

CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

Научно - практический рецензируемый журнал РосОКР

ТЕМА НОМЕРА: ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА И ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Методы компьютерной фотоплетизмографии в оптимизации оценки эффективности реабилитационных мероприятий у постинфарктных пациентов

Клинико-экономическая эффективность методов физической реабилитации у больных ишемической болезнью сердца после эндоваскулярных вмешательств

Вазопротективная активность ранних физических тренировок у больных, перенесших коронарное шунтирование

Тактика снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности в крови у больных с острым коронарным синдромом: как быстро, как низко, чем и зачем?

ФАКТОРЫ РИСКА И ИХ ПРОФИЛАКТИКА

Лечение табачной зависимости в практике врача первичного звена здравоохранения: возможности и барьеры

Изменение центральной гемодинамики у студентов старших курсов в условиях психического напряжения

Изучение эндотелио- и кардиопротективных эффектов витамина В₆ и фолиевой кислоты при моделировании метионининдуцированной гипергомоцистеинемии

ЛЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Клиническая Программа Оценки эффективности симвастатина у пациентов с ишемической болезнью сердца и/или сахарным диабетом типа 2 (ПОРА)

Антиишемический эффект длительного применения Кораксана у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом в амбулаторной практике

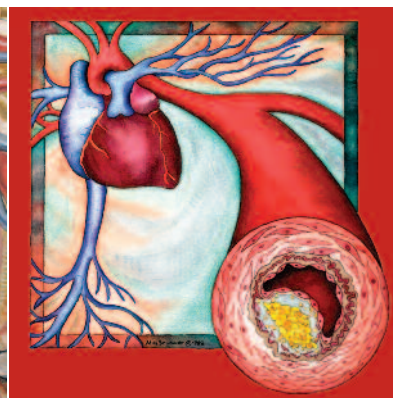
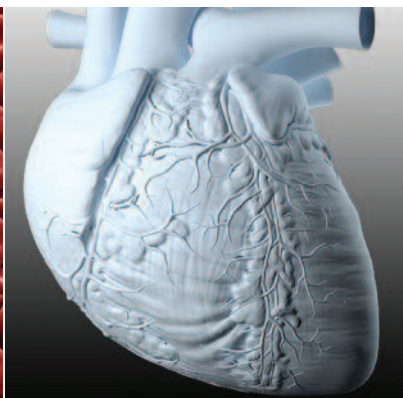
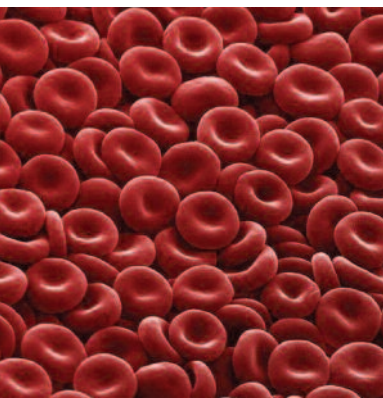
ЗАКЛЮЧЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ

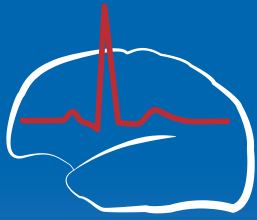
Консенсус Совета экспертов Национального общества по изучению атеросклероза (НОА); Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР)

Место низких доз статинов в современной клинической практике

Согласованное мнение экспертов о целесообразности использования миокардиального цитопротектора триметазида (Предуктала МВ) в комплексной терапии больных с хроническими формами ишемической болезни сердца

Информационное письмо





II НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОНЕВРОЛОГИЯ

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО НЕВРОЛОГИИ РФ
ФГБУ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ» РАМН
РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ КОМПЛЕКС

Уважаемые коллеги!

**Приглашаем Вас принять участие во
II Национальном Конгрессе «КАРДИОНЕВРОЛОГИЯ»**

В рамках Конгресса будут обсуждены:

- новые технологии в кардионеврологии
- эпидемиология и факторы риска болезней системы кровообращения
- профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- кардиологические аспекты острой и хронической цереброваскулярной патологии
- артериальная гипертония и инсульт
- рациональная фармакотерапия в кардионеврологии
- реабилитация в кардионеврологии
- детская кардионеврология
- неврологические аспекты сердечно-сосудистой хирургии
- диагностика и лечение кардиогенных пароксизмальных состояний
- кардиологические аспекты несосудистых заболеваний нервной системы
- вегетативная регуляция сердца

В Конгрессе принимают участие ведущие специалисты научных и клинических центров России.

