исследовании CO-PERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival), снижение показателя смертности при анализе подгруппы женщин не было статистически значимым. Только при проведении post-hoc анализа исследования CIBIS II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) установлено, что прогностические преимущества приема БАБ для женщин были более значимы, чем для мужчин [11, 12].

Результаты использования БАБ при СН у женщин менее благоприятны, чем у мужчин. Однако необходимо принимать во внимание тот факт, что эти исследования включали значительно меньшее число женщин, чем мужчин. Поэтому данные результаты можно обосновать не только этим, но и тем, что женщины, принимавшие участие в исследованиях, были старше и имели большее количество сопутствующей патологии, чем мужчины. После того как полученные данные основных исследований БАБ были включены в метаанализ (свыше 8900 пациентов), результаты выявили значимое уменьшение уровня смертности у женщин [11]. Ввиду того что данные исследований противоречивы, они нуждаются в дальнейшем изучении.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (C.Brоекman и соавт.), целью которого было изучение влияния бисопролола на сексуальную

функцию у мужчин (у 26 пациентов с АГ в возрасте 25–70 лет, разделенных на 2 группы), было выявлено, что у мужчин с изначально нормальной сексуальной функцией на фоне приема бисопролола улучшились параметры сексуальной функции. Бисопролол в значительно большей степени, чем другие БАБ, улучшает показатели качества жизни и не оказывает отрицательного влияния на психовегетативный статус пациентов.

Нитраты

С момента, когда в 1879 г. В.Мурелл предложил нитроглицерин для лечения «angina pectoris», на протяжении более 130 лет нитраты являются основными препаратами в кардиологии.

У 76% пациентов с ИБС самым назначаемым классом остаются пролонгированные нитраты, при этом их назначают в комбинации с другими антиангинальными препаратами гемодинамического действия. По данным клинических исследований при назначении нитратов возникновение головной боли чаще регистрируется у женщин с ИБС, но более детальный анализ выявляет зависимость этого факта от коронарного атеросклероза меньшей выраженности, ассоциируемого с женским полом [13, 14]. Также установлено, что в остром периоде ИМ мужчины нуждаются в большем количестве наркотических анальгетиков, чем женщины.

Антагонисты кальция

Антагонисты кальция (АК) способны полностью устранить или ослабить симптомы стенокардии, однако их благоприятное влияние на прогноз выживаемости, частоту осложнений не доказано. Проходя метаболизм 1-го ряда в печени, АК у мужчин часто сохраняют более высокую концентрацию, чем у женщин, что объясняется повышенной активностью у последних CYP3A4. Особенно это касается нифедипина и верапамила при внутривенном введении [15–17]. При пероральном приеме верапамила у женщин старшего возраста снижение артериального давления более значимо, чем у молодых, что объясняют замедлением клиренса верапамила в пожилом возрасте.

В исследовании ACCT (Amlodipine Cardiovascular Community Trial) антигипертензивная эффективность амлодипина после поправки на возраст и массу тела была более выраженной у женщин и зависела от приема ими гормональной заместительной терапии. По данным исследования HOT (Hypertension Optimal Treatment) при приеме АК фелодипина клинические последствия у женщин были лучшими при более выраженном снижении уровня диастолического давления [16, 18].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Следует отметить, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) обладают кардио- и вазопротективным эффектом. Кардиопротективный эффект основан на восстановлении баланса между потребностью и обеспечением миокарда О₂, снижении пред- и постнагрузки левого желудочка (ЛЖ), уменьшении объемов и массы, замедлении ремоделирования ЛЖ, уменьшении симпатической стимуляции, антиаритмическом эффекте. Вазопротективный эффект заключается в потенциально пря-

мом антиатерогенном эффекте, антипролиферативном и антимиграционном эффекте в отношении гладкомышечных клеток, моноцитов, нейтрофилов; улучшении функции эндотелия, антитромбоцитарном эффекте, усилении эндогенного фибринолиза, улучшении податливости артерий и их тонуса.

Так, по данным клинического исследования GISSI-3, ИАПФ лизиноприл, назначаемый пациентам с ИБС, уменьшает общую смертность, смертность от сердечно-сосудистых причин, частоту развития СН и возникновения других осложнений. Лизиноприл, назначаемый после развития ИМ, редко приводит к развитию тяжелой артериальной гипотензии.

Нами было проведено исследование, показавшее эффективность применения ИАПФ лизиноприла (Диротон) при ИБС и безболевого ишемии миокарда (БИМ). На фоне терапии препаратом Диротон достоверно уменьшилась частота эпизодов БИМ. Кроме того, наблюдалась положительная динамика показателей реологических свойств крови. Выявлено уменьшение степени агрегации эритроцитов, спонтанной агрегации тромбоцитов, вязкости крови.

Недавно в ряде стран (Великобритания, Испания, Бельгия) лизиноприл был утвержден для лечения диабетической нефропатии, в Мексике, Португалии и Новой Зеландии – для лечения больных диабетической ретинопатией.

Сегодня проводятся исследования, посвященные изучению применения ИАПФ при лечении ИБС отдельно для мужчин и женщин. Результаты гендерных различий применения ИАПФ находятся на стадии изучения.

Статины

Статины не влияют непосредственно на симптомы заболевания, однако длительный их прием значительно улучшает выживаемость многих больных со стенокардией, снижает риск тяжелых сердечно-сосудистых осложнений и потребность в оперативном лечении ИБС. Основным критерием назначения статинов при стенокардии является гиперхолестеринемия.

Назначение статинов обязательно даже при нормальных показателях липидного обмена всем больным с постинфарктным кардиосклерозом и лицам с сопутствующим СД (плейотропные эффекты статинов). В начале лечения статинами необходим лабораторный контроль функции печени.

Плейотропные эффекты статинов заключаются в улучшении функции сосудистого эндотелия, торможении пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, антитромбоцитарном действии, улучшении фибринолиза, противовоспалительном действии.

По данным исследований 4S (4444 пациентов со стенокардией или ранее перенесенным ИМ и повышенным уровнем ХС), CARE (Cholesterol and Recurrent Events) и HPS (Heart Protection Study, включившего свыше 20 тыс. пациентов) [19, 20] выявлено следующее:

- частота назначения статинов женщинам остается низкой по сравнению с мужской популяцией, причем не только в России, но и в наиболее развитых европейских странах;
- концентрация статинов в крови у женщин выше, чем у мужчин;

- частота возникновения побочных эффектов на фоне терапии статинами выше у женщин.

Несмотря на очевидность существования важной связи между уровнем липидов и ИБС у женщин, клинические исследования по вопросу первичной и вторичной профилактики ИБС не включали женщин в достаточном количестве или не сообщали результаты отдельно для женщин. Лишь в последние годы относительно вторичной профилактики ИБС у женщин в некоторые многоцентровые исследования включают большее количество женщин, для того чтобы можно было сделать определенные выводы по данному вопросу [21, 22].

Антитромбоцитарная терапия

Фармакокинетика ацетилсалициловой кислоты (АСК) у мужчин и женщин различна. У мужчин она более выражено влияет на агрегацию тромбоцитов, что связано с действием тестостерона. Биодоступность АСК выше у женщин, а клиренс АСК ниже и период его полураспада дольше. Насколько важны такие гендерные различия для клинической практики, в настоящее время не установлено [23].

При приеме клопидогреля и тиклопидина не установлено существенных гендерных различий [24, 25]. Несмотря на существование данных относительно гендерных различий касательно частоты использования тиаенопиридинов, рекомендации по их использованию одинаковы для обоих полов.

По результатам исследований выявлено, что женщинам реже, чем мужчинам, назначают АСК и антиагрегантные средства, особенно при наличии острого коронарного синдрома [26]. Это, очевидно, связано с большим количеством противопоказаний к назначению АСК, особенно у женщин с сохраненной менструальной функцией. Однако в последние годы, после того как была доказана эффективность малых доз АСК (клиническая эффективность АСК в дозах от 75 до 325 мг не отличалась, в то же время при повышении дозировки возрастает риск кровотечения), безопасность ее применения у женщин значительно возросла. Данные относительно побочных эффектов АСК также не имеют достоверных различий у мужчин и женщин [27]. Большинство широкомасштабных исследований по изучению роли АСК для первичной и вторичной профилактики ИБС были выполнены преимущественно на мужчинах. А свидетельства об эффективности АСК у женщин взяты в основном из небольших исследований и имеют в большей степени наблюдательный, чем доказательный характер. Практические подходы к применению АСК с целью вторичной профилактики ИБС у мужчин и женщин на сегодняшний день одинаковы. Есть сообщения о том, что АСК снижает уровень смертности у женщин с ИБС, не вызывая никаких отрицательных последствий, т.е. эффект АСК у мужчин и женщин с ИБС является сравнимым [8].

При метаанализе исследований с привлечением свыше 6,5 тыс. пациентов (27% женщин, 73% мужчин) по использованию антиагрегантных препаратов у больных, которым проводились первичные коронарные вмешательства, было выявлено благотворное воздействие применения ингибитора гликопротеина IIb/IIIa абсиксимаба для предупреждения смерти, ИМ и потребности в повторной реваскуляризации, которое не зависело от пола пациентов. Тем не

менее у женщин наблюдался более высокий уровень геморрагических осложнений вследствие приема абсиксимаба [28]. Следует принять во внимание целесообразность использования меньших доз препаратов у женщин, которые одновременно принимают гепарин и ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa. Риск возникновения кровотечений у женщин может быть снижен в 2–3 раза путем назначения дозы с учетом поправки на массу тела пациента [29].

Таким образом, для ряда кардиологических препаратов на сегодняшний день специфические гендерные различия исследованы недостаточно. Необходимы дальнейшие исследования, финальным этапом которых должна стать разработка дифференцированных по половому признаку стандартов назначения сердечно-сосудистых препаратов. Назначая лекарственные препараты при лечении ИБС мужчинам и женщинам, следует принимать во внимание все специфические аспекты, которые могут влиять на изменение их фармакокинетики.

Литература

1. Stramba-Badiale M. et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the Policy Conference of the European Society of Cardiology. *European Heart J* 2006; 27: 994–1005.
2. Коваленко В.М. Серцево-судинні захворювання у жінок: підводна частина айсберга. *Нова медицина*. 2005; 4: 12–3.
3. Meibohm B, Beierle I, Derendorf H. How important are gender differences in pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 329–42.
4. Татарчук Т.Ф., Ілляш М.Г. Особенности лечения ишемической болезни сердца у женщин. *Укр. кардіол. журн.* 1998; 4: 16–8.
5. Castelli WP. Cardiovascular disease: pathogenesis, epidemiology and risk among users of oral contraceptives who smoke. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 349–56.
6. Douglas PS, Ginsburg CS. The evaluation of chest pain in women. *N Engl J Med* 1996; 334: 1311–5.
7. Bello N et al. Epidemiology of coronary heart disease in women. *Prog Cardiovasc Dis* 2004; 46: 287–95.
8. Jochmann N, Stangl K, Garbe E et al. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 2005; 26 (16): 1585–95.
9. Gbmore DA, Gal J, Gerber JG, Nies AS. Age and gender influence the stereoselective pharmacokinetics of propranolol. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 261: 1181–6.
10. Luzier AB, Killian A, Wilton JH, Wilson MF. Gender-related effects on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 594–601.
11. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1529–38.
12. Schaefer BM, Caracciolo V, Frishman WH, Charney P. Gender, ethnicity, and genes in cardiovascular disease. Part 2: implications for pharmacotherapy. *Heart Dis* 2003; 5 (3): 202–14.
13. Hsi DH, Rosbandel A, Singh N et al. Headache response to glyceryl trinitrate in patients with and without obstructive coronary artery disease. *Heart* 2005; 91 (9): 1164–6.
14. Dickstein K, Kjeksbus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet* 2002; 360: 752–60.
15. Cotreau MM, von Moltke LL, Greenblatt DJ. The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P450 3A substrates. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 33–60.
16. Jochmann N, Stangl K, Garbe E et al. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 2005; 26 (16): 1585–95.
17. Kjeldsen SE, Hedner T, Syvertsen JO et al. for the NORDIL Study Group. Influence of age, sex and blood pressure on the principal endpoints of the Nordic Diltiazem (NORDIL) Study. *J Hypertens* 2002; 20: 1231–37.
18. Лутай М.І., Ванджура В.М. Добова антигіпертензивна ефективність амлодіпину та фелодіпину у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, поєднаною з артеріальною гіпертензією. *Укр. кардіол. журн.* 2000; 5 (6): 30–3.

19. The 4S-Study Group, Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease. The Scandinavian simvastatin survival (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–9.
20. Kulbertus H, Scheen AJ. Clinical study of the month. The MRC/BHF Heart Protection Study. *Rev Med Liege* 2002; 57 (9): 613–6.
21. Волков В.И., Строна В.И., Смолкин И.М. Дислипидемия и нарушение гемостаза у женщин с ишемической болезнью сердца. *Новая медицина*. 2005; 4: 30–3.
22. Berra K. Women, coronary heart disease, and dyslipidemia: does gender alter detection, evaluation, or therapy? *J Cardiovasc Nurs* 2000; 14: 59–78.
23. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
24. Cannon CP, CAPRIE Investigators. Effectiveness of clopidogrel versus aspirin in preventing acute myocardial infarction in patients with symptomatic atherothrombosis (CAPRIE trial). *Am J Cardiol* 2002; 90: 760–2.
25. Serebruany VL, Steinbuhl SR, Berger PB, Malinin AI. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 246–51.
26. Negishi E, Domon Y, Ueda M et al. Surveillance study about the use actual of prescription drugs from the viewpoint of gender. *Yakugaku Zasshi* 2005; 125 (10): 821–7.
27. Ridker PM, Cook NR, Lee I-M et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Eng J Med* 2005; 352: 1293–304.
28. Faraday N, Goldschmidt-Clermont PJ, Bray PF. Gender differences in platelet GPIIb-IIIa activation. *Thromb Haemost* 1997; 77 (4): 748–54.
29. Clayton TC, Pocock SJ, Henderson RA. Do men benefit more than women from an interventional strategy in patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction? The impact of gender in the RITA 3 trial. *Eur Heart J* 2004; 25: 1641–50.

Тип личности Д у больных сахарным диабетом: клиническое значение и особенности психологического статуса

А.Н.Сумин, Н.А.Безденежных, О.И.Райх, А.В.Карпович, Е.В.Корок, Я.Е.Бохан, А.В.Безденежных, О.Л.Барбараш

УРАМН Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, г. Кемерово

Резюме. В последнее время при кардиологических заболеваниях активно изучают дистрессорный тип личности Д, однако до настоящего времени работы по типу личности Д при некардиологической патологии носят единичный характер. Целью настоящего исследования было изучить клиническое значение и особенности психологического статуса в зависимости от наличия типа личности Д у больных сахарным диабетом в сочетании с атеросклерозом различной локализации. Обследовано 143 пациента с сахарным диабетом типа 2 и различными клиническими проявлениями атеросклероза (94 мужчины и 49 женщин), медиана возраста $59,0 \pm 11,0$ (от 36 до 79 лет), проходивших обследование в клинике сердечно-сосудистой хирургии. Для определения типа личности Д использовали опросник DS-14, по результатам теста пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – пациенты с типом личности Д ($n=27$) и 2-я группа – без типа Д ($n=116$). Дополнительно определяли уровень депрессии и личностной тревожности и уровень качества жизни с помощью опросника SF-36. У пациентов оценивали также клинические, лабораторные показатели, показатели эхокардиографии, наличие поражения некардиальных сосудистых бассейнов и распространенность коронарного атеросклероза. Среди пациентов с атеросклерозом различной локализации перед проведением реконструктивных вмешательств сахарный диабет выявлен дистрессорный тип личности в 18,9% случаев. Наличие типа личности Д у таких пациентов было связано с проявлениями тревожности и депрессии, снижением качества жизни по всем изученным подшкалам. При клиническом обследовании тип личности Д был ассоциирован с увеличением объема левого желудочка, более частым поражением брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей, а также с наличием мультифокального атеросклероза.

Ключевые слова: тип личности Д, сахарный диабет, атеросклероз различной локализации.

Type D personality in diabetes mellitus patients: clinical value and psychological status aspects

A.N.Sumin, N.A.Bezdenezhnykh, O.I.Reich, A.V.Karpovich, E.V.Korock, J.E.Bohan, A.V.Bezdenezhnykh, O.L.Barbarash

Establishment of the Russian Academy of Medical Sciences «Scientific-Research Institute for cardiovascular disease complex problems» Siberian Branch of RAMS AN

Summary. Distressed type D personality in cardiac diseases is being actively studied lately; nevertheless, reports on type D personality in non-cardiac pathology are rare. The purpose of this study was to learn the clinical value and the psychological status aspects depending on the presence of type D personality in patients with diabetes mellitus and atherosclerosis of various localization. 143 patients with diabetes mellitus type 2 and various clinical manifestations of atherosclerosis (94 men and 49 women), median age $59,0 \pm 11,0$ (36 to 79 years) have been examined in the Clinic of Cardiovascular Surgery. To determine the type D personality the DS-14 questionnaire was used. Based on test re-

sults patients were divided into 2 groups: group 1 – patients with type D personality (n=27) and group 2 – patients with no type D (n=116). Additionally the level of depression (LD) and trait anxiety as well as quality of life, measured by using the SF-36 questionnaire, were determined. Clinical and laboratory data, echocardiography parameters, the presence of non-cardiac vascular basin lesions and the prevalence of coronary atherosclerosis in patients were also evaluated. Prior the reconstructive interventions the distressed type D personality among the patients with atherosclerosis of various localization is identified in 18,9% of cases. The presence of type D personality in these patients was associated with an anxiety and depression manifestations as well as a decrease in quality of life. On clinical examination type D personality was associated with increased left ventricular, more frequent lesion of the brachiocephalic arteries and arteries of lower extremities as well as the presence of multifocal atherosclerosis.

Key words: personality type D, diabetes mellitus, atherosclerosis of various localization.

Сведения об авторах

Сумин Алексей Николаевич – д-р мед. наук, зав. лаб. патологии кровообращения НИИ КПССЗ. E-mail: sumian@cardio.kem.ru

Безденежных Наталья Александровна – науч. сотр. лаб. патологии кровообращения НИИ КПССЗ. E-mail: bezdna@cardio.kem.ru

Райх Ольга Игоревна – мл. науч. сотр. лаб. патологии кровообращения НИИ КПССЗ. E-mail: raihoi@cardio.kem.ru

Карпович Анна Викторовна – мл. науч. сотр. лаб. патологии кровообращения НИИ КПССЗ. E-mail: karpav@cardio.kem.ru

Корок Екатерина Викторовна – науч. сотр. лаб. патологии кровообращения НИИ КПССЗ. E-mail: korok-82@mail.ru

Безденежных Андрей Викторович – науч. сотр. лаб. патологии кровообращения НИИ КПССЗ. E-mail: bezdav@cardio.kem.ru

Бохан Яна Евгеньевна – лаборант-исследователь лаб. патологии кровообращения НИИ КПССЗ. Тел.: (3842) 64-33-78.

Барбараш Ольга Леонидовна – д-р мед. наук, проф., зав. отд. мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ. E-mail: olb61@mail.ru

Введение

В последнее время при кардиологических заболеваниях активно изучают дистрессорный тип личности Д [1, 2]. Пациенты с таким типом личности отличаются склонностью испытывать негативные эмоции, при этом подавляя их выражение в социальных взаимодействиях [3]. Такой стиль поведения оказывается неблагоприятным для здоровья – кардиологические больные с типом личности Д имеют хуже качество жизни и повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений [4, 5]. Одним из механизмов неблагоприятного влияния типа Д на прогноз при сердечно-сосудистых заболеваниях является повышенная стресс-реактивность [6], что приводит в конечном итоге к повышению концентрации в крови маркеров субклинического воспаления [7, 8] и кортизола [9]. Другим фактором признают поведенческие особенности пациентов с типом Д – склонность к менее здоровому образу жизни, не обращение за медицинской помощью, сокрытие симптомов заболевания от медперсонала, склонность к самообману [10]. Для таких больных характерно плохое самонаблюдение, отказ от обследования при выраженной клинической симптоматике [3]. Хотя подобные черты лиц с типом Д могут иметь негативное влияние на течение болезни не только при сердечно-сосудистых заболеваниях, однако до настоящего времени исследования по типу личности Д при некардиологической патологии носят единичный характер [11]. Учитывая постоянный рост в мире заболеваемости сахарным диабетом (СД) [12], частую встречаемость у такого рода пациентов сосудистых осложнений [13] и существенное ухудшение прогноза больных СД при развитии сердечно-сосудистых заболеваний [14], такие пациенты заслуживают целенаправленного изучения у них психо-

логических факторов риска. Это и послужило предпосылкой для проведения настоящего исследования, целью которого было изучить клиническое значение и особенности психологического статуса в зависимости от наличия типа личности Д у больных СД в сочетании с атеросклерозом различной локализации.