В рамках Конгресса будет работать выставочная экспозиция лекарственных препаратов, медицинского оборудования и средств реабилитации.

Более подробная информация об условиях и стоимости участия представлена на сайте www.neurology.ru

**Конгресс состоится 4 - 5 декабря 2012 года
в здании Правительства г. Москвы, ул. Новый Арбат, д.36**

Оргкомитет Конгресса:
Тел.: (499) 740 8079
Факс: (499) 740 8079
E-mail: nko@neurology.ru
www.neurology.ru

Технический организатор Конгресса:
ООО «ДИАЛОГ»
Тел/факс: (495) 631 7383

CardioСоматика
(КардиоСоматика)
№ 2, том 3, 2012

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

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

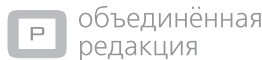
В статьях могут быть указаны коммерческие названия
лекарственных препаратов компаний-рекламодателей.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

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

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

Все права защищены. 2012 г.



объединённая
редакция

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

Медицинский директор:

Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научные редакторы:

А.В. Шухова (старший научный редактор),

М.Б. Капелович, Д.А. Катаев,

А.Ю. Макарычева, Е.В. Наумова

Арт-директор:

Э.А. Шадзевский



MEDIA MEDICA

Адрес: 115054, Москва,
Жуков проезд, стр. 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7(495) 926-2983

E-mail: media@con-med.ru

Электронная версия: www.con-med.ru

Директор:

Т.Л. Скоробогат

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

В.С. Егорова, Т.А. Романовская,

С.Ю. Шульгина

Работа с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-2983 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru

Общественная общероссийская организация
All-Russian Public Organization

«Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики»
«Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention»

CardioСоматика (КардиоСоматика)

Kardiosomatika (Cardiosomatics)

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал Scientific-and-practical peer-reviewed medical journal

Главный редактор

Аронов Д.М. (Москва) – д-р мед. наук, проф.,
заслуженный деятель науки РФ

Заместитель главного редактора

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

Редакционная коллегия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Редакционный совет

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Keenan J. (США) – проф.

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

ТЕМА НОМЕРА: ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА И ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Методы компьютерной фотоплетизмографии в оптимизации оценки эффективности реабилитационных мероприятий у постинфарктных пациентов P.A.Поваляева, П.А.Лебедев, Л.И.Калакутский, М.Г.Бубнова, Д.М.Аронов	5
Computerised Photoplethysmography in assessment of myocardial infarct rehabilitation efficiency R.A.Povalyeva, P.A.Lebedev, L.I.Kalakutsky, M.G.Bubnova, D.M.Aronov	
Клинико-экономическая эффективность методов физической реабилитации у больных ишемической болезнью сердца после эндоваскулярных вмешательств Н.П.Лямина, И.Б.Разборова, Е.В.Котельникова, Э.С.Карпова, А.Н.Носенко, Т.П.Липчанская	11
Clinico-economic efficiency of methods of physical rehabilitation in ischemic heart disease patients after endovascular interventions N.P.Lyamina, I.B.Razborova, E.V.Kotelnikova, E.S.Karpova, A.N.Nosenko, T.P.Lipchanskaya	
Вазопротективная активность ранних физических тренировок у больных, перенесших коронарное шунтирование С.А.Помешкина, И.В.Боровик, Т.Ю.Сергеева, И.Н.Сизова, А.С.Головкин, О.Л.Барбараш	15
The vasoprotective activity of early physical trainings in patients undergoing coronary artery bypass surgery S.A.Pomeshkina, I.V.Borovik, T.Yu.Sergeyeva, I.N.Sizova, A.S.Golovkin, O.L.Barbarash	
Тактика снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности в крови у больных с острым коронарным синдромом: как быстро, как низко, чем и зачем? С.Р.Гиляревский, В.А.Орлов, И.М.Кузьмина	20
Strategy for reducing blood low-density lipoprotein cholesterol levels in patients with acute coronary syndrome: How quickly, how lowly, with what, and why? S.R.Gilyarevsky, V.A.Orlov, I.M.Kuzmina	
ФАКТОРЫ РИСКА И ИХ ПРОФИЛАКТИКА	
Лечение табачной зависимости в практике врача первичного звена здравоохранения: возможности и барьеры М.Г.Гамбарян, А.М.Калинина, Ц.А.Григорян, В.А.Выгодин	25
Treatment for tobacco dependence in the practice of a primary care physician: possibilities and barriers M.G.Gambaryan, A.M.Kalinina, Ts.A.Grigoryan, V.A.Vygodin	
Изменение центральной гемодинамики у студентов старших курсов в условиях психического напряжения Т.А.Першина, А.П.Спицин, С.Ф.Гуляева	34
Central hemodynamic changes in senior students under mental stress T.A.Pershina, A.P.Spitsin, S.F.Gulyaeva	
Изучение эндотелио- и кардиопротективных эффектов витамина В ₉ и фолиевой кислоты при моделировании метионининдуцированной гипергомоцистеинемии М.В.Корокин, М.В.Покровский	37
Studying of endothelio – and kardioprotective effects of vitamin B ₉ and folic acid at modelling methionine-induced hyperhomocysteinemia M.V.Korokin, M.V.Pokrovskii	
ЛЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА	
Клиническая Программа Оценки эффективности симvastатина у пациентов с ишемической болезнью сердца и/или сахарным диабетом типа 2 (ПОРА) (Часть I) М.Г.Бубнова, Д.М.Аронов, И.В.Фомин (От имени участников программы)	40
Clinical program for evaluation of the efficacy of simvastatin in patients with coronary heart disease and/or type 2 diabetes mellitus (PORA) (Part I) M.G.Bubnova, D.M.Aronov, I.V.Fomin (On behalf of the program participants)	
Антиишемический эффект длительного применения Кораксана у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом в амбулаторной практике Ф.Ю.Валикулова, И.В.Фомин, Д.И.Абелевич	48
Anti-ischemic effect of long-term Coraxan use in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus in outpatient practice F.Yu.Valikulova, I.V.Fomin, D.I.Abelevich	
ЗАКЛЮЧЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ	
Консенсус Совета экспертов Национального общества по изучению атеросклероза (НОА); Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР) Место низких доз статинов в современной клинической практике Д.М.Аронов, М.Г.Бубнова, А.С.Галывич, С.Р.Гиляревский, В.С.Гуревич, Ю.А.Карпов, В.О.Константинов, В.В.Кухарчук, А.В.Сусеков	54
The consensus of the Board of Experts of the National Atherosclerosis Society (NAS) and the Russian Society of Cardiac Somatic Rehabilitation and Secondary Prevention (RosSCR) of Cardiac Somatic Rehabilitation and Secondary Prevention (RosSCR) D.M.Aronov, M.G.Bubnova, A.S.Galyavich, S.R.Gilyarevsky, V.S.Gurevich, Yu.A.Karpov, V.O.Konstantinov, V.V.Kukharchuk, A.V.Susekov	
Согласованное мнение экспертов о целесообразности использования миокардиального цитопротектора триметазидина (Предуктала МВ) в комплексной терапии больных с хроническими формами ишемической болезни сердца Д.М.Аронов, Г.П.Арутюнов, Ю.Н.Беленков, М.Г.Бубнова, Ю.А.Васюк, С.Р.Гиляревский, М.Г.Глезер, Ю.А.Карпов, Н.А.Козиолова, Ю.М.Лопатин, В.Ю.Мареев, Р.Г.Оганов, Н.Б.Переpeč, А.Б.Хадзагова, А.И.Чесникова, С.С.Якушин	58
Expert consensus on the expediency of using the myocardial cytoprotector trimetazidine (Preductal MB) in the combination therapy of patients with chronic coronary heart D.M.Aronov, G.P.Arutyunov, Yu.N.Belenkov, M.G.Bubnova, Yu.A.Vasyuk, S.R.Gilyarevsky, M.G.Glezer, Yu.A.Karpov, N.A.Kozioлова, Yu.M.Lopatin, V.Yu.Mareyev, R.G.Oganov, N.B.Perepech, A.B.Khadzagova, A.I.Chesnikova, S.S.Yakushin	
Информационное письмо	61