Материал и методы

В исследование включены 143 пациента с СД типа 2 и различными клиническими проявлениями атеросклероза (94 мужчины и 49 женщин), медиана возраста $59,0 \pm 11,0$ (от 36 до 79 лет), проходивших обследование в клинике сердечно-сосудистой хирургии перед операциями на коронарных артериях и других артериальных бассейнах. Диагноз СД типа 2 устанавливался в соответствии с критериями современной классификации СД [15]. Для определения типа личности Д использовали опросник DS-14 [1], состоящий из 14 вопросов, включающий подшкалы NA («негативная возбудимость») и SI («социальная подавленность»). При наличии 10 баллов и выше по каждой из шкал диагностировали тип личности Д. По результатам теста пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – пациенты с типом личности Д (n=27) и 2-я группа – без типа Д (n=116). Дополнительно определяли уровень депрессии (УД) и личностной тревожности с помощью опросников «Шкала депрессии» и Спилбергера–Ханина, уровень качества жизни с помощью опросника SF-36.

В выделенных группах оценивали распространенность факторов риска атеросклероза (показатели липидного профиля, наличие артериальной гипертензии, табакокурение). Кроме того, учитывали выраженность клинической симптоматики заболевания, наличие в анамнезе инфаркта миокарда, острых на-

Таблица 1. Результаты психологического тестирования у больных СД и атеросклерозом различной локализации в зависимости от наличия типа личности Д

Показатели	1-я группа тип Д (n=27)	2-я группа без типа Д (n=116)	p
NA – негативная возбудимость, баллы (Me±Q)	14,0±3,0	6,0±±,0	<0,001
SI – социальное подавление, баллы (Me±Q)	15,3±5,0	8,2±3,1	<0,001
Личностная тревожность, баллы (Me±Q)	45,0±13,0	31,0±6,0	<0,001
УД, баллы (Me±Q)	57,0±10,0	50,0±6,0	<0,001
Качество жизни (опросник SF-36)			
GH – общее состояние здоровья, баллы (Me±Q)	50±46	69±11	<0,001
PF – физическое функционирование, баллы (Me±Q)	50±40	76±14	<0,001
RP – влияние физического состояния на ролевое функционирование, баллы (Me±Q)	45±36	70±15,5	<0,001
RE – влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование, баллы (Me±Q)	40±35	76±27	<0,001
SF – социальное функционирование, баллы (Me±Q)	45±10	65±27	<0,001
BP – влияние интенсивности боли на ролевое функционирование, баллы (Me±Q)	41±35	66±19,5	<0,001
VT – жизнеспособность (баллы, Me±Q)	45±24	65±21	<0,001
MH – самооценка психического здоровья (баллы, Me±Q)	40±49	66±11	<0,001

рушений мозгового кровообращения, наличие сопутствующих заболеваний. Всем больным проводили эхокардиографию (аппарат Aloka 5500). При этом оценивали конечнодиастолический (КДР) и систолический (КСР) размеры, конечнодиастолический (КДО) и систолический (КСО) объемы левого желудочка (ЛЖ), размеры левого предсердия, полостей правых камер сердца, фракцию выброса ЛЖ (ФВЛЖ), толщину стенок ЛЖ.

Оценка наличия и распространенности атеросклеротического поражения проводилась с помощью цветного дуплексного сканирования (ЦДС) экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий (БЦА) и артерий нижних конечностей (АНК) (аппарат Aloka 5500). По показаниям проводилась ангиография БЦА с целью уточнения локализации и анатомических особенностей окклюзионно-стенозных изменений после выполнения ЦДС. Пациенты с поражением аорты и ее крупных ветвей, атеросклерозом АНК подвергались аортографии и/или селективной периферической ангиографии. Одновременно с исследованием некоронарных артериальных бассейнов или в предшествующий период времени (но не ранее чем за 6 мес) пациентам проводили коронарную ангиографию (КАГ) (установки Coroscor, Innova и Artis). По результату КАГ оценивалось количество пораженных магистральных коронарных артерий при наличии в них стеноза, суживающего просвет сосуда на 70% и более, ствола левой коронарной артерии – на 50% и более. Мультифокальным атеросклерозом (МФА) считалось одновременное наличие стенозов 30% и более в 2 и более артериальных бассейнов.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ Statistica 6.0. Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. С учетом того, что для всех количественных переменных распределение отличалось от нормального, выявление межгрупповых различий проводилось с помощью критерия Манна–Уитни. Для сравнения групп по качественным признакам применялся критерий χ^2 (хи-квадрат). Уровень критической значимости (p) был принят равным 0,05.

Результаты

Пациенты 2 групп не различались по полу, возрасту, распространенности факторов риска атеросклероза, индексу массы тела, частоте инфарктов и инсультов в анамнезе. Подавляющее большинство пациентов 2 групп (118 из 143) подвергались коронарному шунтированию. Плановое чрескожное коронарное вмешательство, каротидная эндартерэктомия и операции на АНК проводились с одинаковой частотой у пациентов 2 групп, в то время как оперативное вмешательство на брюшной аорте значительно чаще выполнялось у пациентов с типом личности Д (14,8 и 1,7%; $p<0,001$). При анализе лекарственной терапии в дооперационном периоде выявлено более частое назначение β -адреноблокаторов (в 63% случаев) и статинов (85%) пациентам с типом личности Д по сравнению с контролем (38 и 62% соответственно). При этом антагонисты рецепторов к ангиотензину II, диуретики и нитраты пациентам с типом Д назначались реже ($p<0,05$). Возможно, причиной этого являются различия в распространенности атеросклероза в группах, а также различная склонность пациентов следовать рекомендациям врача. При оценке лабораторных показателей уровень гликированного гемоглобина был выше в группе сочетания СД с типом личности Д (6,4%), чем у больных без типа Д (5,6%), но различия не достигли статистической значимости ($p=0,858$). Данная тенденция вполне укладывается в наше представление о лицах с типом Д, которые менее склонны придерживаться советов врача и следовать диетическим рекомендациям.

При оценке результатов психологического тестирования (табл. 1) уровень личностной тревожности и депрессии в группе пациентов с типом Д был значительно выше. При анализе данных опросника SF-36 были выявлены значимо более высокое качество жизни, оцененное по всем шкалам опросника в группе пациентов без типа Д, причем уровень значимости по всем показателям был намного ниже критического ($p<0,001$). Наибольшей разницей была для подшкал, отражающих лимитирующее влияние физических нагрузок (PF), а также для подшкал, отражающих, в какой степени физическое и эмоциональное

Таблица 2. Результаты инструментального обследования больных СД и атеросклерозом различной локализации в зависимости от наличия типа личности Д

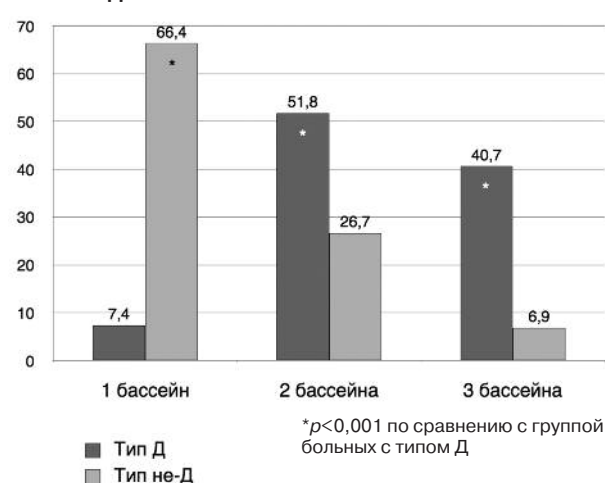
Показатели	1-я группа тип Д (n=27)	2-я группа без типа Д (n=116)	p
КДО ЛЖ, мл (Me±Q)	170,5±43,0	147,0±53,0	0,017
КДР ЛЖ, см (Me±Q)	5,8±0,8	5,4±0,9	0,025
КСО ЛЖ, мл (Me±Q)	72,5±58,0	57,0±26,0	0,027
КСР ЛЖ, см (Me±Q)	4,0±1,3	3,7±0,7	0,143
Левое предсердие, см (Me±Q)	4,3±0,4	4,2±0,7	0,112
ФВЛЖ, % (Me±Q)	60,0±19,0	61,0±12,0	0,484
Зоны гипо(а)кинезии (n, %)	12 (44,4)	43 (37,2)	0,625
Утолщение КИМ≥9 мм (n, %)	21 (77,7)	87 (75,0)	0,519
Наличие стенозов ≥30% каротидных артерий (n, %)	16 (59,2)	37 (31,8)	0,018
Атеросклероз АНК (n, %)	9 (33,3)	21 (16,3)	0,032
Ангиография некоронарных сосудистых бассейнов (n, %)	7 (25,9)	14 (12,1)	0,006

Примечание. КИМ – комплекс интима–медиа.

состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (RP, RE). При оценке результатов использования опросника DS-14 были выявлены более высокие показатели уровня негативной возбудимости и социального подавления, что является закономерным, так как результаты данного теста были использованы для деления на группы.

При оценке результатов инструментальных обследований (табл. 2) были выявлены достоверно большие показатели КДО, КСО и КДР ЛЖ у пациентов с сочетанием диабета и типа личности Д ($p<0,05$). По результату ЦДС экстракраниальных отделов БЦА в группе пациентов с типом Д стенозы встречались значительно чаще в сравнении с пациентами без типа Д (59,2 и 31,8 % соответственно). Стенозы АНК выявлены более чем у 33% пациентов с типом Д, в то время как у пациентов без типа Д они выявлены в 16% случаев. Ангиографию сосудистых бассейнов для уточнения характера и локализации окклюзионно-стенотических поражений чаще проводили у пациентов с типом личности Д, что является закономерным, так как у пациентов именно этой группы были выявлены поражения некоронарных бассейнов по результату предшествующего ЦДС (см. табл. 2). В отличие от некардиальных сосудистых бассейнов различий по числу пораженных коронарных артерий между группами по результатам КАГ не было выявлено. Так, стенозы 2 магистральных коронарных артерий имел каждый третий пациент с диабетом в 2 группах, поражение 3 сосудов – каждый пятый, независимо от наличия типа Д. Имела место тенденция к более частому поражению ствола левой коронарной артерии при типе Д (18,5%), но различия с типом не-Д (11,2%) не достигли статистической значимости ($p=0,218$).

При анализе результатов инструментальных обследований и данных анамнеза распространенность МФА среди пациентов группы с диабетом и типом Д была крайне высокой – 92,6%, в группе больных диабетом без типа Д она составила 33,6% (см. рисунок). Одновременное атеросклеротическое поражение двух артериальных бассейнов имело место у каждого второго пациента с типом Д (1-я группа) и у каждого пятого пациента без типа Д, различия были статистически значимыми. Наиболее тяжелое поражение 3 и более артериальных бассейнов снова чаще встречалось у пациентов с типом Д – у 40,7%, в группе без типа Д – у 6,9% ($p<0,05$).

Число пораженных атеросклерозом артериальных бассейнов у больных СД в зависимости от наличия типа личности Д.

Обсуждение

В настоящем исследовании тип личности Д встречался у 18,9% больных СД в сочетании с атеросклерозом различной локализации при обследовании в клинике сердечно-сосудистой хирургии. Наличие типа личности Д у таких пациентов было связано с повышенным уровнем тревожности, депрессии и снижением качества жизни, большей распространенностью атеросклеротического процесса, увеличением объемов ЛЖ.

Тип личности Д при некардиальных заболеваниях до настоящего времени изучен гораздо меньше, чем при кардиологической патологии [11]. Известно, что распространенность типа личности Д у здоровых лиц составляет от 13 до 24% [1], что меньше, чем при сердечно-сосудистых заболеваниях – 27–31% [4]. Следует отметить, что при изученных некардиальных патологиях (синдром обструктивного апноэ, синдром хронической боли, наличие шума в ушах, меланома) распространенность типа Д была не выше, чем в контроле [11]. В настоящей работе у больных с сочетанием СД и гемодинамически значимых стенозов артерий тип Д встречался не чаще, чем у здоровых лиц, но реже, чем у кардиологических больных. Это можно объяснить возможным отсеиванием больных с типом Д на этапах предоперационного обследования (такие пациенты не

склонны следовать рекомендациям врача и могли отказаться как от инвазивного обследования, так и от операции). В проведенных ранее исследованиях при некардиальной патологии наличие типа личности Д имело негативное влияние либо на течение заболевания, либо на самочувствие пациентов. Так, у больных с синдромом обструктивного апноэ пациенты с типом личности Д отмечали больше побочных явлений при лечении и чаще прекращали терапию из-за наличия побочных эффектов [16]. У больных с наличием звона в ушах при типе Д более часто встречались тревожность, депрессия, низкое качество жизни и большее ощущение дискомфорта в связи со страданием по сравнению с лицами без типа Д [17]. Среди больных с хронической болью и типом личности Д чаще выявляли тревожность и депрессию, чем у больных без типа личности Д [18]. У пациентов, выживших после меланомы, наличие типа личности Д было связано с худшим состоянием здоровья и большим влиянием заболевания на жизнь по сравнению с больными без типа Д [19]. Наконец, среди 111 больных с диабетической стопой тип личности Д встретился в 33% случаев, негативная возбудимость и социальное подавление позитивно коррелировали с тревожностью ($r=0,688$ и $r=0,322$ соответственно) и депрессией ($r=0,611$ и $r=0,475$) и негативно – с ментальным компонентом качества жизни ($r=-0,531$ и $r=-0,387$ соответственно) [20]. Схожие данные о влиянии типа личности Д на проявления психоэмоционального дистресса находили ранее в исследованиях у кардиологических больных [5], отмечены эти взаимосвязи и в настоящем исследовании.

Психосоциальные факторы риска при СД

Следует отметить, что до настоящего времени при СД изучали преимущественно проявления депрессии, встречаемость которой у больных СД выше, чем в общей популяции [21]. С другой стороны, у лиц с депрессией риск развития СД возрастает на 30–60% [22]. При метаанализе 7 проспективных исследований отмечена умеренная связь между СД типа 2 и развитием депрессии (относительный риск 1,15; 95% доверительный интервал 1,02–1,30) [23]. Наличие депрессии при СД связано со снижением качества жизни [24], более частым развитием когнитивных нарушений [25] и неблагоприятными исходами заболевания. Так, депрессия при СД ассоциирована с плохим контролем гликемии [26], большим числом кардиоваскулярных факторов риска [27], микро- и макроваскулярных осложнений [28] и повышенным риском смертности [29]. Как показало настоящее исследование, наличие типа личности Д у больных СД ассоциируется с более частым выявлением депрессивных расстройств. Остается неясным, какой из этих факторов может иметь большее клиническое значение. До сих пор нет соответствующих проспективных исследований по влиянию депрессии и/или типа личности Д на развитие кардиоваскулярных осложнений при СД. В настоящее время в Нидерландах проводится исследование DiaDDZoB, в котором планируется изучить естественное течение (распространенность, возникновение, рецидивы, ремиссия) депрессивных симптомов у больных СД типа 2. Кроме того, авторы собираются исследовать вопрос: имеют ли больные СД и

сопутствующими симптомами эмоционального дистресса (высокий уровень депрессивных симптомов и/или тип личности Д) повышенный риск развития или прогрессирования микро- или макросудистых осложнений, оказывают ли эти типы эмоционального дистресса влияния на общую и сердечно-сосудистую смертность [30].

Клиническое значение исследования

Настоящее исследование показало, что скрининговая оценка выраженности психологического дистресса может оказаться полезной для больных СД с наличием клинических проявлений атеросклероза хотя бы в одном сосудистом бассейне. Дело в том, что наличие типа личности Д увеличивает в 2–4 раза риск неблагоприятного прогноза, ухудшения качества жизни и развития эмоционального дистресса [4, 5], независимо от стандартных прогностических критериев. Выявление типа личности Д у данной категории больных, во-первых, является поводом для прицельного обследования пациентов на наличие у них МФА, который имеет дополнительное неблагоприятное прогностическое значение [31, 32]. Во-вторых, учитывая неблагоприятное влияние самого типа Д на качество жизни, развитие депрессивных расстройств и прогноз, такие пациенты требуют целенаправленных вмешательств по повышению стрессорной устойчивости и социальной адаптации [33].

Заключение

Среди пациентов с атеросклерозом различной локализации перед проведением реконструктивных вмешательств СД выявлен дистрессорный тип личности в 18,9% случаев. Наличие типа личности Д у таких пациентов было связано с проявлением тревожности и депрессии, снижением качества жизни по всем изученным подшкалам. При клиническом обследовании тип личности Д был ассоциирован с увеличением объема ЛЖ, более частым поражением БЦА и АНК, а также с наличием МФА.

Литература

1. Denollet J. DS14: standard assessment of negative affectivity, social inhibition, and Type D personality. *Psychosom Med* 2005; 67: 89–97.
2. Сумин АН. Поведенческий тип личности Д («дистрессорный») при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Кардиология*. 2010; 10: 66–73.
3. Медведев В.Э. Личность пациента как фактор заболеваемости ишемической болезни сердца. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2010; 5: 18–23.
4. Denollet J, Schiffer AA, Spek V. A general propensity to psychological distress affects cardiovascular outcomes: evidence from research on the type D (distressed) personality profile. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3 (5): 546–57.
5. Pedersen SS, Herrmann-Lingen C, de Jonge P, Scherer M. Type D personality is a predictor of poor emotional quality of life in primary care heart failure patients independent of depressive symptoms and New York Heart Association functional class. *J Behav Med* 2010; 33 (1): 72–80.
6. Williams L, O'Carroll RE, O'Connor RC. Type D personality and cardiac output in response to stress. *Psychol Health* 2009; 24: 489–500.
7. Denollet J, Conraads VM, Brutsaert DL et al. Cytokines and immune activation in systolic heart failure: the role of Type D personality. *Brain, Behavior and Immunity* 2003; 17: 304–9.
8. Conraads VM, Denollet J, De Clerck LS et al. Type D personality is associated with increased levels of tumour necrosis factor (TNF)- α and TNF- α receptors in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2006; 113 (1): 34–8.
9. Molloy GJ, Perkins-Porras L, Strike PC, Steptoe A. Type-D personality and cortisol in survivors of acute coronary syndrome. *Psychosom Med* 2008; 70 (8): 863–8.

10. Williams L, O'Connor RC, Howard S et al. Type-D personality mechanisms of effect: the role of health-related behavior and social support. *J Psychosom Res* 2008; 64 (1): 63–9.
11. Mols F, Denollet J. Type D personality among noncardiovascular patient populations: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry* 2010; 32 (1): 66–72.
12. Wild S, Roglic G, Green A et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047–53.
13. Williams R, Van Gaal L, Lucioni C. Assessing the impact of complications on the costs of Type II diabetes. *Diabetologia* 2002; 45: S1–17.
14. Marshall SM, Flyvbjerg A. Prevention and early detection of vascular complications of diabetes. *BMJ* 2006; 333: 475–80.
15. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 Suppl. 1: S5–20.
16. Brostrom A, Stromberg A, Martensson J et al. Association of Type D personality to perceived side effects and adherence in CPAP-treated patients with OSAS. *J Sleep Res* 2007; 16 (4): 439–47.
17. Bartels H, Pedersen SS, van der Laan BFAM et al. The impact of Type D personality on health-related quality of life in tinnitus patients is mainly mediated by anxiety and depression. *Otol Neurotol* 2009, doi:10.1097/MAO.0b013e3181bc3dd1.
18. Barnett MD, Ledoux T, Garcini LM, Baker J. Type D personality and chronic pain: construct and concurrent validity of the DS14. *J Clin Psychol Med Settings* 2009; 16 (2): 194–9.
19. Mols F, Holterbues C, Nijsten T, Van de Poll-Franse LV. Personality is associated with health status and impact of cancer among melanoma survivors. *Eur J Cancer* 2009, doi:10.1016/j.ejca.2009.09.016.
20. Simson U, Nawarotzky U, Porck W et al. Depression, anxiety, quality of life and Type D pattern among inpatients suffering from diabetic foot syndrome. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2008; 58 (2): 44–50.
21. Collins MM, Corcoran P, Perry JJ. Anxiety and depression symptoms in patients with diabetes. *Diabet Med* 2009; 26 (2): 153–61.
22. Knol MJ, Twisk JW, Beekman AT et al. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia* 2006; 49: 837–45.
23. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2008; 31: 2383–90.
24. Schram MT, Baan CA, Pouwer F. Depression and quality of life in patients with diabetes: a systematic review from the European depression in diabetes (EDID) research consortium. *Curr Diabetes Rev* 2009; 5 (2): 112–9.
25. Katon WJ, Lin EH, Williams LH et al. Comorbid depression is associated with an increased risk of dementia diagnosis in patients with diabetes: a prospective cohort study. *J Gen Intern Med*. 2010; 25 (5): 423–9. Epub 2010.
26. Anderson RJ, Grigsby AB, Freedland KE et al. Anxiety and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Int J Psychiatry Med* 2002; 32 (3): 235–47.
27. Katon WJ, Russo JE, Heckbert SR et al. The relationship between changes in depression symptoms and changes in health risk behaviors in patients with diabetes. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010; 25 (5): 466–75.
28. Lin EH, Rutter CM, Katon W et al. Depression and advanced complications of diabetes: a prospective cohort study. *Diabetes Care* 2010; 33 (2): 264–9. Epub 2009.
29. Lin EH, Heckbert SR, Rutter CM et al. Depression and increased mortality in diabetes: unexpected causes of death. *Ann Fam Med* 2009; 7 (5): 414–21.
30. Neftci G, Pouwer F, Denollet J, Pop VJ. Psychological risk factors of micro- and macrovascular outcomes in primary care patients with type 2 diabetes: rationale and design of the DiaDDZoB Study. *BMC Public Health* 2010; 10: 388.
31. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW et al. REACH Registry Investigators. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007; 297 (11): 1197–206.
32. Панченко Е.П. По поручению участников регистра REACH в РФ. Результаты трехлетнего наблюдения за амбулаторными больными с клиническими проявлениями атеротромбоза (анализ российской популяции регистра REACH). *Кардиология*. 2009; 10: 9–15.
33. Sher L. Type D personality: the heart, stress, and cortisol. *QJM* 2005; 98 (5): 323–9.