Методы компьютерной фотоплетизмографии в оптимизации оценки эффективности реабилитационных мероприятий у постинфарктных пациентов

Р.А.Поваляева¹, П.А.Лебедев², Л.И.Калакутский³, М.Г.Бубнова⁴, Д.М.Аронов⁴

¹Самарская областная клиническая больница им. М.И.Калинина;

²ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава РФ;

³ФГБОУ ВПО Самарский государственный аэрокосмический университет Минздрава РФ;

⁴ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ

Резюме. Дисфункция сосудистого эндотелия в настоящее время рассматривается в качестве мишени терапевтического воздействия, являясь важным критерием атеросклеротического ремоделирования артерий. Перенесенный инфаркт миокарда (ПИМ) и связанное с ним ремоделирование сердца в сочетании с синдромом хронической сердечной недостаточности характеризуются активацией нейрогуморальных систем, что приводит к уменьшению варибельности сердечного ритма. *Цель исследования* – апробировать параметры, полученные методом пальцевой компьютерной фотоплетизмографии, в качестве критериев эффективности реабилитационных мероприятий с применением курса тренирующих физических нагрузок (ФН) у пациентов с ПИМ. *Материалы и методы:* 79 пациентов с ПИМ были разделены: на группу, получившую тренирующие ФН в комплексе с медикаментозной терапией на санаторном этапе (А), и группу изолированной медикаментозной терапии (Б). У всех пациентов методом пальцевой компьютерной фотоплетизмографии определяли потокзависимую вазодилатацию периферических артерий в покое и после выполнения кратковременной ФН, а также варибельность пульсового ритма (ВПР) исходно и после курса лечения. *Результаты:* Показатель функции эндотелия (ПФЭ) значительно снижен у больных с ПИМ, но улучшается в восстановительном периоде кратковременных ФН, что, очевидно, объясняет положительное влияние курсов физической реабилитации на сосудистую функцию. У больных с ПИМ снижение ПФЭ и мощности высокочастотных составляющих ВПР определяется выраженностью хронической сердечной недостаточности (ХСН) как в покое, так и после выполнения кратковременной ФН. Курс физической реабилитации имеет дополнительное положительное влияние на тяжесть ХСН, функцию сосудистого эндотелия периферических артерий, динамику артериального давления и ВПР у постинфарктных пациентов с длительной стандартной фармакотерапией. Таким образом, предлагаемые параметры имеют несомненную клиническую ценность в оценке эффективности лечения у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: потокзависимая вазодилатация периферических артерий, физические нагрузки, перенесенный инфаркт миокарда, варибельность пульсового ритма.

Computerised Photoplethysmography in assessment of myocardial infarct rehabilitation efficiency

R.A.Povalyayeva¹, P.A.Lebedev², L.I.Kalakutsky³, M.G.Bubnova⁴, D.M.Aronov⁴

¹M.I.Kalinin Samara Regional Clinical Hospital;

²Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;

³Samara State Aerospace University, Ministry of Health of the Russian Federation;

⁴State Research Center of Preventive Medicine, Health of the Russian Federation

Summary. Now, endothelial dysfunction considered as a target for therapy, because of its crucial role in vessel atherosclerotic remodeling. Myocardial infarction (MI), heart remodeling and related chronic heart insufficiency (CHI) promote neurohumoral activation, resulted in depressed heart rhythm variability. *The aim* of this study was to work up criteria of postinfarction rehabilitation efficiency on the base of pulse rhythm variability (PRV) and peripheral arteries flow-mediated vasodilation (FMVD) parameters. *Methods and material:* 79 pts., survived from acute MI were divided in two groups: (A, n=43) were treated by physical training course and conventional drugs and (B, n=36) were on isolated drug therapy. FMVD and PRV were assessed by digital Photoplethysmography at rest and after 5 minutes walk test (WT) initially and after treatment course. *Results:* Peripheral arteries FMVD was depressed in MI pts., but it had a rise after WT, probably explaining the positive effect of physical course training on peripheral arteries function. CHI degree had inverse impact on FMVD and PRV high rate frequency at rest and immediately after WT. We revealed the physical training course additive positive effect on CHI severity, arterial pressure, FMVD and PRV, compared to conventional medication. We consider proposed methods as useful in rehabilitation assessment efficiency in ischemic heart disease patients.