На высоте 12 000 м нет места для ошибки

**Липримар® в 2 раза снижает
риск развития инфарктов миокарда
и инсультов у пациентов с ИБС¹**

Моя жизнь.



ЛИПРИМАР®
аторвастатин

Ваше решение.



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛИПРИМАР®

Аторвастатин – селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, синтетическое гиполипидемическое средство. Показания к применению: первичная гиперхолестеринемия (гетерозиготная семейная и несемейная гиперхолестеринемия (IIa тип по Фредериксону); комбинированная (смешанная) гиперлипидемия (IIa и IIb типы по Фредериксону); дисбеталипопротеинемия (III тип по Фредериксону) (в качестве дополнения к диете); семейная эндогенная гипертриглицеридемия (IV тип по Фредериксону), резистентная к диете; гомозиготная семейная гиперхолестеринемия при недостаточной эффективности диеты и других нефармакологических методов лечения. **Первичная профилактика** сердечно-сосудистых осложнений у пациентов без клинических признаков ИБС, но имеющих несколько факторов риска ее развития – возраст старше 55 лет, никотиновая зависимость, артериальная гипертензия, сахарный диабет, низкие концентрации ХС-ЛПВП в плазме крови, генетическая предрасположенность, в т. ч. на фоне дислипидемии; **Вторичная профилактика** сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения суммарного показателя смертности, инфаркта миокарда, инсульта, повторной госпитализации по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; активное заболевание печени или повышение активности «печеночных» трансаминаз (АСТ и АЛТ) в плазме крови неясного генеза более, чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; возраст до 18 лет. С осторожностью применяют у пациентов, злоупотребляющих алкоголем; у пациентов, имеющих в анамнезе заболевания печени. При беременности и в период лактации Липримар® противопоказан. **Способ применения и дозы:** внутрь, в любое время суток, независимо от приема пищи. Доза препарата варьируется от 10 мг до 80 мг 1 раз в сутки и титруется с учетом исходного содержания ХС-ЛПНП, целей терапии и индивидуального эффекта на проводимую терапию. Максимальная суточная доза – 80 мг. Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия – стартовая доза – 10 мг 1 раз в сутки; гомозиготная семейная гиперхолестеринемия – стартовая доза – 80 мг 1 раз в сутки. У пациентов с недостаточностью функции печени дозу необходимо снижать и постоянно контролировать АСТ и АЛТ; у пациентов с недостаточностью функции почек и у пожилых пациентов коррекции дозы не требуется. **Побочные действия:** Липримар® обычно хорошо переносится; побочные реакции, как правило, легкие и преходящие: бессонница, головная боль, астенический синдром, тошнота, боль в животе, диспепсия, запор, метеоризм; крапивница, кожный зуд; миалгия; миопатия; у пациентов необходимо предупредить о том, что им следует немедленно обратиться к врачу при появлении необъяснимых болей или мышечной слабости, особенно если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой. **Форма выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг. По 14, 30 и 100 таблеток в картонной упаковке. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту. Одобрено Росздравнадзором 02.06.2009. Рег. удостовер. П № 014014/01. Для получения полной информации о назначении обращайтесь, пожалуйста, в Московское представительство корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» (США).

1. Coronary Heart Disease Prevention: The Greek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE). *Curr Med Res Opin* 2002; 18:220-228.
Липримар® – зарегистрированная марка корпорации "Пфайзер Эйч Си Пи Корпорейшн".

Представительство корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» (США)
Россия, 109147, Москва, ул. Таганская д. 17-23, тел. (495) 258-55-35, факс (495) 258-55-38.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Значение сопоставления клинико-функционального состояния и качества жизни на примере пациентов после хирургической коррекции открытого артериального протока или дефекта межжелудочковой перегородки, осложненных легочной гипертензией

Г.И.Кассирский, М.Н.Неведрова

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

Резюме. В программе реабилитации кардиохирургических больных важнейшее место занимает физический аспект. Для определения программы физической реабилитации необходима оценка состояния гемодинамики и адекватности реакции на дозированную физическую нагрузку. В нашем исследовании на примере больных после хирургического лечения дефекта межжелудочковой перегородки и открытого артериального протока, осложненных легочной гипертензией (ЛГ), проведено сопоставление показателей гемодинамики, полученных при велоэргометрической пробе и данных о качестве жизни. Исследованы 43 пациента с нормализацией давления в легочной артерии (ЛА) после операции и резидуальной ЛГ. У половины пациентов с нормализацией давления в ЛА показатели реакции сердечно-сосудистой системы на дозированную физическую нагрузку соответствовали норме. У большинства пациентов с остаточной ЛГ эти показатели были неудовлетворительными. Сравнение с данными качества жизни в этих группах показало, что оно было существенно хуже у пациентов с неудовлетворительной реакцией на нагрузку.

Ключевые слова: реабилитация кардиохирургических больных, физический аспект, дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток, легочная гипертензия, велоэргометрическая проба, гемодинамика, качество жизни.

Value of clinical and functional status and life quality comparison in patients after surgical correction of patent ductus arteriosus or ventricular septal defect complicated by pulmonary hypertension

G.I.Kassirsky, M.N.Nevedrova

The AN Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery RAMS

Summary. Physical aspect plays an important role in the rehabilitation program for the cardiac surgery patients. The assessment of hemodynamics and adequacy of response to the graduated exercise is required for the physical rehabilitation program compilation. In our study we compared hemodynamic parameters during the bicycle exercise and life quality data in patients after surgical correction of the ventricular septal defect and patent ductus arteriosus complicated by pulmonary hypertension. 43 patients with postoperative normalization of pulmonary artery pressure and residual pulmonary hypertension were examined. In about half of patients with normalization of pulmonary artery pressure response of the cardiovascular system to the graduated exercise complied with normal. In the majority of patients with residual pulmonary hypertension these results were not satisfactory. Compare the quality of life in these groups showed that it was significantly worse in patients with inadequate response to the load.

Key words: cardiac patients rehabilitation, the physical aspect, ventricular septal defect, patent ductus arteriosus, pulmonary hypertension, bicycle exercise, hemodynamics, quality of life.

Сведения об авторах

Кассирский Генрих Иосифович – д-р мед. наук, проф., руководитель отделения реабилитации больных ВПС НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН

Неведрова Мария Николаевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния реабилитации больных ВПС НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. E-mail: reahab@yandex.ru

Реабилитация больных после хирургического лечения врожденных пороков имеет важное социальное значение. Количество подобных операций в России постоянно возрастает, чему способствует организация новых центров сердечно-со-

судистой хирургии. По данным Л.А.Бокерия и Р.Г.Гудковой [1], в 2009 г. в нашей стране произведено 13 113 операций при врожденных пороках сердца.

Благоприятные условия для реабилитации создаются после хирургического лечения благодаря

Характеристика пациентов	
Пол	М – 20 (46,5%) Ж – 23 (53,5%)
Возраст на момент операции, лет	4,1±2,9 (1–12)
Возраст на момент исследования, лет	17,6±3,5 (24 подростка 12–18 лет, 19 взрослых 18–23 лет)
Срок после операции, лет	13,5±3,8 (5–20)
Вид порока	ОАП – 3 (7,0%) ДМЖП+ОАП – 1 (2,3%) ДМЖП – 39 (90,7%)
ЛГ до операции, гемодинамическая группа	II 12 (27,9%) IIIA 27 (62,7%) IIIB-Б 4 (9,3%)
Среднее СДЛА до операции, мм рт. ст.	79,3±23,5 (от 40 до 120)
Среднее ДДЛА до операции, мм рт. ст.*	43,4±18,7 (от 15 до 77)
ОЛСС, ед. Вуда*	7,66±5,33
ОЛСС/ОПСС*	0,31±0,14
НК до операции	0–15(34,8%) I–12 (27,9%) IIА– 14 (32,6%) IIБ– 2 (4,7%)
Примечание. СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ДДЛА – диастолическое давление в легочной артерии; ОЛСС – общее легочное сосудистое сопротивление; ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов; НК – недостаточность кровообращения. *Определялись только у пациентов с ЛГ, которым до операции было проведено зондирование.	

нормализации или значительному улучшению гемодинамики.

В программе реабилитации важнейшее место занимает физический аспект. Для определения программы физической реабилитации необходима оценка состояния гемодинамики и адекватности реакции на дозированную физическую нагрузку. Наибольшее распространение в настоящее время получила велоэргометрическая проба с непрерывно ступенчато возрастающей нагрузкой, устанавливаемой в ваттах на килограмм массы тела пациента (Вт/кг).

При изучении показателей гемодинамики мы, кроме общепринятых параметров: частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД), электрокардиограммы, используем неинвазивный метод импеданскадиографии, позволяющий определять такие важные показатели, как ударный и минутный объемы (индексы), общее периферическое и удельное периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС и УПСС), индекс сократимости миокарда (QZ) [2]. Указанный подход позволяет объективно оценить не только эффективность программы реабилитации после ее завершения, но и отдаленные результаты хирургического лечения.

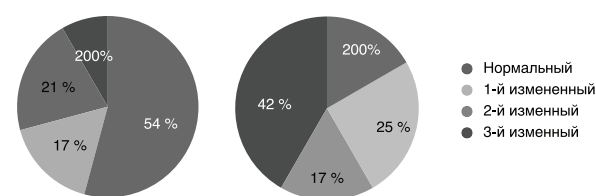
В последнее время значительное внимание при оценке результатов реабилитации и хирургического лечения уделяется оценке качества жизни (КЖ).

За рубежом имеется ряд методик, среди которых для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) наибольшее распространение в отечественных исследованиях получил опросник SF-36. С нашей точки зрения, целесообразно отдать предпочтение методике оценки КЖ пациентов с ССЗ, предложенной Д.М.Ароновым и В.П.Зайцевым (2002 г.) [3]. В представляемых в статье исследованиях оценка КЖ проводилась не только у взрослых, но и у детей. В связи с этим по согласованию с авторами были внесены коррективы в несколько вопросов [4].

Следует отметить, что для оценки состояния пациентов мы сочли целесообразным сопоставление данных реакции сердечно-сосудистой системы (ССС) на нагрузку и показателей КЖ для выявления наличия или отсутствия зависимости между ними.

Такой подход мы используем для всех исследуемых кардиохирургических больных. В качестве примера представим данные, полученные у больных после хирургического лечения дефекта межжелудочковой перегородки (ДМЖП) и открытого ар-

Рис. 1. Число больных с различными типами реакции ССС на дозированную физическую нагрузку.



териального протока (ОАП), осложненных легочной гипертензией (ЛГ).

Исследованы 43 пациента в отдаленные сроки после хирургического лечения ОАП и ДМЖП, исходно осложненных ЛГ II, IIIA и IIIB гемодинамических групп по классификации В.И.Бураковского и соавт. [5]. Все больные оперированы в НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН с 1986 по 2001 г. Из исследования были исключены пациенты с сопутствующими заболеваниями, влияющими на физическую и социальную активность. Характеристика исследованных пациентов представлена в таблице.

Всем пациентам было проведено общеклиническое исследование, включающее: сбор анамнеза, клинический осмотр, электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ) и рентгенографию грудной клетки. Физическая работоспособность и показатели гемодинамики изучены при ступенчато возрастающей непрерывной велоэргометрической пробе с использованием неинвазивного метода тетраполярной грудной реографии (импедансметрии) с автоматическим анализом реограммы в компьютерной программе «Реодин-504» (фирма «Медасс», Россия), по методике, принятой в НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН [6]. Продолжительность каждой ступени составляла 4 мин. Начальная мощность нагрузки, равная 0,5 Вт/кг, на каждой ступени увеличивалась на 0,5 Вт/кг. Нагрузка прекращалась у детей до 18 лет по достижении ЧСС 170 уд/мин (PWC-170) (субмаксимальная нагрузка) и при появлении клинических или электрокардиографических признаков, требующих остановки пробы в соответствии с рекомендациями ВОЗ. У детей с НК нагрузка считалась субмаксимальной при достижении ЧСС 150 уд/мин (PWC-150). У взрослых PWC рассчитывалось по таблице Shephard и соавт. [7]. В покое и на каждой ступени нагрузки ре-

Рис. 2. Средние значения показателей гемодинамики.

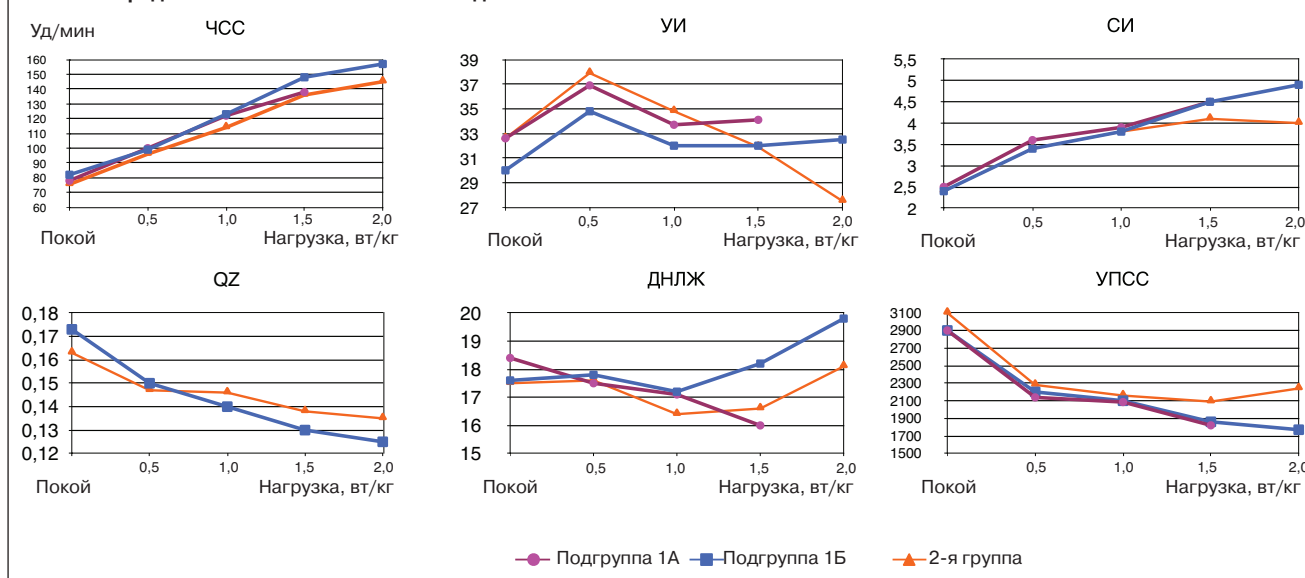
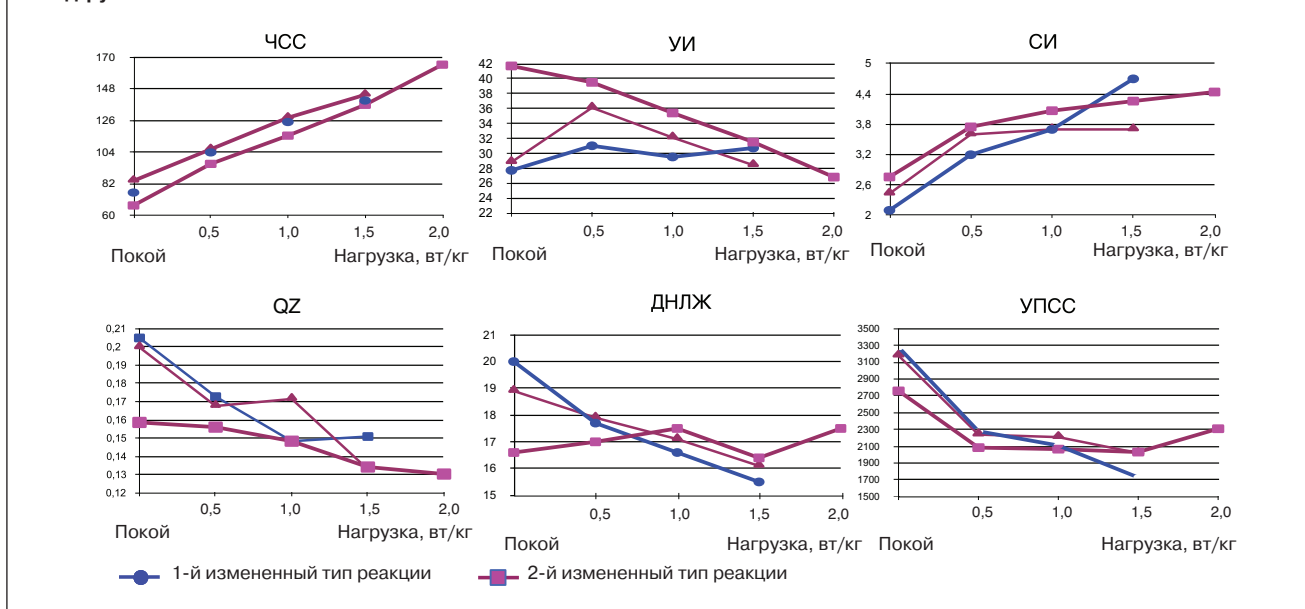


Рис. 3. Показатели гемодинамики при различных типах реакции ССС на дозированную физическую нагрузку у больных 1Б подгруппы.



гистрировались: ЧСС, АД, ЭКГ в 12 отведениях. Из расчетных показателей оценивали: ЧСС, ударный индекс (УИ), сердечный индекс (СИ), QZ, давление наполнения левого желудочка (ДНЛЖ), УПСС.

КЖ пациентов старше 18 лет оценивали с помощью методики для пациентов с ССЗ (В.П.Зайцев, Д.М.Аронов, 2002). Шкала основана на отношении больного к изменениям в его жизни, связанным с болезнью и ее лечением. Каждый ответ оценивался баллом от -2 до +1. Сумма баллов по всем разделам методики позволяет судить о степени снижения КЖ в целом, а анализ отдельных показателей – о главных причинах изменения КЖ. Минимальная возможная сумма баллов составляет -27, максимально возможная +10. При сумме до -2 баллов КЖ считалось нормальным, от -2 до -7 – умеренно сниженным, -8 и менее – выражено сниженным.

Статистическая обработка данных производилась с использованием программ Statistica 6.0. При сравнении показателей применялись критерий

Стьюдента и однофакторный дисперсионный анализ, а также точный критерий Фишера.

Все пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 28 пациентов с нормализацией ДЛА (среднее СДЛА составило $25,7 \pm 4,0$ мм рт. ст.), во 2-ю группу вошли 15 больных с резидуальной ЛГ (среднее СД $56,8 \pm 31,1$ мм рт. ст.). До операции СДЛА в 1-й группе ($74,0 \pm 22,0$ мм рт. ст.) было достоверно ($p < 0,01$) меньше СДЛА во 2-й группе ($96,0 \pm 21,5$ мм рт. ст.). Также достоверно ($p < 0,05$) различалось отношение ОЛСС/ОПСС ($0,30 \pm 0,15$ и $0,55 \pm 0,23$ в 2 группах соответственно). Велоэргометрическая проба с тетраполярной грудной реографией (импедансметрией) была проведена 41 больному, 2 больным не проводилась в связи с высокой ЛГ. Физическая работоспособность в 1-й группе составила в среднем $1,75 \pm 0,32$ Вт/кг ; 1 пациент (3,6%) выполнил нагрузку 2,5 Вт/кг , 13 пациентов (46,4%) – 2 Вт/кг , что соответствовало норме; 13 пациентов (46,4%) – 1,5 Вт/кг и 1 пациент (3,6%) – 1 Вт/кг . Проба была субмаксималь-

Рис. 4. Показатели гемодинамики при различных типах реакции ССС на дозированную физическую нагрузку у больных 2-й группы.

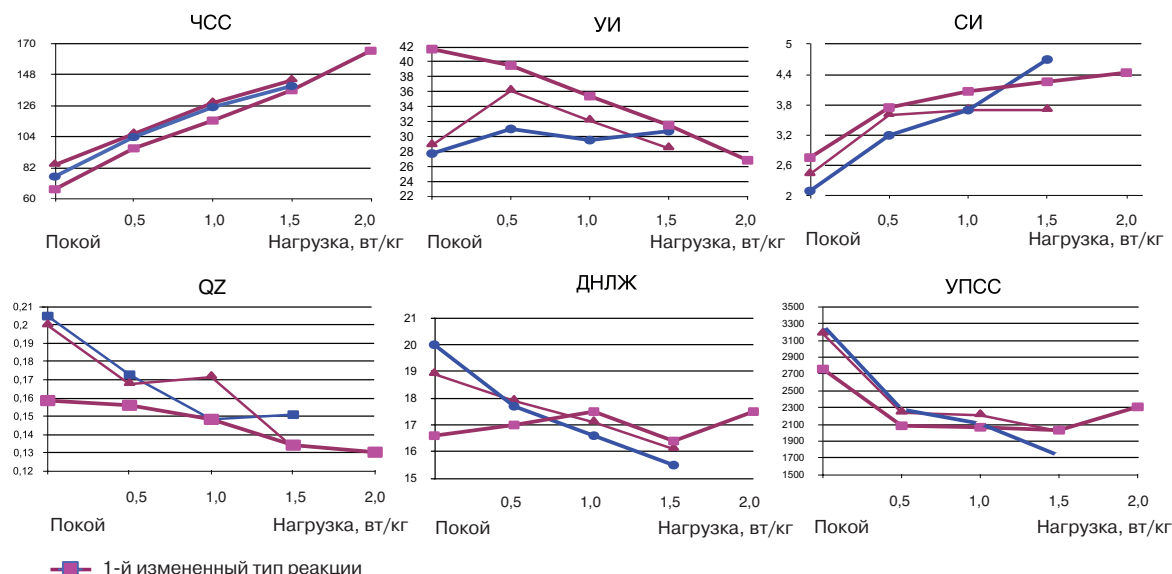
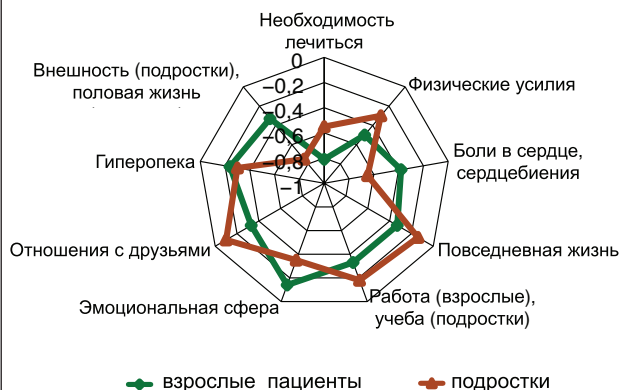


Рис. 5. Значения показателей КЖ пациентов.



ной у 8 (28,6%), пороговой по усталости у 18 (64,3%) и пороговой по изменениям ЭКГ у 2 (7,1%) пациентов. Миокардиальный резерв выявлен у 9 (32,1%) больных: у 3 на уровне нагрузки 0,5 Вт/кг, у 4 на уровне нагрузки 1 Вт/кг, у 2 на уровне нагрузки 1,5 Вт/кг.

Во 2-й группе физическая работоспособность составила в среднем $1,58 \pm 0,34$ Вт/кг: 4 (30,8%) пациента выполнили нагрузку 2 Вт/кг (соответствующую норме), 7 пациентов (53,8%) – 1,5 Вт/кг, 2 пациента (15,4%) – 1 Вт/кг. Таким образом, во 2-й группе чаще наблюдалось снижение физической работоспособности. Проба была субмаксимальной у 2 (15,4%), пороговой по усталости у 5 (38,5%) и пороговой по изменениям ЭКГ у 6 (46,2%) больных. Миокардиальный резерв (прекращение роста СИ) был выявлен у 6 (46,2%) пациентов: у 3 на уровне 0,5 Вт/кг и у 3 на уровне 1 Вт/кг. Пациенты 2 групп были разделены по типам реакции ССС на дозированную физическую нагрузку согласно классификации Г.И.Кассирского и соавт. [8]. Результаты представлены на рис. 1. У пациентов 1-й группы наиболее часто встречался нормальный тип реакции, у пациентов с резидуальной ЛГ – III измененный, который характеризовался наиболее выраженными нарушениями гемодинамики.

Рис. 6. Средние значения показателей подгрупп КЖ у пациентов с различными типами реакции ССС на физическую нагрузку.



Больные 1-й группы по результатам тестирования в нагрузке были разделены на 2 подгруппы: 1А – с нормальными показателями гемодинамики и 1Б – с нарушениями гемодинамики при физической нагрузке. Средние значения показателей гемодинамики в подгруппах представлены на рис. 2.

В подгруппе 1Б отмечалось более выраженное снижение УИ на высоких ступенях нагрузки, что приводило к снижению СИ. На высоких ступенях нагрузки наблюдалась централизация кровообращения – повышение УПСС. У всех пациентов с измененными типами реакции наблюдалось увеличение QZ – признак истощения инотропной функции миокарда. У пациентов со 2-м измененным типом реакции это приводило к снижению СИ на средних и высоких ступенях нагрузки, а у больных с 3-м измененным типом реакции – на нагрузке 0,5 Вт/кг. Нарушения гемодинамики у 4 пациентов подгруппы 1Б можно связать с имевшимся выраженным тонзиллокардиальным синдромом. Показатели гемодинамики пациентов подгруппы 1Б с различными ти-

пами реакции ССС на дозированную нагрузку представлены на рис. 3.

У 5 пациентов отмечалось неадекватная динамика ДНЛЖ – снижение на протяжении всей нагрузки. Все они до операции имели высокую ЛГ (80–100%) и ОЛСС (у одной пациентки ОЛСС/ОПСС составило 0,59), что могло привести в отдаленном послеоперационном периоде к скрытой повышенной резистентности легочно-сосудистого русла, проявляющейся при физической нагрузке.

При анализе дооперационных данных пациентов подгрупп 1А и 1Б между ними не было выявлено различий по возрасту в момент операции, виду оперативного вмешательства и степени ЛГ. В то же время у больных 1Б подгруппы достоверно чаще ($p < 0,05$) до операции имелись признаки НК 2-й степени.

Таким образом, причинами нарушений гемодинамики и снижения физической работоспособности при физической нагрузке у больных без резидуальной ЛГ являются нарушение сократительной функции миокарда, сохраняющееся у пациентов с НК до операции, а также скрытая повышенная резистентность легочно-сосудистого русла, приводящая к недостаточному наполнению левых отделов сердца во время нагрузки.

Средние значения показателей гемодинамики у пациентов с резидуальной ЛГ с различными типами реакции ССС на дозированную физическую нагрузку представлены на рис. 4. Рост УИ в этой группе был незначительным, а у больных со 2-м измененным типом реакции происходило его снижение. Изменения сократительной функции миокарда отмечались в меньшей степени, чем у пациентов с нормализацией давления в ЛА подгруппы, повышение QZ наблюдалось лишь у 2 пациентов. Наибольшее отличие от пациентов без резидуальной ЛГ наблюдалось в динамике ДНЛЖ. У всех пациентов, за исключением одного больного с нормальным типом реакции, рост ДНЛЖ отсутствовал или наблюдалось его снижение на протяжении всей нагрузки. По нашему мнению, это связано с недостаточным расширением легочных сосудов и недостаточным притоком крови в левые отделы сердца.

КЖ было изучено у 41 больного: у 15 (36,6%) оно было нормальным, у 16 (39%) – умеренно сниженным и у 10 (24,4%) – выражено сниженным. Показатели КЖ пациентов представлены на рис. 5. Достоверных различий между взрослыми пациентами и подростками не выявлено. Основными причинами снижения КЖ у взрослых явились – необходимость лечиться, ограничения физических усилий, ограничения в повседневной жизни; у подростков – изменения во внешности (послеоперационный рубец, нарушения осанки), необходимость лечиться, а также жалобы на боли в сердце и сердцебиения. Последнее может быть объяснено более часто встречающимися у подростков вегетативными реакциями, поскольку для самого врожденного порока сердца и его осложнений боли в сердце неспецифичны.

Было проведено сопоставление клинико-функциональной оценки состояния пациентов и их КЖ. При сравнении КЖ больных подгрупп 1А (с нормальными показателями гемодинамики в покое и при нагрузке) и 1Б (с нормальным давлением в ЛА и нарушениями гемодинамики при физической нагрузке), а также 2-й (с резидуальной ЛГ) группы наилучшие результаты получены у пациентов подгруппы 1А.

Суммарный балл шкалы КЖ составил у них в среднем $-2,17 \pm 2,92$. У 8 (66,7%) пациентов КЖ было нормальным, у 3 (25%) – умеренно сниженным и у 1 (8,3%) – выражено сниженным.

Несколько ниже были показатели КЖ у больных подгруппы 1Б – суммарный балл составил $-4,85 \pm 5,27$. Нормальное КЖ отмечалось у 4 (30,8%), умеренно сниженное – у 6 (46,2%) и выражено сниженное – у 3 (23%) пациентов этой подгруппы.

Наихудшие данные получены у больных 2-й группы. Суммарный балл шкалы КЖ составил $-6,60 \pm 5,52$ балла. Нормальное КЖ отмечалось у 5 (35,7%), умеренно сниженное у 4 (28,6%) и выражено сниженное у 5 (35,7%) пациентов. Однако при проведении дисперсионного анализа различия между группами были статистически незначимыми. При анализе отдельных показателей выявлены лучшие результаты по подшкале физических усилий у пациентов подгруппы 1А ($p < 0,01$) и худшие показатели по подшкалам необходимости лечиться и жалоб на боли в сердце и сердцебиение у больных 2-й группы ($p < 0,05$).

Было проведено сопоставление данных гемодинамики по типам реакции ССС на дозированную физическую нагрузку и КЖ пациентов. При проведении дисперсионного анализа выявлены различия между больными с различной степенью нарушения гемодинамики ($F=4,8$ при $F_{кр}=2,9$, $p < 0,05$); у больных с тяжелыми нарушениями гемодинамики (3-й измененный тип реакции и 2 пациента с вторичной ЛГ) КЖ статистически достоверно ($p < 0,05$) было ниже, чем у других пациентов. Между пациентами с другими типами реакции ССС различий не выявлено.

На рис. 6 представлены значения показателей подшкал КЖ у пациентов с различными типами реакции ССС на дозированную физическую нагрузку.

По всем показателям КЖ было хуже у больных с выраженными нарушениями гемодинамики, по показателям ограничений в работе, учебе и повседневной жизни различие было достоверным ($p < 0,01$).

Ограничение физических усилий у пациентов всех подгрупп явилось одной из основных причин снижения КЖ. Больные ограничивали свою активность в основном из-за совета лечащего врача, а также физических причин, что отмечалось чаще в подгруппах 1 и 2Б.

Заключение

В нашем исследовании не было обнаружено достоверного различия физической работоспособности у пациентов с ДМЖП и ОАП с резидуальной ЛГ и нормализацией ДЛА. Однако у пациентов с ЛГ чаще выявлялся миокардиальный резерв вследствие снижения УИ в нагрузке. У пациентов с нормализацией ДЛА такие изменения явились следствием нарушений сократительной функции ЛЖ, у пациентов с резидуальной ЛГ – неадекватной динамикой ДНЛЖ. По-видимому, уже в раннем детском возрасте вследствие перегрузки ЛЖ в нем могут развиваться кардиосклеротические изменения. У больных с резидуальной ЛГ сократительная функция ЛЖ была относительно удовлетворительной. Это можно объяснить тем, что ряд пациентов прекращали нагрузку по пороговым показателям на ранних ступенях, так и тем, что не наблюдалось достаточной объемной нагрузки левого желудочка вследствие недостаточного притока крови в левые отделы сердца. Возможно также, что до операции у пациентов с более выраженной ЛГ, в свя-

зи с меньшей объемной перегрузкой левых отделов, были меньше выражены изменения миокарда ЛЖ.

Ряд авторов при изучении с помощью зондирования больных с резидуальной ЛГ отмечают повышение ДЛА и легочно-сосудистого сопротивления при физической нагрузке [9–11]. В нашем исследовании у таких пациентов отмечалось снижение или отсутствие прироста ДНЛЖ при нагрузке, что мы также объясняем отсутствием прироста легочного кровотока вследствие повышения легочно-сосудистого сопротивления.

У пациентов с выраженными нарушениями гемодинамики, обусловленными резидуальной ЛГ и нарушениями сократительной функции миокарда, которые вызывают появление симптомов заболевания, снижение физической работоспособности, ограничение активности больного при учебе, работе, в повседневной жизни КЖ достоверно ниже. В ряде случаев отмечалось снижение КЖ у больных с нормальными показателями гемодинамики. Этому способствовали психологические особенности пациентов, необоснованные ограничения со стороны родителей и врачей.

Таким образом, снижение КЖ происходит вследствие как физических, так и психосоциальных причин. Объективное исследование больного позволяет выявить эти причины и обосновать программу реабилитации пациентов. Если имеются нарушения гемодинамики, приводящие к снижению физической работоспособности и появлению жалоб, необходимы соответствующая терапия, направленная на устранение резидуальной ЛГ, признаков НК, лечение сопутствующих заболеваний, а также рекомендации по допустимому уровню физических нагрузок, основанные на результатах велоэргометрической пробы.

В случае снижения КЖ при нормальных показателях гемодинамики необходимы разъяснение родите-

лям и пациентам вреда необоснованных ограничений физической активности, в случае наличия нейроциркуляторной дистонии – причин возникновения жалоб и мер, направленных на ее лечение, рекомендации для врачей по месту жительства. В ряде случаев необходима консультация и работа с психологом.

Литература

1. Бокерия ЛА, Гудкова РГ. Сердечно-сосудистая хирургия-2009. М.: НЦССХ им. АН Бакулева РАМН, 2010.
2. Неведрова МН. Клинико-функциональная оценка и качество жизни в отдаленные сроки после хирургического лечения открытого артериального протока и дефекта межжелудочковой перегородки, осложненных легочной гипертензией: дис. ... канд. мед. наук. М., 2008.
3. Аронов ДМ, Зайцев ВП. Методика оценки качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиология. 2002; 5: 92–5.
4. Кассирский ГИ, Аксенова ЕЛ. Оценка качества жизни у детей и подростков в отдаленном периоде после радикальной коррекции тетрады Фалло, выполненной в раннем детском возрасте. Детские болезни сердца и сосудов. 2005; 6: 60–3.
5. Бураковский ВИ, Бухарин ВА, Плотникова ЛР. Легочная гипертензия при врожденных пороках сердца. М., 1975.
6. Кассирский ГИ, Зотова ЛМ. Реабилитация больных после хирургического лечения врожденных пороков сердца. М.: НЦССХ им. АН Бакулева, 2007.
7. Shephard RJ. A monogram to calculate the oxygen cost of running at slow speeds. J Sport Med 1969; 9: 10–6.
8. Кассирский ГИ, Зотова ЛМ, Тутельман КМ. Типы реакции сердечно-сосудистой системы на дозированную физическую нагрузку у больных после хирургической коррекции врожденных и приобретенных пороков сердца. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2004; 6: 28–34.
9. Макхамова МП. Эволюция легочной гипертензии в отдаленные сроки после коррекции изолированного ДМЖП и ОАП: дис. ... канд. мед. наук. М., 1977.
10. Hallidit-Smith KA, Wilson RSE, Hart A et al. Functional status of patients with large ventricular septal defect and pulmonary vascular disease 6 to 16 years after surgical closure of their defect in childhood. Br Heart J 1977; 39: 1093–101.
11. Weidmen W, Dushane G. Course of pulmonare following Surgical closure of ventricular septal defect. Adv Cardiol 1974; 11: 131–4.

Эффективность образовательных технологий у жителей Крайнего Севера с высоким кардиометаболическим риском

И.М.Петров¹, И.В.Медведева¹, З.А.Гамзатова³, И.В.Васильева-

¹ГОУ ВПО Тюменская медицинская академия Минздравсоцразвития РФ;

²Центральная городская больница г. Новый Уренгой;

³ГП г. Новый Уренгой

Резюме. Применение образовательных технологий в виде индивидуального консультирования в течение 3 мес у жителей Крайнего Севера трудоспособного возраста приводит к достижению целевых значений массы тела в 50% случаев, что сопровождается значимым уменьшением коэффициента атерогенности, снижением уровня инсулина и индекса HOMA на фоне уменьшения концентрации в крови маркеров системного воспаления (CRP, TNF- α) и маркеров, отражающих активацию системы гемостаза (фибриноген, PAI-1). Изменения данных параметров регистрируются как у больных без нарушений углеводного обмена, так и при наличии предиабета.

Ключевые слова: кардиометаболический риск, индивидуальное консультирование, маркеры воспаления, инсулинорезистентность, предиабет.

The effectiveness of educational technologies in the Far North residents with high cardiometabolic risk

I.M.Petrov¹, I.V.Medvedeva¹, Z.A.Gamzatova³, I.V.Vasilyeva²

¹Tyumen Medical Academy, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation;

²Central Town Hospital, Novyi Urengoy;

³Town Polyclinic, Novyi Urengoy

Summary. The use of educational technologies among the Far North residents of working age in the form of individual consultation for 3 months leads to the achievement of the body weight target in 50% of cases, which is accompanied by a significant reduction of the atherogenic index, decrease in the insulin level and HOMA index against decrease in the concentration of markers of systemic inflammation (CRP, TNF- α) and hemostasis activation (fibrinogen, PAI-1) in the blood. Changes in these parameters are recorded both in patients without disorders of carbohydrate metabolism and in prediabetes.

Key words: cardiometabolic risk, individual consultation, inflammatory markers, insulin resistance, prediabetes.

Сведения об авторах

Петров Иван Михайлович – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии ТюмГМА. E-mail: petrovtokb@mail.ru

Медведева Ирина Васильевна – чл.-кор. РАМН, д-р мед. наук, проф., засл. деят. науки РФ, зав. каф. госпитальной терапии ТюмГМА. Тел.: 8-3452-20-21-91

Гамзатова Зимфира Абдуралимовна – врач-терапевт ГП г. Новый Уренгой. E-mail: gamzif@mail.ru

Васильева Ирина Николаевна – зав. отд.-нием терапии ЦКБ г. Новый Уренгой.

Введение

Появляется все больше данных о том, что у лиц с висцеральным ожирением на основании стандартных алгоритмов нельзя точно рассчитать общий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, также необходимо учитывать совокупность факторов, связанных с внутрибрюшным ожирением, такой общий риск следует определять, как кардиометаболический. Сочетание абдоминального ожирения, артериальной гипертензии, дислипидемии и нарушений углеводного обмена (НУО), представляющее основу метаболического синдрома (МС), ускоряет развитие и прогрессирование атеросклероза и сахарного диабета (СД) типа 2 [1]. Первичной клинической целью диагностики МС является его использование для стратификации риска пациентов для более раннего выявления СД типа 2 и сердечно-сосудистой па-

тологии в долгосрочной перспективе [2–5]. Большинство случаев ранних НУО выявляется у больных с МС, что имеет несомненный практический интерес, так как лица, их имеющие на самых ранних стадиях, уже подвержены высокому абсолютному риску развития и СД типа 2 и сердечно-сосудистых заболеваний с фатальными исходами [6]. Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность при МС уже в латентный преддиабетический период, характеризующийся отсутствием значимой клинической симптоматики, вносит существенный вклад в формирование макрососудистого поражения [7, 8]. Климатогеографические факторы могут являться дополнительными стрессовыми воздействиями, усугубляющими нарушения образа жизни и ухудшение показателей здоровья жителей данного региона, способствуя прогрессированию кардиометаболического риска.