Key words: flow-mediated vasodilation, pulse rhythm variability, Photoplethysmography postinfarction rehabilitation efficiency, physical training.

Сведения об авторах

Поваляева Раиса Александровна – заочный аспирант каф. терапии ИПО ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава РФ, врач отделения функц. диагностики Самарской областной КБ им. М.И.Калинина. E-mail: raisa.poval@rambler.ru

Лебедев Петр Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии Института последипломного образования ГБОУ ВПО СамГМУ. E-mail: lebedcard@rambler.ru

Калакутский Лев Иванович – д-р тех. наук, проф., зав. каф. радиотехники и медицинских диагностических систем ФГБОУ ВПО Самарский государственный аэрокосмический университет им. акад. С.П.Королева, засл. работник высшей школы. E-mail: bme@ssau.ru

Традиционно оценка эффективности реабилитационных мероприятий у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ПИМ), оценивается клинически, по параметрам, характеризующим толерантность к физической нагрузке (ФН), по результатам нагрузочных проб, динамике артериального давления (АД) [1]. Большой интерес для оценки эффективности реабилитационных мероприятий вызывает возможность использования параметров, отражающих функцию сосудистого эндотелия и вариабельности сердечного ритма. В настоящее время дисфункция эндотелия рассматривается как мишень терапевтического воздействия, поскольку признана ключевым звеном сердечно-сосудистого континуума, под которым понимают непрерывное развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – от факторов риска до хронической сердечной недостаточности (ХСН) [2, 3]. С другой стороны, известно, что постинфарктное ремоделирование происходит на фоне дисбаланса нейрогормональных систем, который проявляется нарушением автономной регуляции функции синусового узла (СУ). Вариабельность синусового ритма, оцениваемая методами спектрального анализа, в последнее время получила распространение как метод ненозологической диагностики, имеющий прогностическое значение у пациентов с ПИМ [4]. Традиционно, оценивая степень изменчивости временных интервалов R–R электрокардиограммы (ЭКГ), можно определить преобладание симпатического или вагусного влияния на СУ, что является физиологической основой анализа вариабельности ритма сердца [5]. Нашим коллективом предложены методики исследования вазорегулирующей функции эндотелия периферических артерий и вариабельности пульсового ритма – ВПР (П.А.Лебедев, Л.И.Калакутский) [6], реализованные на основе серийно выпускаемого компьютерного фотоплетизмографа «Элдар». Этот аппаратно-программный комплекс позволяет изучать параметры, характеризующие сосудистую эластичность, эндотелийзависимую реактивность в сочетании с ВПР.

Цель исследования – апробировать параметры, полученные методом пальцевой компьютерной фотоплетизмографии (ФПГ) в качестве критериев эффективности реабилитационных мероприятий с применением курса тренирующих ФН у пациентов с ПИМ.

Задачи

1. Оценить функцию эндотелия периферических артерий и ВПР у пациентов с ПИМ.
2. Определить влияние кратковременной ФН на динамику показателя функции эндотелия (ПФЭ) периферических артерий у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС).
3. Изучить взаимосвязь ПФЭ периферических артерий с параметрами вариабельности периферического пульса и их зависимость от тяжести синдрома ХСН.
4. Изучить влияние санаторного курса реабилитации пациентов с ПИМ с применением ФН на тяжесть ХСН, динамику АД, функцию сосудистого эндотелия и ВПР в сравнении со стандартной фармакотерапией.

Материал и методы

В исследование были включены 79 мужчин с ПИМ давностью от 1 до 2 мес, в возрасте от 36 до 65 лет. Критерии включения в исследование: мужской пол; возраст старше 35 лет; наличие у пациента ПИМ дав-

ностью 20–30 сут к моменту начала исследования, подтвержденного клиническими, лабораторными данными, типичными изменениями ЭКГ; отсутствие противопоказаний к санаторному этапу реабилитации; информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: несинусовый ритм, частая экстрасистолия; сахарный диабет; тромбоэмболия легочной артерии; острое нарушение мозгового кровообращения; врожденные и приобретенные пороки сердца; нарушение синусового ритма, частая экстрасистолия; ХСН IV функционального класса (ФК); тяжелые сопутствующие заболевания в стадии обострения, в том числе нарушения функции печени, почек и щитовидной железы; ожирение выше 2-й степени.

43 мужчины, проходившие санаторный курс физической реабилитации, составили группу А (средний возраст $50,2 \pm 1,1$ года). Инфаркт миокарда с зубцом Q зарегистрирован у 26 (60,5%) человек, инфаркт миокарда без зубца Q – у 17 (39,5%) пациентов. У 32 (74,4%) диагностирована гипертоническая болезнь, соответствующая 1–2-й степени артериальной гипертензии. Наличие сердечной недостаточности и ее тяжесть оценивали согласно критериям NYHA. Для объективизации ФК ХСН использовали тест 6-минутной ходьбы. Среди обследованных пациентов 4 (9,3%) имели I ФК сердечной недостаточности, 32 (74,4%) – II ФК, 7 (16,3%) – III ФК. Всего среди больных с ПИМ были 3 (7%) пациента с I ФК стенокардии напряжения, стабильной по классификации Канадской ассоциации кардиологов, 30 (69,7%) – со II ФК, 10 (23,3%) – без симптомов стенокардии. Все пациенты получали β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, статины, дезагреганты в средних терапевтических дозах, выполняли динамическую лечебную гимнастику и дозированную ходьбу. Лечебно-реабилитационные мероприятия на постстационарном этапе осуществлялись строго по утвержденным методикам.

Группу сравнения составили 36 мужчин (группа Б) с инфарктом, перенесенным в те же сроки (средний возраст $53,4 \pm 1,07$ года). У 29 (80,6%) пациентов сопутствовала артериальная гипертензия 1–2-й степени. В данной группе 3 (8,3%) пациента имели I ФК сердечной недостаточности, 24 (66,6%) – II ФК, 9 (25,1%) – III ФК. Среди них были 4 (11,1%) пациента с I ФК стабильной стенокардии, 21 (58,3%) – со II ФК, у 11 (30,6%) синдром стенокардии отсутствовал. Этим больным физическая реабилитация не проводилась по обстоятельствам, не связанным с противопоказаниями к ней. Группы больных были сопоставимы по компонентам и дозам медикаментозного лечения.

Всем пациентам в покое проводилась пальцевая ФПГ в положении пациента сидя, затем проводилась проба с ишемией верхней конечности с целью определения ПФЭ. Следующим этапом было проведение теста с 5-минутной ходьбой, который выполнялся в индивидуально подобранном темпе, не вызывающем дискомфорта. Сразу по окончании теста исследования повторялись. Определялись следующие параметры ФПГ:

1. Индекс отражения (ИО) – отношение амплитуд отраженной (A_2) и прямой волны (A_1), выраженное в процентах:

$$\text{ИО, \%} = A_2 / A_1$$
2. ПФЭ оценивался в ходе пробы с ишемией верхней конечности. Параметры пальцевой ФПГ регистрировали в покое, затем создавалась окклюзия ипсилатеральной плечевой артерии путем наложения манжеты на уровне верхней трети плеча, в которой

Таблица 1. Показатель функции эндотелия периферических артерий в зависимости от тяжести ХСН

Параметры, %	I–II ФК ХСН	III ФК ХСН
ПФЭ	1,23 (-1,23; 2,06)	-3,03 (-5,78; -1,06)**
ПФЭФН	2,49 (1,49; 3,73)	0,85 (-2,22; 1,97)**

Примечание. Здесь и далее в табл. 2: достоверность различий внутри групп и между группами: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. Указана статистическая значимость различий p по критерию Манна–Уитни–Вилкоксона.