Таблица 1. Антропометрические параметры, АД и частота сердечных сокращений (ЧСС) у пациентов с МС, проживающих в условиях Крайнего Севера

Показатель	МС без НУО (n=40)		МС с НУО (n=40)	
	%	абс.	%	абс.
Мужчины	27,5	11	25	10
Женщины	72,5	29	75	30
Возраст, лет	41,5±8,7		39,5±8,3	
Длительность проживания в условиях Крайнего Севера, годы	18,4±7,4		17,0±4,8	
Индекс массы тела, кг/м ²	33,8±4,6		34,3±7,8	
Систолическое АД, мм рт. ст.	128,8±17,7		141,5±22,9 $p_{1-2}<0,01$	
Диастолическое АД, мм рт. ст.	81,3±11,2		92,0±13,4	
ЧСС, уд./мин	78,4±12,0		75,7±8,2	
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ²	77,2±12,4		112,2±18, $p_{1-2}<0,01$	

Примечание: p_{1-2} – по сравнению с группой без НУО, двусторонний непараметрический U-критерий Манна–Уитни.

Цель исследования

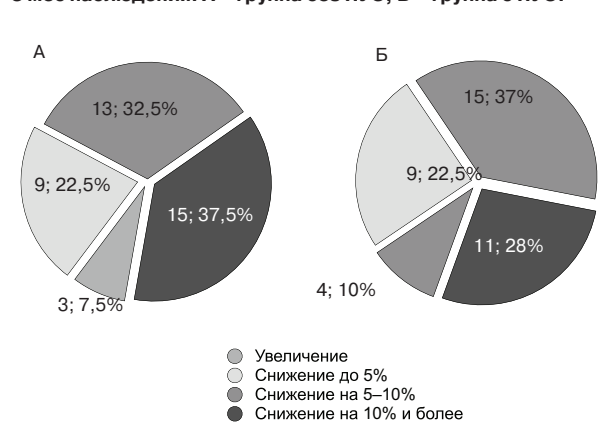
Оценить клинико-лабораторную эффективность использования образовательных технологий (индивидуальное консультирование) у жителей Крайнего Севера с высоким кардиометаболическим риском.

Материалы и методы

Скрининг проводился в ходе проведения профилактических осмотров пришлого населения Крайнего Севера (г. Новый Уренгой) трудоспособного возраста (27–60 лет). Из представленной выборки были отобраны лица, соответствующие критериям МС (национальные рекомендации «Диагностика и лечение МС», 2007) и предиабета: гипергликемия (нарушенная гликемия) натощак (НГН) – гликемия в плазме крови $\geq 6,1$ ммоль/л; нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) – гликемия плазмы натощак 6,1–7 ммоль/л, через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы от 7,8 до 11,1 ммоль/л. В исследование включены 80 больных с абдоминальным ожирением с высоким кардиометаболическим риском, средний возраст составил 40,3±10,7 года, длительность проживания на Крайнем Севере варьировала от 5 до 29 лет и составила 18,2±7,2 года, из которых у 40 пациентов не были отмечены НУО и 40 пациентов с НУО, из которых у 20 зафиксировано сочетание МС с НГН и у 20 – сочетание МС с НТГ.

Кроме рекомендованных немедикаментозных мероприятий в рамках индивидуального консультирования пациенты с артериальной гипертензией получали лизиноприл по 5 мг 1 раз в день вечером и индапамид 2,5 мг по 1 таблетке утром 1 раз в день, при необходимости доза лизиноприла была увеличена до 10 или 20 мг/сут. В 1-й группе частота назначения антигипертензивной терапии составила 30% и во 2-й группе – 70%. При этом в 1-й группе 20% пациентов получали 5 мг лизиноприла в сутки, у 7,5% доза лизиноприла составила 10 мг/сут и у 2,5% – 20 мг/сут. У пациентов 2-й группы данные цифры составили 32,5, 27,5 и 10 % соответственно.

Всем наблюдаемым больным проводилось измерение антропометрических показателей для оценки степени выраженности абдоминального ожирения. Измерение артериального давления (АД) проводилось по стандартной методике с использованием критериев оценки уровня АД, рекомендованных ВОЗ/МОАГ (1999 г.). Также обязательными исследованиями являлись определение уровня плазменной

Структура динамики массы тела у исследуемых групп через 3 мес наблюдения. А – группа без НУО; Б – группа с НУО.

гликемии натощак, постпрандиальной гликемии и проведение теста толерантности к глюкозе. У всех обследуемых пациентов производилась оценка уровня липидных фракций по содержанию холестерина (ХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) в плазме крови. От каждого обследованного человека получено информированное согласие на использование материалов обследования в научных исследованиях.

Сравнительный анализ с применением непараметрического критерия Манна–Уитни не показал статистически значимые различия между группами пациентов с отсутствием и наличием НУО по возрасту, длительности проживания на Севере и антропометрическим параметрам, с тенденцией к росту АД и индекса массы миокарда левого желудочка при наличии НУО (табл. 1).

С-реактивный белок (CRP) определялся турбидиметрическим анализом агглютинации латексных частиц анализатором Humalyzer 3000, фактор некроза опухолей- α (TNF- α) – твердофазным иммуноферментным анализом на анализаторе Multiscan ThermoLabSystems, наборы реактивов – Bender MedSystems; инсулин аналогичным методом с использованием реактивов DRG (Germany), ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1) – твердофазным иммуноферментным анализом тест-системы Technozym и Д-димер Eliza kit (Technoclone GmbH, Austria).

Индивидуальные образовательные программы

Таблица 2. Динамика липидного профиля и углеводного обмена у больных с МС, достигших и не достигших целевого снижения массы тела

Показатель	МС без НУО (n=40)				МС с НУО (n=40)			
	Целевые значения не достигнуты, n=19		Целевые значения достигнуты, n=21		Целевые значения не достигнуты, n=22		Целевые значения достигнуты, n=18	
	исходно	через 3 мес	исходно	через 3 мес	исходно	через 3 мес	исходно	через 3 мес
Общий ХС, ммоль/л	5,5±0,9	5,3±0,9	5,6±1,1	5,0±0,9* $p_{1-2}<0,05$	6,3±1,3	6,1±1,1	6,4±1,2	5,3±1,2 $p_{1-2}<0,05$
ЛПВП, ммоль/л	1,28±0,65	1,3±0,6	1,24±0,8	1,31±0,9	1,01±0,39	1,11±0,6	1,14±0,5	1,25±0,5
ЛПНП, ммоль/л	3,22±0,64	3,47±0,8	3,3±0,74	2,8±0,4*	4,4±0,82	4,2±0,9	4,5±0,89	3,7±0,89*
ТГ, ммоль	2,12±0,65	2,1±0,9	2,17±0,67	2,0±0,5	2,4±0,9	2,3±0,8	2,3±0,8	2,0±0,8
КА, у.е.	3,4±1,2	3,1±1,4	3,5±1,2	2,8±1,32*	5,24±2,1	4,5±1,2*	4,98±1,3	3,24±1,3** $p_{1-2}<0,05$
Гликемия натощак, ммоль/л	5,1±0,7	4,2±0,6**	5,1±0,7	4,7±0,5*	5,7±0,5	4,6±0,7*	5,6±0,8	4,8±0,6
Постприандиальная гликемия, ммоль/л	6,7±0,7	6,8±0,7	6,9±0,6	6,7±0,8	7,6±0,7	6,8±0,8*	7,5±0,7	6,9±0,7*
Инсулин, пг/мл	11,1±6,2	10,8±8,7**	12,8±6,1	15,7±9,8	17,9±9,3	11,6±9,6*	19,1±7,8	14,8±10,7
Индекс НОМА, Ед	2,2±0,6	2,8±0,6**	2,3±0,7	3,2±0,7**	5,2±0,9	2,6±1,0*	5,0±0,8	3,3±1,2*

Примечание. Здесь и далее в табл. 3: p_{1-2} – по сравнению с группой без целевого снижения массы тела, U-критерий Манна-Уитни; * $p<0,05$; ** $p<0,01$ по сравнению с аналогичной группой в динамике лечения по критерию Вилкоксона.

строились на основании методики немедикаментозной коррекции массы тела Эндокринологического научного центра РАМН, которая включала: редукцию энергетической ценности суточного пищевого рациона на 25–30% от полученных расчетным путем значений с учетом пола, возраста и уровня физической активности (в среднем 1600 ккал/сут); ограничение в рационе питания жиров до 20–30% суточного рациона, в том числе насыщенных жиров менее 7%, полиненасыщенных до 10%, мононенасыщенных менее 20%, ХС менее 200 мг/сут; обучение пациентов с целью повышения уровня физической активности – быстрая ходьба в течение 45 мин не менее 3 раз в неделю. При установленных ранних НУО (НГН и НТТ) в рационе питания больных проводилось максимальное ограничение рафинированных углеводов.

Кроме того, проводились профилактические лекции о негативном влиянии на состояние здоровья поведенческих факторов риска (низкая физическая активность, курение, избыточное потребление алкоголя и несбалансированное питание), а также обучение по основным позициям здорового образа жизни. Длительность наблюдения составила 3 мес с проведением ежемесячного контроля нутриционного статуса и динамики изменения антропометрических параметров.

Статистический анализ материалов исследования проводился с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0. Непрерывные переменные представлены в виде средней и стандартного отклонения ($M\pm SD$). Для определения статистической значимости различий непрерывных величин в двух независимых группах использовался непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Для качественных признаков различия установлены путем проверки нулевой статистической гипотезы с использованием точного критерия Фишера (Fisher exact p) для независимых групп. Сравнение двух зависимых групп проводилось с использованием критерия Вилкоксона.

Результаты исследования и обсуждение

После завершения курса немедикаментозной коррекции с использованием индивидуального консультирования установлено, что масса тела через 3 мес коррекции снизилась во всех группах исследования:

у пациентов с высоким кардиометаболическим риском (МС) без НУО до 85,2±13,2 кг, что составило 5,9% от исходного уровня ($p<0,05$), в группе больных с МС в сочетании с НУО масса тела снизилась на 4,9% ($p<0,05$) и составила 92,6±17,2 м (табл. 2). Снижение индекса массы тела у больных 1-й группы составило 5,1% (32,14,2 кг/м²) и у больных 2-й группы – 2,0% (33,6±4,4 кг/м²). Значимой динамики по окружности талии и бедер и соотношению данных параметров ни в одной из групп отмечено не было, с прослеживающейся тенденцией к снижению первых двух параметров во всех группах наблюдения. Сравнительный анализ динамики антропометрических параметров у больных с НУО в зависимости от наличия НТТ или НГН значимых различий также не показал, что свидетельствует о сопоставимой динамике данных параметров независимо от характера НУО.

У больных 1-й группы после 3 мес наблюдения увеличение массы тела отмечено у 7,5%, снижение до 5%, от исходных значений – 22,5%, снижение на 5–10% у 32,5% и снижение на 10% и более у 37,5% больных (см. рисунок). Во 2-й группе увеличение массы тела отмечено у 10%, снижение до 5% у 25%, снижение на 5–10% у 37% и снижение на 10% и более у 28%.

Согласно рекомендациям АТР III (2003 г.) снижение массы тела у пациентов с МС, имеющее терапевтический характер и влияющее на степень инсулинорезистентности, должно составлять 7–10% от исходной, так как именно при такой потере массы тела, как правило, происходит снижение уровня АД, улучшение показателей липидного и углеводного обмена, а также отмечается динамика концентрации провоспалительных цитокинов [9, 10]. Таким образом, целевого снижения массы тела за 3 мес наблюдения (7% и более от исходного уровня) достигли 52,5% (21) пациентов с МС без НУО, в группе с МС в сочетании с НУО – 45% (18), при этом при наличии НГН – 50% (10) и при наличии НТТ – 40% (8). Статистически значимых различий по частоте достижения целевой массы тела, а также снижения массы тела на 5–7%, снижения веса до 5% и увеличения массы тела между группами больных с МС с НУО и без НУО, проживающих в условиях Крайнего Севера, получено не было. Однако была зарегистрирована более выраженная тенденция к более

Таблица 3. Динамика концентрации маркеров воспаления и некоторых параметров гемостаза у больных с МС, достигших и не достигших целевого снижения массы тела

Показатель	МС без НУО (n=40)				МС с НУО (n=40)			
	Целевые значения не достигнуты, n=19		Целевые значения достигнуты, n=21		Целевые значения не достигнуты, n=22		Целевые значения достигнуты, n=18	
	исходно	через 3 мес	исходно	через 3 мес	исходно	через 3 мес	исходно	через 3 мес
CRP, мг/л	1,03±1,26	0,82±1,1*	1,07±1,25	0,63±1,0*** $p_{1-2}<0,05$	1,96±1,26	1,23±1,5*	1,94±1,22	0,9±1,3*** $p_{1-2}<0,05$
TNF- α , нг/мл	5,2±1,3	4,62±2,6	5,15±1,26	4,02±1,4*	5,4±1,39	5,1±2,6	5,44±1,45	4,82±1,2*
Фибриноген, г/л	4,4±1,8	4,2±2,1	4,42±1,8	3,87±1,7	5,2±1,4	4,8±1,4	5,1±1,3	4,5±1,2*
PAI-1, нг/мл	92,5±24,1	89,98±17,6*	94,9±21,8	75,87±17,9*** $p_{1-2}<0,05$	112,1±22,8	87,8±21,2*	116,5±24,1	75,8±19,4*** $p_{1-2}<0,05$
D-димер, нг/мл	84,5±39,8	95,76±32,7	85,3±41,4	86,9±42,7	65,9±26,8	72,8±21,6	67,6±24,7	65,3±19,6

частой регистрации достижения целевого снижения массы тела у больных с МС без НУО.

При сравнительном анализе липидного профиля пациентов (см. табл. 2) установлено, что в группе больных с МС без НУО при достижении целевого снижения массы тела отмечено статистически значимое снижение содержания ХС ($p<0,05$) и ЛПНП ($p<0,05$), что привело к достоверному уменьшению коэффициента атерогенности (КА) ($p<0,05$). Также результаты анализа продемонстрировали тенденцию к уменьшению уровня ТГ и росту содержания ЛПВП относительно исходных данных (различия статистически не значимы).

В группе больных с НУО получены аналогичные данные. Так, только при достижении целевого снижения массы тела отмечено статистически значимое снижение содержания ХС ($p<0,05$) и ЛПНП ($p<0,05$). На фоне этого значимо уменьшился КА, уровень которого составил $3,24\pm1,3$, что ниже как исходных значений ($p<0,01$), так и уровня данного параметра у больных без целевого снижения массы тела ($p_{1-2}<0,05$). При достижении целевого снижения массы тела КА в группе больных без НУО снизился на 20%, тогда как в группе больных с МС в сочетании с НУО на 34,9%.

В динамике наблюдения у больных с МС без НУО было зарегистрировано достоверное снижение уровня инсулина и индекса НОМА, наиболее значительное в группе больных, достигших целевого уровня снижения веса ($p<0,01$). В группе пациентов с НУО, не достигших целевых цифр снижения массы тела, наблюдалось только достоверное снижение индекса НОМА, без каких либо изменений со стороны уровня эндогенного инсулина. Уровень гликемии натощак и постпрандиальной гликемии в данной группе больных статистически значимо не изменился.

Однако у больных с МС и НГН после проведения немедикаментозных мероприятий в течение 3 мес было отмечено достоверное снижение гликемии натощак как у больных, достигших целевого снижения МТ, так и у больных, снижение веса которых было менее 7%. Также было зарегистрировано статистически значимое снижение уровня инсулина и индекса НОМА в группе пациентов с НГН, достигших целевого значения массы тела ($p<0,01$). У пациентов с НГН, масса тела которых снизилась менее чем на 7% от исходной, статистически значимо снизился только показатель индекса НОМА ($p<0,01$). Аналогичные тенденции в значимом снижении уровня инсулина и индекса НОМА были обнаружены и у больных с МС и НТГ. Однако в данной группе пациентов были получены достоверные цифры снижения исходно высо-

кой постпрандиальной гликемии, причем как у больных достигших, так и не достигших целевых цифр снижения веса.

Полученные данные по динамике концентрации инсулина и индекса НОМА в 2 группах свидетельствуют о снижении степени выраженности инсулинорезистентности на фоне немедикаментозной коррекции массы тела, однако только снижение массы тела на 7% и более сопровождается уменьшением концентрации инсулина в периферической крови.

В табл. 3 представлен анализ динамики изменений маркеров системного воспаления и параметров гемостаза у больных с МС без НУО. Было отмечено, что в группе с целевым снижением массы тела (7% и более) в сравнении с исходными данными, достоверно снизилась концентрация CRP ($p<0,001$), TNF- α ($p<0,05$) и PAI-1 ($p<0,001$). По содержанию фибриногена и D-димера статистически значимых различий между группами больных с МС без НУО установлено не было.

У больных с МС и НУО спектр изменений анализируемых показателей также касался в основном группы пациентов, достигших целевых цифр снижения массы тела. Он характеризовался достоверным снижением уровня CRP ($p<0,001$), PAI-I ($p<0,001$), TNF- α ($p<0,05$) и фибриногена ($p<0,05$). У пациентов с менее значимым снижением МТ статистически значимо уменьшился только уровень CRP ($p<0,05$) и PAI-I ($p<0,05$). Это демонстрирует единый характер метаболических нарушений, формирующихся на ранних этапах НУО и дополнительно подтверждает необходимость более раннего начала лечебных мероприятий и обучения больных с высоким кардиометаболическим риском. Учитывая исходно высокие значения практически всех анализируемых показателей, данные изменения могут иметь большое значение в тенденции к нормализации метаболических нарушений, снижая тем самым риск диабета.

Заключение

Применение образовательных технологий в виде индивидуального консультирования в течение 3 мес у жителей Крайнего Севера трудоспособного возраста приводит к достижению целевых значений массы тела в 50% случаев, что сопровождается статистически значимым уменьшением концентрации ХС, ЛПНП и КА. Кроме этого, при снижении массы тела на 7% и более отмечалось снижение степени выраженности инсулинорезистентности, характеризующееся снижением уровня инсулина и индекса НОМА. Параллельно было зарегистрировано уменьшение концентрации в крови маркеров системного воспа-

ления (CRP, TNF- α) и маркеров, отражающих активацию системы гемостаза (фибриноген, PAI-1). При этом изменения данных параметров регистрируются как у больных без НУО, так и при наличии предиабета, что дополнительно демонстрирует необходимость как можно более раннего применения активных немедикаментозных мероприятий.

Полученные данные свидетельствуют о возможности управления такими биологическими факторами кардиометаболического риска, как абдоминальное ожирение, дислипидемия, и НУО путем коррекции нутриционного статуса и увеличением физической активности в организованной популяции работающего населения Крайнего Севера. Однако даже такая стратегия позволяет добиться результата только у половины больных, что, возможно, обусловлено генетически детерминированными особенностями обмена веществ и требует продолжения исследований с выявлением молекулярно-генетических основ резистентности к использованию образовательных технологий.

Литература

1. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Романцова ТИ. Патогенетические

аспекты ожирения. Ожирение и метаболизм. 2004; 1: 3–9.

2. Blaha M, Elasy T. Clinical Use of the Metabolic Syndrome: Why the Confusion? *Clinical Diabetes* 2006; 24: 125–31.

3. Despres JP. Cardiovascular disease under the influence of excess visceral fat. *Crit Pathw Cardiol* 2007; 6: 51–9.

4. Gale E. Should we dump the metabolic syndrome? Yes. *BMJ* 2008; 336: 640.

5. Grundy SM. Metabolic Syndrome Pandemic. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2008; 28: 629.

6. Мкртумян АМ. Особенности течения и лечения нарушений углеводного обмена при метаболическом синдроме. *Сердце*. 2005; 4 (5): 273–6.

7. Соколов ЕИ. *Диабетическое сердце*. М.: Медицина, 2002; с. 416.

8. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Сахарный диабет. М.: Универсум Паблишинг, 2003; 13–9.

9. *Weight Management Using Lifestyle Modification in the Prevention and Management of Type 2 Diabetes: Rationale and Strategies* the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity and the American Society for the Study of Obesity and the American Society for Clinical Nutrition Diabetes Care 2004; 27: 2067–73.

10. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю., Порывкина О.Н. Метаболический синдром: лечение ожирения и нарушений углеводного обмена. *Справочник поликлинического врача*. 2005; 5: 3–7.

Влияние геомагнитных возмущений на адрено- и холинореактивность эритроцитов человека

А.И.Стрельникова¹, В.И.Циркин¹, С.Ф.Гуляева²

¹ГОУ ВПО Вятский государственный гуманитарный университет Минздравсоцразвития РФ

²ГОУ ВПО Кировская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ

Резюме. С января 2009 по май 2010 г. оценивали адрено- и холинореактивность эритроцитов капиллярной крови 14 студентов медицинского вуза. При этом каждый студент подвергался исследованию ежедневно на протяжении 2 нед. Установлено, что при отсутствии геомагнитных возмущений (ГМВ) адреналин и ацетилхолин в концентрациях 10–10–10–6 г/мл повышают скорость агглютинации эритроцитов человека, помещенных в изогемагглютинирующую сыворотку I группы крови. Это обусловлено соответственно активацией α -адренорецепторов и М-холинорецепторов, так как она блокируется ницерголином или атропином. В дни ГМВ адреналин и ацетилхолин утрачивали способность увеличивать скорость агглютинации эритроцитов. Следовательно, ГМВ снижают α -адрено- и М-холинореактивность клеток организма. Это подтверждает гипотезу авторов о том, что в основе неблагоприятного воздействия метеофакторов на организм человека лежит изменение эффективности передачи сигнала от поверхностных рецепторов внутрь клетки.

Ключевые слова: адренореактивность и холинореактивность эритроцитов, геомагнитные возмущения.

Influence of geomagnetic disturbances on adren – ergic and cholinoreactivity of human erythrocytes

A.I.Strelnikova¹, V.I.Tsirkina¹, S.F.Gulyaeva²

¹Vyatka State Humanities University

²Kirov State Medical Academy

Summary. From January 2009 to May 2010 assessed adrenoreactivity and cholinoreactivity of erythrocyte from capillary blood of 14 medical students. In addition, each student was subjected to study every day for two weeks. Established that in the absence of geomagnetic disturbances (GMD), adrenaline, as well as acetylcholine in concentrations 10–10–10–6 g/ml increase the rate of agglutination of human erythrocytes placed in izogemagglutinated serum of I group. This is due, respectively, the activation of α -adrenergic and M-cholinergic receptors, because it is blocked by nicergoline or atropine. In the days for which there is GMD adrenaline and acetylcholine lost the ability to increase the rate of agglutination of erythrocytes. Consequently, GMD decrease α -adreno- and M-

cholinoreactivity of erythrocyte. This confirms our hypothesis that the basis for adverse effects of meteorological factors on the human body is changing the efficiency of signal transduction from surface receptors in side the cell.

Key words: red blood cells adrenoreactivity and cholinoreactivity, geomagnetic disturbances.

Сведения об авторах

Стрельникова Анна Ивановна – аспирант каф. биологии Вятского государственного гуманитарного университета. E-mail: strelnikovaai@mail.ru

Циркин В.И. – д-р мед. наук, проф. каф. нормальной физиологии Казанского медицинского государственного университета, проф. каф. биологии Вятского государственного гуманитарного университета. E-mail: tsirkin@list.ru

Гуляева С.Ф. – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии Кировской государственной медицинской академии. E-mail: prof_gulyaeva@mail.ru

В настоящее время накоплено достаточно много данных, доказывающих наличие связи между процессами, происходящими на Солнце, колебаниями магнитного поля Земли и увеличением числа сердечно-сосудистых катастроф [1–3], обострениями нервно-психических заболеваний [4], заболеваний пищеварительной [5, 6] и дыхательной систем [7]. Считается [8], что среди здоровых метеочувствительные люди составляют примерно 40%, а среди больных – около 80%. Вместе с тем механизмы, лежащие в основе влияния метеофакторов на организм человека, до настоящего времени остаются неизвестными. Поэтому борьба с неблагоприятными воздействиями среды, в том числе профилактические мероприятия, имеют низкую эффективность. По мнению А.Н.Устеленцева [7], в ответ на изменения метеофакторов в любом живом организме незамедлительно запускается специфическая стресс-реакция, которая отличается от реакции при нервном стрессе.

Нами выдвинута гипотеза о том, что в основе неблагоприятного воздействия метеофакторов на организм человека лежит изменение эффективности передачи сигнала от поверхностных рецепторов внутрь клетки, в том числе изменение адрено- и холинореактивности различных клеток организма. Для доказательства этой гипотезы, вероятно, наиболее целесообразно изучить зависимость изменения адрено- и холинореактивности отдельных органов и тканей от метеофакторов. В последние годы большое внимание уделяется изучению адренореактивности эритроцитов, поскольку считается, что они отражают адренореактивность различных органов [9]. Для оценки адренореактивности эритроцитов предложено несколько методов, в том числе метод, основанный на оценке b-адренозависимой скорости оседания эритроцитов [10], и метод оценки адренореактивности по изменению осмотической резистентности эритроцитов под влиянием адренергических средств [9]. Недавно был предложен метод оценки адренореактивности эритроцитов по изменению скорости агглютинации эритроцитов людей со II, III, или IV группами крови (по системе ABO) под влиянием адреналина [11]. В частности, авторами установлено, что ускорение агглютинации обусловлено активацией α -адренорецепторов, а снижение – активацией β -адренорецепторов. Учитывая важность изучения негативного влияния метеофакторов на состояние здоровья человека, в данной работе была поставлена цель изучить влияние геомагнитных возмущений (ГМВ) на адрено- и холинореактивность эритроцитов человека.

Материалы и методы

В исследовании, проводимом с января 2009 по май 2010 г., участвовали 14 практически здоровых студентов II курса вуза, в том числе 10 юношей и 4 девушки в возрасте 18–26 лет, со II, III или IV группами крови по системе ABO. Каждого испытуемого ежедневно исследовали на протяжении 2 нед с 16 до 19 ч за исключением субботы и воскресенья. При оценке адрено- и холинореактивности эритроцитов использовали метод В.И.Циркина и соавт. [11]. С этой целью в стеклянную пробирку вносили 50 мкл раствора гепарина (50 Ед/мл раствора Кребса), в нее добавляли 200 мкл капиллярной крови (соотношение 1:4), взятой с помощью капилляра Панченкова, и перемешивали путем встряхивания. Предварительно, используя раствор Кребса, готовили разведения ацетилхолина хлорида и адреналина, равные 10^{-10} – 10^{-6} г/мл. Для проведения агглютинации на плоскость наносили каплю изогемагглютинирующей сыворотки группы $0\alpha\beta(I)$, каплю гепаринизированной капиллярной крови и каплю раствора Кребса (контроль) или каплю ацетилхолина или адреналина в одной из указанных концентраций. Капли перемешивали сухой стеклянной палочкой и определяли время начала агглютинации (ВНА, с) в отсутствие ацетилхолина (контроль) или при наличии ацетилхолина или адреналина (опыт). ВНА опытной пробы выражали в процентах к ВНА контрольной пробы. Все результаты исследования были разделены на 2 группы: 1-я группа – результаты, полученные в дни без ГМВ, а также без выраженных изменений температуры среды и атмосферного давления; 2-я – результаты, полученные в дни, когда согласно данным сайта GISMETEO на протяжении всего дня имели место ГМВ или наблюдалась слабая геомагнитная буря. Результаты исследования подвергли статистической обработке. В тексте и в таблице они представлены в виде $M \pm m$. Различия оценивали по критерию Стьюдента, считая их достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Установлено, что, как правило, и ацетилхолин (с), и адреналин (10^{-10} – 10^{-6} г/мл) уменьшают ВНА. Дополнительные исследования роли холино- и адренорецепторов в этом процессе показали, что блокатор М-холинорецепторов атропин (10^{-6} г/мл), который сам по себе не влиял на ВНА, полностью препятствовал способности ацетилхолина (10^{-10} – 10^{-6} г/мл) снижать ВНА (рис. 1). Аналогично α -адреноблокатор ницерголин 10^{-6} г/мл, который сам по себе не влиял на ВНА, препятствовал способности адреналина (10^{-10} – 10^{-6} г/мл) снижать ВНА (рис. 2). Следовательно,

ВНА эритроцитов в изогемагглютинирующей сыворотке I группы крови на фоне введения в среду капли раствора Кребса (контроль, с) или адреналина, или ацетилхолина (10–10–10–6 г/мл) в процентах к контролю (в зависимости от наличия или отсутствия ГМВ).					
Условия опыта и концентрация агониста, г/мл		1-я группа, дни без ГМВ		2-я группа, дни ГМВ	
		n	M±m	n	M±m
<i>Оценка α-адренореактивности эритроцитов</i>					
Раствор Кребса	11	26±5 с или 100%	27	19±2 с или 100%	
1	Адреналин 10 ⁻¹⁰	11	76±4*	27	122±5*,**
2	Адреналин 10 ⁻⁹	11	84±8	27	103±5
3	Адреналин 10 ⁻⁸	11	82±8*	27	104±51
4	Адреналин 10 ⁻⁷	11	82±8*	27	103±61
5	Адреналин 10 ⁻⁶	11	87±10	27	107±61
<i>Оценка М-холинореактивности эритроцитов</i>					
Раствор Кребса	11	26±5 с или 100%	27	19±2 с или 100%	
1	Ацетилхолин 10 ⁻¹⁰	11	78±4*	27	100±51
2	Ацетилхолин 10 ⁻⁹	11	74±8*	27	106±81
3	Ацетилхолин 10 ⁻⁸	11	74±8*	27	106±51
4	Ацетилхолин 10 ⁻⁷	11	72±8*	27	100±61
5	Ацетилхолин 10 ⁻⁶	11	78±6*	27	99±41

Примечание: *различие с контролем; **различие с 1-й группой достоверно ($p<0,05$) по критерию Стьюдента.

Рис. 1. ВНА эритроцитов (в % к контролю) в присутствии ацетилхолина в концентрациях 10⁻¹⁰–10⁻⁶ г/мл (Ацх 10 – Ацх 6, первые столбцы) и ацетилхолина совместно с атропином (10⁻⁶ г/мл, вторые столбцы). * – различия с контролем достоверны ($p<0,05$) по критерию Стьюдента.

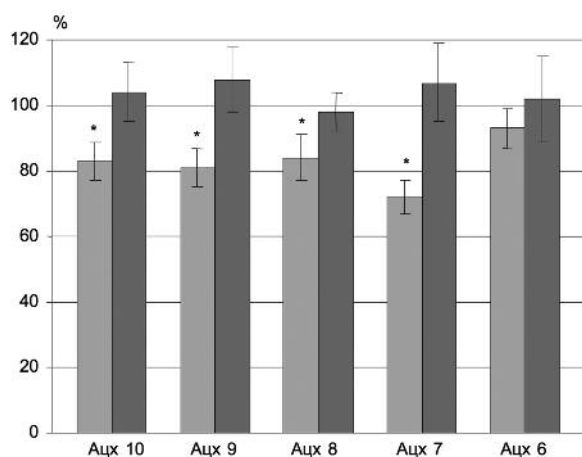
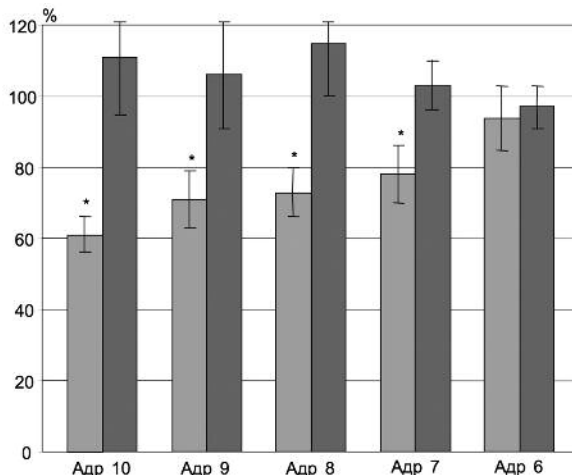


Рис. 2. ВНА эритроцитов (в % к контролю) в присутствии адреналина в концентрациях 10⁻¹⁰–10⁻⁶ г/мл (Адр. 10 – Адр. 6, первые столбцы) и адреналина совместно с ницерголином (10⁻⁶ г/мл, вторые столбцы). * – различия с контролем достоверны ($p<0,05$) по критерию Стьюдента.



снижение ВНА под влиянием ацетилхолина и адреналина является результатом активации соответственно М-холино- и α-адренорецепторов. Установлено, что в дни ГМВ эритроциты утрачивали способность снижать ВНА под влиянием ацетилхолина или адреналина, т.е. снижали М-холино- и α-адренореактивность (см. таблицу). Наиболее вероятно, что такие изменения в хемореактивности обусловлены уменьшением эффективности передачи сигнала от рецепторов, ассоциированных с G-белком, внутрь клетки. Вероятно, это является результатом конформационных изменений клеточных рецепторов и/или посредников, участвующих в передаче сигнала от рецептора внутрь эритроцита, под влиянием продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) или в результате образования лизофосфатидилхолина (ЛФХ) в мембране клеток при активации ПОЛ. Как известно, ЛФХ способен блокировать эффективность активации М-холинорецепто-

ров миоцитов желудка крысы [12], а также β-адренорецепторов миокарда [13]. Мы предполагаем, что снижение М-холино- и α-адренореактивности под влиянием ГМВ происходит не только в эритроцитах, но и в других клетках организма. Это означает, что при ГМВ в организме снижается возможность регулировать деятельность органов и систем со стороны эндокринной и вегетативной нервной систем, что проявляется в комплексе изменений, характерных для метеочувствительных людей.

Заключение

В дни отсутствия ГМВ адреналин и ацетилхолин повышают скорость агглютинации эритроцитов человека, помещенных в изогемагглютинирующую сыворотку I группы крови. Это повышение обусловлено соответственно активацией α-адрено- или М-холинорецепторов. В дни ГМВ или геомагнитных бурь эти вещества утрачивают способность увеличивать ско-

рость агглютинации эритроцитов. Следовательно, появление ГМВ приводит к снижению α -адрено- и М-холинореактивности клеток организма. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что в основе неблагоприятного воздействия метеофакторов на организм человека лежит изменение эффективности передачи сигнала от поверхностных рецепторов внутрь клетки.

Литература

1. Агаджанян Н.А. *Среда обитания и реактивность организма*. Тверь: Фамилия, 2001.
2. Атьков О.Ю., Рогоза А.Н., Рябыкина Г.В. и др. Эффекты геомагнитной активности у кардиологических больных. *Космическая погода: ее влияние на биологические объекты и человека: материалы междунар. конф.* М., 2006; с. 14–5.
3. Рождественская Е.Д. Существует ли зависимость характера течения сердечно-сосудистых заболеваний от колебаний солнечной активности и геомагнитных воздействий? *Уральский кардиол. журн.* 2001; 1: 2–9.
4. Чернух А.М., Виноградов Л.И., Гехт Б.М. и др. Влияние геомагнитной возмущенности на биоритмы человека. *Проблемы космической биол.* М.: Наука, 1982.
5. Григорьев К.И. Влияние метеоусловий на течение заболеваний органов пищеварения. *Болезни органов пищеварения у детей*. М.: Медицина, 1984; с. 599–607.
6. Устеленцев А.Н. *Очерки гелиометеотропных катастроф, май 2004 г.* Режим доступа: <http://bojurski.mail5.com/jpress/Meteo.htm> (дата обращения 18.04.2005).
7. Огородова Л.М. Взаимосвязь генетических и внешнесредовых факторов в формировании клинического фенотипа бронхиальной астмы: клинические рекомендации. *Бронхиальная астма у взрослых*. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2002.
8. Никберг И.И., Ревуцкий Е.Л., Сакали Л.И. *Гелиометеотропные реакции человека*. Киев: Здоровье, 1986.
9. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. *Адренореактивность и сердечно-сосудистая система*. М.: Медицина, 2003.
11. Циркин В.И., Громова М.А., Колчина Д.А. и др. Оценка адренореактивности эритроцитов, основанная на способности адреналина повышать скорость агглютинации эритроцитов. *Фундаментальные исследования*. 2008; 7: 59–60.
12. Кунишин А.А., Циркин В.И., Проказова Н.В. Влияние лизофосфатидилхолина, фосфатидилхолина и куриного яичного желтка на сократительные эффекты ацетилхолина в опытах с гладкими мышцами желудка крысы. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2007; 143 (6): 4–7.
13. Пенкина Ю.А., Ноздрачев А.Д., Циркин В.И. Влияние сыворотки крови человека, гистидина, триптофана, тирозина, милдроната и лизофосфатидилхолина на инотропный эффект адреналина в опытах с миокардом лягушки и крысы. *Вестн. Санкт-Петербургского ун-та. Сер. 3 (Биология)*. 2008. Вып. 1: 55–68.

— * —

Заключение Совета экспертов

Всероссийского научного Общества Кардиологов (ВНОК); Национального Общества по изучению Атеросклероза (НОА); Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР); Национальной ассоциации по борьбе с инсультами (НАБИ).

Оптимизация терапии статинами пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска

Президиум Совета экспертов: акад. РАМН Р.Г.Оганов (Москва), акад. РАМН Ю.И.Бузиашвили (Москва), член-кор. РАМН В.В.Кухарчук (Москва), проф. Д.М.Аронов (Москва), проф. С.А.Бойцов (Москва).

Рабочая группа по подготовке текста заключения Совета экспертов к публикации: член-кор. РАМН В.В.Кухарчук (Москва), проф. Д.М.Аронов (Москва), проф. М.Г.Бубнова (Москва), д-р мед. наук А.В.Сусеков (Москва).

Состав Совета экспертов: вед. науч. сотр. Н.М.Ахмеджанов (Москва), проф. М.Г.Бубнова (Москва), проф. А.С.Галевич (Казань), проф. В.С.Гуревич (Санкт-Петербург), проф. А.Б.Гехт (Москва), проф. О.М.Драпкина (Москва), д-р. мед. наук М.В.Ежов (Москва), проф. С.Г.Канорский (Краснодар), проф. Н.А.Козиолова (Пермь), проф. Е.И.Красильникова (Санкт-Петербург), проф. Ю.М.Лопатин (Волгоград), член-кор. РАМН И.В.Медведева (Тюмень), проф. О.Д.Остроумова (Москва), проф. В.А.Парфенов (Москва), проф. Н.Б.Перепеч (Санкт-Петербург), д-р мед. наук И.В.Сергиенко (Москва), проф. Л.В.Стаховская (Москва), д-р мед. наук А.В.Сусеков (Москва), проф. Е.И.Тарловская (Киров), проф. С.Н.Терещенко (Москва), ст. науч. сотр. Э.Ф.Тугеева (Москва), проф. С.В.Шалаев (Тюмень).

Experts Council Conclusion

Society of cardiology of Russian Federation (VNOK); National Atherosclerosis Society (NAS); Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention (RosOCR); National Stroke Association (NABI)

Statin treatment optimization for patients at high and very high cardiovascular risk

Presidium of the Expert Council: Acad. of RAMS R.G.Oganov (Moscow), Acad. of RAMS Yu.I.Buziashvili (Moscow), Corr. Member of RAMS V.V.Kukharchuk (Moscow), Prof. D.M.Aronov (Moscow), Prof. S.A.Boitsov (Moscow).

Working Group to Prepare Expert Council Resolution Text for Publication: Corr. Member of RAMS V.V.Kukharchuk (Moscow), Prof. D.M.Aronov (Moscow), Prof. M.G.Bubnova (Moscow), A.V.Susekov, MD (Moscow).

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сохраняют лидирующее положение в общей структуре смертности в большинстве стран Восточной Европы, включая Российскую Федерацию (РФ). Сердечно-сосудистая смертность в РФ остается высокой и составляет 56,8% от общей смертности, в структуре которой преобладают обусловленные атеросклерозом заболевания – ишемическая болезнь сердца (ИБС), инсульт, атеросклероз периферических артерий. В соответствии с международными и отечественными рекомендациями по лечению больных с дислипидемиями и атеросклерозом (EAS/ESC 2011, рекомендации ВНОК/НОА-2009) ингибиторы 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА редуктазы) – статины являются препаратами первого выбора. Статины хорошо изучены и высокоэффективны в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и улучшении прогноза больных в первичной и вторичной профилактике. Вместе с тем ча-

стота назначений и последующая приверженность терапии статинами российских пациентов остается крайне низкой, в том числе у больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР). Статины или не назначают, или назначают курсами; чаще применяют низкие дозы статинов первых поколений. Не более 22% больных ИБС, получающих статины, достигают целевых значений холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) (МСС-2006; Российские исследования под эгидой ВНОК и РосОКР: ПОРА-2008, ПЕРСПЕКТИВА-2010, ЭФФОРТ-2011, М.Г.Бубнова, Д.М.Аронов, Р.Г.Оганов).

Принятыми в последние годы международными рекомендациями введен ряд новых положений по коррекции нарушений липидного обмена у пациентов различных категорий. В связи с этим Совет экспертов считает необходимым довести до сведения практикующих врачей положения этих рекомендаций, в частности особенности назначения статинов пациентам очень высокого и высокого ССР.

Представляется актуальным совершенствование национальных алгоритмов адекватной терапии статинами, оптимизация их стартовых доз, доступных и удобных схем применения в клинической практике. Совет экспертов выносит свое решение о применении статинов при лечении больных высокого и очень высокого ССР на примере аторвастатина, как одного из наиболее хорошо изученных и широко назначаемых статинов. Сегодня необходимо качественное улучшение терапии статинами у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), сахарным диабетом (СД) типа 2, перенесших операции реваскуляризации миокарда, инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) и т.д.