Таблица 2. Параметры ВПР в основной группе в зависимости от тяжести ХСН

Параметры	Пациенты I–II ФК ХСН	Пациенты III ФК ХСН
	Медиана (квартили)	Медиана (квартили)
Исходные параметры		
ЧСС, уд/мин	67,00 (61,25; 71,75)	71,00 (64,00; 77,00)
SDNN, мс	38,71 (30,81; 47,75)	42,76 (28,06; 52,06)
RMSSD, мс	30,49 (19,29; 42,50)	26,92 (15,64; 44,39)
NN50, %	3,65 (0,57; 8,22)	2,09 (0,24; 5,35)
HF, %	36,50 (27,75; 48,00)	27,00 (20,00; 39,00)*
LF, %	63,50 (52,00; 72,25)	73,00 (61,00; 80,00)*
LF, %/HF, %	1,73 (1,08; 2,63)	2,72 (1,58; 3,96)*
HF, мс ²	374,00 (184,50; 765,50)	175,00 (158,00; 444,00)
LF, мс ²	614,00 (305,50; 1073,50)	466,00 (232,00; 719,00)
VLF, мс ²	1199,00 (823,50; 2024,00)	1716,00 (916,00; 3360,00)
Total, мс ²	2570,00 (1491,00; 4063,00)	2685,00 (1508,00; 4076,00)
Параметры после ФН		
ЧСС, уд/мин	86,00 (78,25; 98,75)	92,00 (82,00; 98,00)
SDNN, мс	55,20 (44,66; 71,28)	40,71 (36,23; 58,68)*
RMSSD, мс	33,90 (20,04; 45,54)	27,56 (18,87; 42,02)
NN50, %	5,47 (0,87; 13,00)	1,27 (0,80; 3,68)*
HF, %	36,00 (23,00; 47,25)	25,00 (16,25; 33,75)*
LF, %	64,00 (52,75; 77,00)	75,00 (67,00; 83,75)*
LF, %/HF, %	1,73 (1,07; 3,09)	3,08 (1,99; 5,22)**
HF, мс ²	428,00 (186,00; 792,00)	236,00 (144,00; 312,00)
LF, мс ²	779,00 (312,00; 1427,00)	698,00 (465,00; 1366,00)
VLF, мс ²	1741,00 (1119,00; 3391,00)	1954,00 (1147,00; 2929,00)
Total физ.	2877,50 (1865,75; 5176,50)	3188,00 (1880,00; 5709,00)

создавалось давление выше систолического на 30 мм рт. ст. Давление сохранялось в течение 5 мин и затем быстро стравливалось. ПФЭ рассчитывался как степень изменения ИО, выраженная в процентах, ФПГ, зарегистрированной на 3-й мин постокклюзионного кровотока относительно исходных значений.

ВПР изучалась по 5-минутным фрагментам записи ФПГ-сигнала. Определяли статистические показатели ВПР: SDNN, мс, среднее квадратичное отклонение длительности пульсовых интервалов (ПИ); RMSSD, мс – квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар ПИ, NN50, % – количество ПИ, отличающихся от предыдущего более чем на 50 мс за весь период записи. Показатели RMSSD и NN50 высоко коррелированы между собой и отражают быстроизменяющиеся составляющие сердечного ритма. Значения этих показателей определяются преимущественно влиянием парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Также анализировали следующие показатели спектра пульсового ритма: HF, мс² – мощность высокочастотной компоненты сердечного ритма (0,15–0,4 Гц), характеризующую активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. LF, мс² – мощность низкочастотной спектральной составляющей (0,04–0,15). На этот показатель оказы-

вают влияние как симпатический отдел (преимущественно), так и парасимпатический (в меньшей степени). VLF, мс² – мощность очень низкочастотных колебаний (<0,04 Гц), трактуемая как регуляция гуморальными системами. Total, мс² – общая мощность спектра, характеризующая общую ВПР и отражающая суммарное воздействие обоих отделов вегетативной нервной системы. LF/HF – отношение мощности низкочастотной составляющей к мощности высокочастотной составляющей, характеризующее вегетативный баланс.

Сравнения количественных показателей в нескольких группах проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа и его непараметрического аналога – анализа Краскела–Уоллиса.