В конечном итоге это будет способствовать снижению сердечно-сосудистой заболеваемости, смертности и увеличению продолжительности жизни в нашей стране. А с учетом уменьшения числа ССО позволит снизить финансовые затраты на лечение пациентов с ССЗ.

Общие положения

1. Группы больных очень высокого и высокого ССР (Заключение экспертов ВНОК, НОА, РосОКР-2010, ESC/EAS Guidelines-2011).

1.1. Группы больных очень высокого ССР:

- осложненные формы ИБС: ОКС и острый инфаркт миокарда (ОИМ);
- перенесенный инфаркт миокарда;
- неосложненные стабильные формы ИБС;
- эквиваленты ИБС по риску развития ССО: аневризма аорты, атеросклероз периферических артерий, клинически значимый и/или выраженный по данным ультразвуковой доплерокардиографии (УЗДГ) каротидный атеросклероз;
- перенесенный ишемический церебральный инсульт;
- перенесенная ТИА;
- перенесенные реконструктивные операции на сердце и сосудах;
- семейная гиперхолестеринемия с клиническими проявлениями атеросклероза;
- умеренные и тяжелые поражения почек (скорость клубочковой фильтрации – СКФ – менее 60 мл/мин/1,73 м³);
- СД типа 2 в сочетании с ССЗ или заболеваниями почек, а также при их отсутствии, но при наличии 1 или более факторов риска (ФР) или поражении органов-мишеней (Standards of Medical Care in Diabetes, ADA, 2011; ESC/EASD, 2007);
- СД типа 1 в сочетании с ССЗ или заболеваниями почек или поражении органов-мишеней (Standards of

Medical Care in Diabetes, ADA, 2011; ESC/EASD, 2007);

- суммарный 10-летний риск фатальных ССО по шкале SCORE¹ ≥10%.

1.2. Группы больных высокого ССР:

- значительно выраженный один ФР, например гиперхолестеринемия (общий ХС ≥8 ммоль/л, ХС ЛПНП ≥6 ммоль/л), или уровень артериального давления (АД) (≥180/110 мм рт. ст.);
- суммарный 10-летний риск фатальных ССО по шкале SCORE¹ ≥5%, но менее 10%;
- подтверждение субклинического атеросклероза сонных артерий;
- СД типа 2 при отсутствии ССЗ, заболеваний почек или ФР (Standards of Medical Care in Diabetes, ADA, 2011, ESC/EASD Guidelines, 2007);
- СД типа 1 при отсутствии ССЗ и заболеваний почек, но с ФР и/или микрососудистыми осложнениями (Standards of Medical Care in Diabetes, ADA, 2011; ESC/EASD Guidelines, 2007).

2. Целевые уровни ХС ЛПНП: чем ниже, тем лучше¹:

- менее 1,8 ммоль/л для пациентов очень высокого ССР;
- менее 2,5 ммоль/л для пациентов высокого ССР;
- если целевого уровня достичь невозможно, то следует снижать уровень ХС ЛПНП на 50% и более от исходного.

3. Цель терапии статинами: предотвращение ССО, снижение потребности в первичных/повторных реконструктивных операциях на сердце и сосудах, уменьшение общей и сердечно-сосудистой смертности, увеличение продолжительности жизни.

4. Продолжительность терапии статинами: неопределенно долго.

5. Терапию статинами у пациентов высокого и очень высокого ССР следует проводить в максимально переносимых дозах (ESC/EAS рекомендации по дислипидемии, 2011)²:

Аторвастатин: дозы 40–80 мг/сут без титрации.

Стратегия применения аторвастатина в отдельных группах пациентов³

1. ОКС:

- аторвастатин 80 мг/сут (без титрации);
- начало терапии: в первые 4 дня после госпитализации (желательно с 1-го дня) при любом уровне ХС ЛПНП (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2011);
- продолжительность терапии: минимум 24 нед, в дальнейшем продолжение терапии аторвастати-

¹При невозможности достижения целевых уровней ХС ЛПНП на монотерапии статинами следует рассмотреть возможность комбинированной гиполипидемической терапии и/или экстракорпоральных методов лечения.

²Для достижения целевых уровней ХС ЛПНП рекомендуется использовать адекватные дозы современных статинов (аторвастатин, розувастатин). Так, опыт применения оригинального аторвастатина доказал его высокую эффективность в первичной и вторичной профилактике ССО у пациентов высокого и очень высокого ССР.

³Все перечисленные далее клинические исследования проведены с применением оригинального аторвастатина – препарата Липримар®, Пфайзер. Выявленное в ходе данных исследований снижение риска ССО и смертности при терапии Липримаром связано не только с его выраженным гиполипидемическим, но и с разнообразными плейотропными эффектами. Согласно правилам регистрации генерики в общем и статины в частности не изучаются по влиянию на жесткие конечные точки: общую и сердечно-сосудистую смертность, частоту развития ССО. Большинство из представленных в России генерики статинов имеют исследования по био- и терапевтической эквивалентности (включая влияние только на суррогатные маркеры, например уровни липидов и липопротеидов) с сопоставлением по низким дозам препаратов. Представляется целесообразным проведение дополнительных исследований по био- и терапевтической эквивалентности высоких доз.

ном в дозе 80 мг/сут (предпочтительно) или переход на дозу 40 мг/сут. Доза должна быть достаточной для поддержания целевого уровня ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л. (MIRACLE – G.Schwartz, 2001; PROVE-IT – C.Cannon, 2004);

- снижение дозы аторвастатина менее 40 мг/сут не рекомендовано. Отменять терапию статинами категорически не рекомендуется (MIRACLE – G.Schwartz, 2001; PROVE-IT – C.Cannon, 2004; FColivicchi и соавт., 2010);
- тактика ведения пациентов, принимавших статины до развития ОКС: прием статинов прерывать категорически не рекомендуется. Доза статина должна быть скорректирована до рекомендуемой (аторвастатин 80 мг/сут).

2. Операции реваскуляризации миокарда.

2.1. При подготовке к операции реваскуляризации миокарда:

- аторвастатин до операции (ангиопластики): 80 мг за 12 ч, 40 мг за 2 ч;
- цель терапии: улучшение клинических исходов и снижение риска пери- и постоперационных осложнений (данные ARMYDA ACS – G.Patti, 2003, 2007, 2011; M.Thielmann et al, 2007; ARMYDA-RECAPTURE – G.Sciascio, 2009; Guidelines on myocardial revascularization ESC/EACTS, 2010);
- не рекомендуется отменять статины перед выполнением аортокоронарного шунтирования (ACCF/ANA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2011). Аторвастатин 40 мг/сут в течение 7 дней до операции аортокоронарного шунтирования может уменьшать риск развития постоперационной фибрилляции предсердий (Guidelines on myocardial revascularization ESC/EACTS, 2010; ARMYDA-3, 2006).

2.2. После операции реваскуляризации миокарда:

- аторвастатин в дозе 80 мг/сут показан всем больным при любом уровне ХС ЛПНП (Guidelines on myocardial revascularization ESC/EACTS, 2010);
- продолжительность терапии: максимально длительный срок, в дальнейшем продолжение терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут или переход на дозу 40 мг/сут. Доза должна быть достаточной для поддержания целевого уровня ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л. Снижение дозы аторвастатина менее 40 мг/сут не рекомендовано. Отменять терапию статинами категорически не рекомендуется (FColivicchi и соавт., 2010).

3. Операции вне сердечно-сосудистой системы у пациентов очень высокого и высокого ССР.

3.1. При подготовке к операции:

- аторвастатин: доза от 20 до 80 мг/сут с учетом целевого уровня ХС ЛПНП;
- тактика назначения: перед операцией оптимально не менее чем за месяц или, по крайней мере, за 7 дней до вмешательства;
- цель терапии статинами: снижение заболеваемости и смертности в пери- и постоперационном периоде (Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery ESC/ESA Guidelines, 2009; K.Hindler, 2006; O.Schouten, 2005; A.Durazzo, 2004).

3.2. После операции:

- продолжить терапию статинами в дозе, поддерживающей уровень ХС ЛПНП в пределах целевого значения согласно величине ССР (ESC/ESA Guidelines, 2009).

4. Пациенты с неосложненными стабильными формами ИБС, эквивалентами ИБС (аневризма аорты, атеросклероз периферических артерий, клинически значимый и/или выраженный по данным УЗДГ каротидный атеросклероз), суммарным 10-летним риском по шкале SCORE ≥ 10%:

- аторвастатин 40 мг/сут;
- продолжительность терапии: максимально длительный срок;
- при хорошей переносимости и/или недостижении целевого уровня ХС ЛПНП (менее 1,8 ммоль/л) титрация дозы аторвастатина до 80 мг/сут с целью дополнительного снижения риска ССО (ALLIANCE – M.Kore, 2004; AVERT – B.Pitt, 1999; GREACE – V.Athyros, 2004; IDEAL – T.Pedersen, 2005; TNT – J.LaRosa, 2005).

5. Пациенты с ИБС и исходно низким уровнем ХС ЛПНП (менее 1,8 ммоль/л):

- аторвастатин 20 мг/сут;
- продолжительность терапии: максимально длительный срок.

6. Лица без ИБС, но с высоким ССР по шкале SCORE (5% или более, но менее 10%), или доказательствами субклинического атеросклероза сонных артерий, или с одним, но выраженным ФР:

- аторвастатин: доза 20 мг/сут, титрация дозы до 80 мг/сут с целью достижения целевого уровня ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л и снижения величины ССР;
- продолжительность терапии: максимально длительный срок.

7. Сердечная недостаточность (СН):

- профилактика развития хронической СН у лиц с ИБС: терапия статинами снижает риск развития СН у пациентов с ИБС; аторвастатин в дозе 80 мг/сут показал большую клиническую пользу (ESC/EAS Guidelines, 2011; MIRACAL, 2001; PROVE-IT, 2004; TNT, 2007);
- больным с СН I–II функционального класса (ФК) по NYHA на фоне неосложненной стабильной ИБС рекомендован аторвастатин в дозе 40 мг/сут. При хорошей переносимости и/или недостижении целевого уровня ХС ЛПНП (менее 1,8 ммоль/л) титрация дозы аторвастатина до 80 мг/сут с целью дополнительного снижения риска ССО. Продолжительность терапии: неопределенно долго (ESC/EAS Guidelines, 2011);
- статины не показаны при клинически выраженной (III–IV ФК по NYHA) хронической СН (ESC/EAS Guidelines, 2011).

8. Острое нарушение мозгового кровообращения – церебральный ишемический инсульт и ТИА:

- аторвастатин: доза 80 мг/сут, без титрации (SPARCL – P.Amarengo, 2006);
- начало терапии: как можно раньше после стабилизации гемодинамических показателей (оптимально после первых 48 ч NICE);
- цель терапии статинами: снижение риска повторного ишемического инсульта, в том числе фатального, и предупреждение развития других ССО. Большую клиническую пользу от приема статинов имеют пациенты с доказанным некардиоэмболическим инсультом или ТИА (ESC/EAS Guidelines, 2011; AHA/ASA Guidelines, 2011);
- продолжительность терапии дозой 80 мг/сут не менее 5 лет (SPARCL, 2006), в дальнейшем адаптация

дозы статина к поддержанию целевого уровня ХС ЛПНП в пределах менее 1,8 ммоль/л;

- не рекомендуется снижение дозы аторвастатина менее 40 мг/сут (SPARCL – PAmarengo, 2006; TNT A.Waters, 2006);
- тактика ведения пациентов, принимавших статины до развития ишемического инсульта и ТИА: прием статинов прерывать не рекомендуется. Доза статина должна быть скорректирована до рекомендуемой (аторвастатин 80 мг/сут).

8.1. Пациенты с острым геморрагическим инсультом и/или геморрагическим инсультом в анамнезе:

- статины не показаны, особенно при отсутствии ССЗ, обусловленных атеросклерозом;
- по данным вторичного анализа исследования SPARCL (PAmarengo и соавт., 2009) повышенный риск геморрагического инсульта наблюдался только у пожилых мужчин с высоким уровнем АД (160/100 мм рт. ст.), получавших антиагрегационную терапию и имевших геморрагический инсульт в анамнезе;
- риск развития геморрагического инсульта не связан со значительным (более 50%) снижением уровня ХС ЛПНП (менее 1,0 ммоль/л) на терапии аторвастатином 80 мг/сут (SPARCL – PAmarengo и соавт., 2009).

9. СД.

9.1. Пациенты с СД очень высокого ССР:

- СД типа 2 в сочетании с ССЗ или заболеваниями почек, а также при их отсутствии, но при наличии 1 или более ФР или при поражении органов-мишеней (Standards of Medical Care in Diabetes, ADA, 2011; ESC/EASD, 2007; ESC/EAS, 2011).
- СД типа 1 в сочетании с ССЗ или заболеваниями почек, или при поражении органов-мишеней (Standards of Medical Care in Diabetes, ADA, 2011; ESC/EASD, 2007; ESC/EAS, 2011):
 - аторвастатин 40 мг/сут с титрацией до 80 мг для достижения целевого уровня ХС ЛПНП;
 - цель терапии: уровень ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л;
 - продолжительность терапии: неопределенно долго;
 - при исходно низком уровне ХС ЛПНП (менее 1,8 ммоль/л) аторвастатин в дозе 20 мг/сут неопределенно долго.

9.2. Пациенты с СД высокого ССР:

- СД типа 2 при отсутствии ССЗ, заболеваний почек или ФР: назначение статинов всем пациентам в возрасте от 18 лет и старше (Standards of Medical Care in Diabetes, ADA, 2011; ESC/EASD Guidelines, 2007; ESC/EAS Guidelines, 2011).
- СД типа 1 при отсутствии ССЗ и заболеваний почек, но с ФР и микрососудистыми осложнениями (нефропатия, ретинопатия, гиперхолестеринемия, метаболический синдром, преждевременное развитие ССЗ в семье): назначение статинов всем пациентам в возрасте от 18 лет и старше (Standards of Medical Care in Diabetes, ADA, 2011; ESC/EASD Guidelines, 2007):
 - аторвастатин 20 мг/сут с титрацией до 80 мг/сут при недостижении целевого уровня ХС ЛПНП;
 - цель терапии: уровень ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л;
 - продолжительность терапии: неопределенно долго;
- СД типа 1 при отсутствии ССЗ, заболеваний почек, ФР и микрососудистых осложнений: назначение

статинов всем пациентам в возрасте 40 лет и старше (Standards of Medical Care in Diabetes, ADA, 2011; ESC/EASD Guide lines, 2007; ESC/EAS Guidelines, 2011):

- аторвастатин 10 мг/сут с титрацией до 80 мг/сут при недостижении целевого уровня ХС ЛПНП;
- цель терапии: уровень ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л;
- продолжительность терапии: неопределенно долго.

Вопросы безопасности терапии статинами

Статины – один из самых изученных классов лекарственных препаратов, безопасность которых подтверждена многочисленными клиническими исследованиями с участием сотен тысяч пациентов. Опасения развития возможных нежелательных явлений (НЯ) на терапии статинами («вред в отношении печени», опасность низкого уровня ХС плазмы крови и т.д.) необоснованны и являются серьезными барьерами адекватной терапии ингибиторами ГМГ-Ко-А редуктазы в РФ.

Убедительные данные высокой безопасности и хорошей переносимости оригинального аторвастатина во всем диапазоне доз (от 10 до 80 мг/сут) получены в многочисленных клинических исследованиях и обобщены в метаанализах (C.Newman, 2003, 2006; Athyros, 2010). Наиболее изученным статином в мире в отношении применения высоких доз является Липримар® 80 мг/сут (TNT, PROVE-IT, MIRACL, REVERSAL, SATURN). Вместе с тем в 2011 г. FDA ограничивает прием симвастатина в дозе 80 мг из-за высокой частоты миопатии и рабдомиолиза. В 2003 г. FDA рекомендовало ограничить применение максимальной (80 мг/сут) дозы розувастатина. В исследовании SATURN (S.Nichols, AHA 2011) выявлено более частое развитие протеинурии на терапии розувастатином 40 мг/сут по сравнению с аторвастатином 80 мг/сут (3,8% против 1,7%, $p=0,02$).

Безопасность и переносимость любого статина следует оценивать с точки зрения возможного влияния на печень и мышечную систему.

Безопасность статинов в отношении отдельных органов и систем

1. Печень

Согласно обобщенным результатам клинических исследований при применении аторвастатина во всем диапазоне доз (от 10 до 80 мг) частота повышения печеночных ферментов аланинамино- и аспаратаминотрансферазы (АЛТ и АСТ) составила от 0,2 до 2,3% (C.Newman, 2003, 2006).

Безопасность статинов в отношении печени оценивается по активности ферментов АЛТ и АСТ (не более 3 верхних границ нормы – ВГН в 2 последующих определениях) согласно рекомендациям NLA 2006, EAS/ESC 2011:

- перед началом терапии статинами;
- через 4–8 нед после начала терапии статинами или после повышения дозы статина;
- 1 раз в год при уровне АЛТ и АСТ на терапии статинами менее 3 ВГН.

Если активность АЛТ и АСТ на терапии статинами повышается, но менее 3 ВГН:

- продолжить лечение статинами;
- повторно проверить активность ферментов через 4–6 нед.

Если активность АЛТ и АСТ на терапии статинами 3 и более ВГН:

- прием статина прекратить или снизить дозу;
- повторить активность ферментов через 4–6 нед;
- при нормализации активности АЛТ и АСТ вернуться к прежнему режиму лечения.

Следует также помнить, что повышение АЛТ и АСТ может быть следствием нарушений диеты или злоупотребления алкоголем. Пациентам, принимающим статины, нужно напоминать о необходимости продолжать соблюдать диету. Аторвастатин может быть назначен пациентам с хроническими заболеваниями печени в стадии ремиссии. Аторвастатин – препарат выбора для лечения больных с неалкогольной жировой болезнью печени: на его фоне возможна нормализация уровня АСТ и АЛТ (V.Athyro, 2010), и улучшение гистологических характеристик печеночной ткани (снижения воспаления, стеатоза и фиброза (T.Foster и соавт., 2011)).

Статины противопоказаны пациентам с острыми поражениями печени и в период обострения хронических заболеваний печени.

2. Мышечная система

Частота развития мышечных НЯ легкой и умеренной степени выраженности на фоне приема высоких доз статинов составляет до 10,5% (PRIMO – E.Bruckert, 2005). Мышечные НЯ если развиваются, то чаще в первые 3 мес терапии (в исследовании PRIMO медиана времени появления мышечных НЯ – 1 мес после начала терапии статинами). Диагноз миопатии ставится на основании мышечных симптомов и повышения уровня креатининфосфокиназы (КФК).

Определение уровня КФК:

- перед началом терапии статинами;
- при уровне КФК > 5 ВГН лечение нельзя начинать, анализ следует повторить.

Контроль уровня КФК на терапии статинами:

- обязателен при развитии миалгии (миопатии);
- в рутинном контроле КФК нет необходимости;
- особая осторожность в развитии миопатии и повышения уровня КФК в группах пациентов с высоким риском их развития: пациенты старше 85 лет при наличии сопутствующих заболеваний, тяжелой патологии почек или печени.

Если уровень КФК на терапии статинами повышается, но 5 и менее ВГН:

- при отсутствии какой-либо симптоматики со стороны мышц лечение продолжить (пациентов предупредить о необходимости немедленно информировать врача о появлении каких-либо симптомов);
- при наличии симптомов миалгии (миопатии) проверять уровень КФК ежемесячно.

Если уровень КФК на терапии статинами более 5 ВГН:

- прекратить лечение;
- проверить функцию почек;
- определять КФК каждые 2 нед до нормализации его уровня;
- исключить вероятность транзиторного повышения уровня КФК вследствие других причин (например, сильного мышечного напряжения, травматизации мышц, в/м инъекций);
- при сохранении высокого уровня КФК после прекращения лечения исключить другие причины повышения.

3. Риск развития новых случаев СД

В последние годы обсуждается вопрос возможного повышения риска развития СД типа 2 на терапии статинами. По данным ряда исследований на фоне приема аторвастатина в дозе 10 мг/сут (ASCOT-LLA, CARDS) и симвастатина в дозе 40 мг/сут (HPS) достоверного повышения риска развития СД выявлено не было. По данным метаанализа 13 рандомизированных исследований статинов (n=91,140) терапия ими ассоциировалась с повышением риска развития СД на 9%, т.е. 1 случай СД на 255 пациентов, получавших лечение статинами в течение 4 лет (чаще у пожилых) (N.Sattar и соавт., 2010). Однако абсолютный риск развития СД был низким – 1 случай на 1000 пациенто-лет лечения.

Данные метаанализа 5 клинических исследований (n=32 752) (D.Preiss и соавт., 2011) свидетельствуют о некотором увеличении частоты развития новых случаев СД у пациентов, получавших высокие против средних дозы статинов (1,12, 95% доверительный интервал – ДИ – 1,04–1,22) при заметном снижении риска ССО (0,84 95% ДИ 0,75–0,94). Иными словами, 1 новый случай СД на терапии высокими дозами статинов 498 пациентов в течение 1 года против предотвращения 1 случая ССО при лечении 155 пациентов.

Рекомендации Совета экспертов по безопасности аторвастатина в отношении риска развития СД: у пациентов, принимающих статины с целью профилактики ССО, риск развития СД теоретически существует. Вместе с тем у пациентов очень высокого и высокого риска польза от адекватной терапии статинами (в том числе высокими дозами) значительно превышает риск развития СД.

Повышение приверженности пациентов терапии статинами

Высокая приверженность назначениям врача – главное условие эффективной терапии статинами (ESC/EAS, 2011).

Для улучшения приверженности пациента проводимому лечению врачу рекомендуется:

- установить хорошие взаимоотношения с пациентом;
- выявить наличие потенциальных препятствий для приема статина;
- объяснить пациенту цель терапии статинами: статины не влияют на симптомы, не купируют приступы стенокардии, аритмии и не лечат АД, но предотвращают прогрессирование атеросклероза, снижают риск ССО, улучшают прогноз.
- одобрять старание пациента соблюдать предписанные назначения;
- разработать совместно с пациентом долгосрочную программу визитов;
- назначение статинов сопровождать четкими устными или письменными инструкциями: название препарата, доза, режим приема, наблюдение за самочувствием;
- беседовать с пациентом о важности контроля уровня ХС в крови и приеме статинов, привлекая пациента в качестве партнера при обсуждении целей лечения;
- использовать современные информационные технологии, системы напоминаний (заметки, дневник самоконтроля, обратная связь, поощрение).

- обеспечить преемственность терапии стационар–поликлиника.

Врач клиники/стационара оценивает величину ССР, определяет целевой уровень ХС ЛПНП, рассчитывает процент снижения его уровня, выбирает стратегию лечения: конкретный статин, адекватную дозу, продолжительность лечения с обязательным указанием в выписном эпикризе.

Врач поликлиники обеспечивает преемственность терапии, приверженность пациента терапии, контролирует уровень ХС ЛПНП, добивается достижения и поддержания целевых уровней ХС ЛПНП, при необходимости титрует дозу статина, контролирует безопасность и обеспечивает высокую приверженность пациента терапии статинами.

Заключение

ССЗ, обусловленные атеросклерозом, и их осложнения – главные причины высокой заболеваемости и смертности в РФ. Связано это прежде всего с высокой распространенностью и плохим контролем основных ФР – гиперлипидемии, СД типа 2, артериальной гипертензии и курения.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) – хорошо изученные и безопасные препараты, которые в соответствии с международными и российскими рекомендациями составляют основу лечения больных высокого и очень высокого ССР. Оригинальный аторвастатин (Липримар®, Пфайзер) обладает наиболее убедительной доказательной базой во всем диапазоне доз (10–80 мг/сут) при лечении разных категорий больных. Цель назначения терапии статинами в адекватной дозе – снижение частоты развития ССО и улучшение прогноза заболевания и качества жизни пациента.

Активное внедрение «Заключения Совета экспертов» в повседневную клиническую практику позволит улучшить ситуацию с назначением адекватных доз статинов больным высокого и очень высокого ССР, повысить эффективность лечения статинами в РФ.

Адекватная терапия статинами в повседневной клинической практике в РФ – неотложная задача стратегического значения, успешное решение которой обеспечит реальную возможность снижения сердечно-сосудистой смертности и увеличения продолжительности жизни в РФ.

Литература

1. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г. и соавт. (от имени исследователей) Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной практике. Российское исследование ПЕРСПЕКТИВА (Ч. I). Кардиоваск. тер. и профилактика. 2010; 6: 47–56.
2. Бубнова М.Г., Аронов Д.М. и соавт. (от имени участников программы) Эффективность и безопасность терапии Флувастатином Форте у пожилых – открытое Российское наблюдение и анализ приверженности пациентов терапии статинами: программа ЭФФОРТ Кардиосоматика (Кардиосоматика). 2011; 4 (3): 13–22.
3. Кухарчук В.В. и соавт. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Рекомендации ВНОК. М., 2009.
4. Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Аронов Д.М. и соавт. Заключение экспертов Всероссийского научного общества кардиологов, Национального общества по изучению атеросклероза, Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики по оптимизации терапии статинами в клинической практике. Кардиоваск. тер. и профилактика. 2011; 10 (2).

5. Amarencu P et al. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549–59.
6. Amarencu P et al. Results of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Trial by Stroke Subtypes. *Stroke* 2009; 40: 1405–9.
7. Anderson JL et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *JACC* 2007; 50 (7): e1–157.
8. Antman EM et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2004; 110: e82–292.
9. Athyros VG et al. Atorvastatin: safety and tolerability. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9 (4): 667–74.
10. Athyros VG et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010; 376: 1916–22.
11. Bruckert E et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dose statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19 (6): 403–14.
12. Baigent C et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomized trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–81.
13. Camm J et al. Unstable angina and NSTEMI The early management of unstable angina and non-ST-segment-elevation myocardial infarction. NICE clinical guideline. March 2010.
14. Cannon CP et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy—Thrombolysis in Myocardial Infarction 22. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–504.
15. Caterina RD et al. Cholesterol-Lowering Interventions and Stroke Insights From a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 198–211.
16. Colbourn HM et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685–96.
17. Colivicchi et al. Clinical implications of switching from intensive to moderate statin therapy after acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2011; 152 (1): 56–60.
18. Collins R et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
19. Daskalopoulou SS et al. Discontinuation of statin therapy following an acute myocardial infarction: a population-based study. *European Heart J* 2008; 29: 2083–91.
20. Durazzo AE et al. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg* 2004; 39: 967–75.
21. Farmer JA et al. The Heart Protection Study: Expanding the Boundaries for High-Risk Coronary Disease Prevention. *Am J Cardiol* 2003; 92 (Suppl): 3i–9.
22. Foster T et al. Atorvastatin and Antioxidants for the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The St Francis Heart Study Randomized Clinical Trial. *Am J Gastroenterol* 2010; 106: 71–7.
23. FDA drug safety communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury, 2011.
24. FDA drug safety communication: CRESTOR (ZD4522, rosuvastatin calcium) TABLETS FDA Advisory Committee Meeting Briefing Document NDA 21-366 for the use of CRESTOR. 2003.
25. Furie KL et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Association Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 227–76.
26. Gorelick PB. Statin Use and Intracerebral Hemorrhage Evidence for Safety in Recurrent Stroke Prevention? *Arch Neurol*; 12.
27. Hamm CW et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. ESC Guidelines. *Eur Heart J* 2011. Published online.
28. Hindler K et al. Improved postoperative outcomes associated with preoperative statin therapy. *Anesthesiol* 2006; 105: 1260–72.
29. Hillis LD et al. 2011 ACCF/AHA Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *JACC* 2011; 58 (24). Published online.
30. Khush KK et al. Effect of High-Dose Atorvastatin on Hospitalizations for Heart Failure Subgroup Analysis of the Treating to New Targets (TNT) Study. *Circulation* 2007; 115: 576–83.
31. Koren MJ et al. Clinical Outcomes in Managed-Care Patients With Coronary Heart Disease treated Aggressively in Lipid-Lowering Dis-

- ease Management Clinics The ALLIANCE Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1772–9.
32. Kushner FG et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update). *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2205–41.
33. LaRosa J et al. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. TNT Study *N Engl J Med* 2005; 352: 1425–35.
34. Levine GN et al. ACC/AHA/SCAI Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. *JACC* 2011; 58 (24). Published online.
35. Merck. US prescribing information for simvastatin revised to include new limits on the use of the highest dose 80 mg and updated drug interaction information. 2011.
36. Newman CB et al. Safety of Atorvastatin Derived from Analysis of 44 Completed Trials in 9,416 Patients. *Am J Cardiol* 2003; 92: 670–6.
37. Newman CB et al. Comparative Safety of Atorvastatin 80 mg Versus 10 mg Derived from Analysis of 49 Completed Trials in 14,236 Patients. *Am J Cardiol* 2006; 97: 61–7.
38. Nicholls SJ et al. Impact of statins on progression of atherosclerosis: rationale and design of SA-TURN (Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin). *Current Medical Research & Opinion* 2011; 27 (6): 1119–29.
39. Nissen SE et al. Effect of Intensive Compared With Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis. *JAMA* 2004; 291: 1071–80.
40. Patti G et al. Atorvastatin Pretreatment Improves Outcomes in Patients With Acute Coronary syndromes Undergoing Early Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1272–8.
41. Patti G et al. Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Cardiac Surgery Results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) Study. *Circulation* 2006; 114: 1455–61.
42. Pedersen TR et al. High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction. The IDEAL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2005; 294: 2437–45.
43. Pitt B et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 70–6.
44. Poldermans D et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2009; 30: 2769–812.
45. Preiss D et al. Risk of Incident Diabetes With Intensive-Dose Compared With Moderate-Dose Statin Therapy. A Meta-analysis. *JAMA* 2011; 305 (24): 2556–64.
46. Reiner Z et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–818.
47. Rooke TW et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Updating the 2005 Guideline). *JACC* 2011; 58 (19):
48. Ryden L et al. Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28: 88–136.
49. Sattar N et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* Published online 2010.
50. Schouten O et al. Fluvastatin XL use is associated with improved cardiac outcome after major vascular surgery. Results from a randomized placebo controlled trial: DECREASE III. *Eur Heart J* 2008; 29 (abstract supplement) (Hotline session ESC).
51. Schwartz GG et al. Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes The MIRACL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2001; 285 (13): 1711–8.
52. Sciascio G et al. Efficacy of Atorvastatin Reload in Patients on Chronic Statin Therapy Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Results of the ARMYDA-RECAPTURE. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 558–65.
53. Sett AK et al. Current status of statin therapy for stroke prevention. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011; 9 (10). Published online.
54. Sever PS et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–58.
55. Shephard J et al. Effect of Lowering LDL Cholesterol Substantially Below Currently Recommended Levels in Patients With Coronary Heart Disease and Diabetes. The Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1220–6.
56. Smith SC et al. AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update. *Circulation* 2011; 124.
57. Standards of Medical Care in Diabetes–2011. *Diabetes care* 2011; 34 (Suppl. 1): S1–61.
58. Tendera M et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. *ESC Guidelines* 2011.
59. Thielmann M et al. Lipid-lowering effect of preoperative statin therapy on postoperative major adverse cardiac events after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 1143–9.
60. Van de Werf F et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909–45.
61. Vasilios G et al. Effect of atorvastatin on high density lipoprotein cholesterol and its relationship with coronary events: a subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation (GREACE) Study. *Current Medical Research & Opinion* 2004; 20 (5): 627–37.
62. Wijns W et al. Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J ESC Guidelines* 2010. Published online.
63. Wright SR et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline). *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1920–59.

 *

Информационное письмо

Последипломное и дополнительное образование врачей

Information Letter

Postgraduate and Additional Education of Physicians

Отдел последипломного образования ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздравсоцразвития РФ (лицензия на право ведения образовательной деятельности №1833 от 22 августа 2011 г.) проводит на договорной основе учебные циклы повышения квалификации врачей в 2012 г. По окончании циклов выдаются свидетельства о повышении квалификации.

В начале 2012 г. пройдут следующие циклы:

1. «Формирование здорового образа жизни» – тематическое усовершенствование для врачей Центров здоровья. Продолжительность обучения 72 ч (12 рабочих дней) с 24 января по 10 февраля 2012 г. Возможно дистанционное обучение.
2. «Актуальные вопросы современной кардиологии» (продление имеющихся сертификатов). Продолжительность обучения 144 ч (24 рабочих дня) с 30 января по 2 марта 2012 г.
3. «Качественная клиническая практика с основами доказательной медицины» – продолжительность обучения 144 ч (24 рабочих дня) с 9 марта по 11 апреля 2012 г.

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздравсоцразвития РФ принимает на обучение выпускников медицинских университетов и врачей-интернов на договорной и целевой основе по следующим позициям:

- клиническая ординатура (2 года) по специальности «Кардиология»;
- клиническая аспирантура (3 года) по специальности «Кардиология».

С условиями приема можно подробно ознакомиться на официальном сайте ФГБУ «ГНИЦПМ» в разделе «образование» (www.gnicpm.ru).

Приглашаем к сотрудничеству фармацевтические компании, производителей медицинского оборудования и все заинтересованные организации для проведения круглых столов, симпозиумов, конференций и т.п. на базе нашего учреждения. К вашим услугам большой конференц-зал на 300 мест, учебная аудитория на 50 мест и малый конференц-зал на 30 мест с системой конференц-связи и дистанционного обучения. Все залы оснащены современной мультимедийной демонстрационной аппаратурой.

Возможно проведение дистанционного обучения для слушателей из регионов.

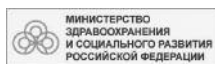
Занятия проводятся по адресу: 101490, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10 (метро «Китай-город»).

Оплата принимается по безналичному и наличному расчету.

По всем вопросам, связанным с данными предложениями, обращаться к руководителю отдела последипломного образования Кукушкину Сергею Кузьмичу.

Тел./факс: 8 (495) 627-03-74. E-mail: sk_kukushkin@gnicpm.ru

— * —



Министерство здравоохранения
и социального развития Российской
Федерации



Государственный
научно-исследовательский центр
профилактической медицины



Российское общество
кардиосоматической реабилитации
и вторичной профилактики (РосОКР)



Национальное общество
Кардиоваскулярная профилактика
и реабилитация



Всероссийское научное
общество кардиологов

Всероссийская научно-практическая конференция
«Неинфекционные заболевания и здоровье населения России»
совместно с Профильной комиссией Минздравсоцразвития России
по профилактической медицине 17–18 мая 2012 г., Москва

Информационное письмо

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие во Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» совместно с Профильной комиссией Минздравсоцразвития России по профилактической медицине, которая состоится 17–18 мая 2012 г. в г. Москва, в здании ГНИЦ профилактической медицины по адресу: Петроверигский пер., д. 10. Проезд: ст. метро «Китай-город», «Лубянка».

Научная тематика конференции:

1. Эпидемиология сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний в России.
2. Влияние образа жизни и факторов риска на здоровье населения.
3. Популяционные технологии профилактики неинфекционных заболеваний.
4. Российский и международный опыт проведения профилактических программ.
5. Совершенствование профилактики неинфекционных заболеваний в рамках первичной медико-санитарной помощи.
6. Актуальные аспекты деятельности Центров здоровья.
7. Экономические аспекты укрепления здоровья.
8. Вторичная профилактика хронических неинфекционных заболеваний.
9. Современные подходы к реабилитации больных сердечно-сосудистыми и другими хроническими неинфекционными заболеваниями.
10. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у детей и подростков.
11. Фундаментальные исследования в области профилактической медицины.

Научная программа конференции включает пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых.

Полная научная программа будет размещена на сайте www.gnicpm.ru

Заявки на участие в научной программе просьба присылать на электронный адрес:
programma-ncd@gnicpm.ru; interconf@webmed.ru

Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес Оргкомитета заполненную регистрационную форму. **Регистрационный взнос и оплата за публикацию тезисов не взимаются.**

Внимание! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 15 марта 2012 г. Убедительная просьба заблаговременно подавать тезисы. Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

Правила оформления тезисов

1. Объем тезисов – 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см, шрифт Times – 12 пт., через 1 интервал. Просьба использовать лазерный или струйный принтер. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.
2. В заглавии должны быть указаны: название (прописными буквами), с новой строки – фамилии и инициалы авторов, с новой строки – учреждение, город, страна.

3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.
4. Тезисы принимаются **в электронном виде** в формате Word на электронный адрес: tesisi-ncd@gnicpm.ru либо по почте в конверте на цифровом носителе (СД-диск) в формате Word и на бумаге в двух экземплярах. В одном файле должны содержаться одни тезисы. Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется следующим образом: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Пример: **ИвановИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

При создании электронного сообщения в строке «тема» просьба указывать вид сообщения, фамилию и инициалы первого автора (или аббревиатуры организации), название населенного пункта, количество работ в сообщении (Пример: **ТезисыИвановИИМосква1, ТезисыИвановИИМосква2**).

Тезисы по почте в конверте на цифровом носителе просьба отправлять по адресу: **101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10, ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздравсоцразвития России, Оргкомитет Конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России».**

Внимание! Вместе с тезисами в обязательном порядке необходимо прислать файл с информацией о контактном лице (название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, Ф.И.О. одного из авторов для переписки, его адрес, телефон, факс, электронная почта).

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу, рассматриваться не будут.

Пример оформления тезисов:

ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ (точку не ставить)

Иванов И.И., Петров П.П., Сидоров С.С.

ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздравсоцразвития России, Москва (точку не ставить)

По всем вопросам, связанным с приемом тезисов, просьба обращаться к Загребельному Александру Васильевичу. Тел.: 8 (903)-272-35-03. E-mail: Azagrebeldny@gnicpm.ru

Конкурс молодых ученых

- К участию в конкурсе допускаются лица в возрасте до 35 лет.
- Автор (без соавторов) представляет на конкурс только одну работу.
- Для проведения предварительной экспертизы в Оргкомитет (e-mail: programma-ncd@gnicpm.ru) необходимо направить до 15 марта 2012 г. с пометкой «На конкурс» в 2 экземплярах следующие документы:
 - конкурсная работа (статья объемом до 6 страниц, через 1,5 интервала, без библиографии);
 - тезисы конкурсной работы (для включения в сборник тезисов докладов);
 - сведения об авторе (Ф.И.О., место работы, область научных интересов, адрес, контактный телефон, электронная почта);
 - направление от учреждения;
 - рекомендация научного руководителя.

Работа допускается к финалу конкурса по итогам предварительной независимой экспертизы. Результаты экспертизы будут размещены на сайте www.gnicpm.ru после 15 апреля 2012 г.

Процедура финала Конкурса включает устный доклад (время выступления 15 мин).

Победители конкурса будут награждены дипломами и ценными подарками.

На конкурс молодых ученых принимаются работы по следующим направлениям:

1. Эпидемиология сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний.
2. Первичная и вторичная профилактика основных неинфекционных заболеваний.
3. Медицинская реабилитация больных сердечно-сосудистыми заболеваниями.

По вопросам участия в конкурсе молодых ученых просьба обращаться к Мамедову Мехману Ниязиевичу. Тел.: (495) 627-03-95. E-mail: mmamedov@gnicpm.ru

В рамках конференции для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы спонсорские симпозиумы и выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

E-mail для подачи заявки на участие в выставке: interconf@webmed.ru

Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения конференции гостиницах. По всем вопросам, связанным с бронированием мест и проживанием, необходимо обращаться к менеджеру-консультанту **Тарасенко Анне**. Тел.: +7 (495) 660-06-95 (доб. 140); факс: +7 (495) 660-06-96; моб. 8 (926) 777 51 95. E-mail: tarasenko@hottel.ru; anna4142@yandex.ru Адрес: 127055, г. Москва, ул. Лесная, д. 43, 7-й этаж, офис 701 или в Оргкомитет к Красницкому Владимиру Борисовичу. Тел.: (495) 627-03-03.

Адрес Оргкомитета: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10 (ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздравсоцразвития России). Оргкомитет конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России»

Ответственный секретарь – Метельская Виктория Алексеевна

Тел.: (495) 628-94-17; 625-02-50.

E-mail: vmetelskaya@gnicpm.ru

Регистрационная форма

Всероссийская научно-практическая конференция «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» совместно с Профильной комиссией Минздравсоцразвития России по профилактической медицине Москва, 17–18 мая 2012 г.

Просьба заполнять регистрационную форму печатными буквами.

Фамилия _____ Имя _____
Отчество _____ Должность _____
Ученая степень _____ Ученое звание _____
Место работы _____
Служебный адрес с индексом _____

Домашний адрес с индексом _____

Телефон служебный с кодом города _____ Телефон домашний с кодом города _____
Факс с кодом города _____ E-mail _____
Нуждается ли Вы в гостинице: ☐ да ☐ нет
Тип номера: ☐ одноместный ☐ одно место в двухместном номере
Дата приезда _____ Дата отъезда _____

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет **до 15 апреля 2012 г.** на электронный адрес: interconf@webmed.ru или по факсу (495) 625-02-50.

По всем вопросам предварительной регистрации просьба обращаться по электронной почте interconf@webmed.ru или по тел.: (495) 625-02-50.

Оргкомитет

_____ * _____