Результаты и обсуждение

В нашей работе мы изучали потокзависимую вазодилатацию периферических артерий. Ранее нами показана связь параметра ПФЭ с индексом коронарных стенозов у больных с ИБС по результатам коронарографии [7]. Эти данные хорошо объясняются фактом системности эндотелиальной дисфункции и позволяют использовать пробу с ишемией верхней конечности как суррогатный критерий ремоделирования коронарного русла [8]. Нами также определено [9], что в группе здоровых пациентов сопоставимого

Таблица 3. Динамика тяжести ХСН в ходе лечения в группах А и Б

ФК ХСН	Группа А (n=43)		Группа Б (n=36)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
I ФК	4 (9,3)	10 (23)*	3 (8,3)	6 (16)*
II ФК	32 (74)	31 (72)	24 (67)	25 (69)
III ФК	7 (16,3)	2 (4,6)**	9 (11)	5 (14)

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – в сравнении с исходными параметрами внутри группы.

Таблица 4. Динамика АД в группах А и Б. Параметры, полученные в состоянии покоя (M±m)

Параметры, мм рт. ст.	Группа А		Группа Б	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
САД	128,26±2,33	121,28±2,2**	138,75±3,83	133,89±3,87*
ΔСАД		6,98#		4,86
ДАД	89,53±1,37	83,84±1,35**	90,69±2,14	86,81±1,94*
ΔДАД		5,69#		3,88
АД пульс	38,95±1,51	37,44±1,49	48,06±2,22	47,08±2,58
ΔАД пульс		1,51		0,98
АДср	102,52±1,61	95,85±1,57**	106,69±2,61	102,47±2,45*
ΔАДср		6,67#		4,22

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – достоверность различий внутри группы; # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$; ### $p < 0,001$ – достоверность различий между группами.

возраста вазорегулирующая функция эндотелия, оцененная по ПФЭ в ходе пробы с ишемией верхней конечности, имеет значение не менее 10%. Как следует из рис. 1 и 2, у постинфарктных пациентов этот показатель стремится к нулю, и какой-либо значимой вазодилатации в постишемическом периоде не происходит. ВПР, определяемая статистическими показателями и параметрами спектральной мощности в обследованных группах, также была существенно меньше показателей для здоровых пациентов. С целью установления влияния ХСН на степень изменения параметров вазодилатирующей функции сосудистого эндотелия и параметров ВПР в табл. 1 приведено сравнение пациентов, разделенных на подгруппы с I–II ФК и III ФК ХСН. Здесь представлены параметры всех пациентов, полученные в начале исследования. Эти подгруппы не отличались по возрасту: 51,7±0,94 и 54,47±1,25 года и по индексу массы тела: 26,54±0,45 и 27,94±0,66 кг/м².

Данные табл. 1 позволяют сделать вывод о значительном снижении ПФЭ у пациентов с III ФК ХСН. Следует остановиться и на способности кратковременной ФН увеличивать реактивность артерий, определяемую эндотелием. ПФЭ, определяемый после ФН (ПФЭФН), в обеих группах был значимо выше исходного параметра. Этот факт представляет большой интерес, поскольку способен объяснить позитивное влияние курса тренирующих нагрузок на функцию эндотелия.

Далее представлены параметры ВПР. В группе с выраженной ХСН была уменьшена доля высоких частот, а спектр низких частот в удельном выражении превалировал (LF/HF), что свидетельствует об уменьшении вагусных влияний на функцию СУ. Данный феномен достаточно хорошо известен [10]. Весьма интересно то, что после ФН данные закономерности усугубляются, различия становятся более явными – уменьшается SDNN, NN50, что также свидетельствует об уменьшении высокочастотной составляющей спектра (табл. 2).

Очень важно, что выполнение ФН приводит к сохранению с тенденцией к увеличению параметров

SDNN, NN50 в группе ХСН I–II ФК, что свидетельствует о преобладании быстрых процессов, связанных с дыханием, а в группе с III ФК эти параметры стремятся к уменьшению. Следовательно, у пациентов с умеренно сниженной толерантностью к ФН ее выполнение сопровождается умеренным ростом высокочастотных компонентов мощности спектра, а в группе с выраженным ухудшением толерантности к ФН преобладают нейрогуморальные влияния, связанные с дальнейшим уменьшением доли высоких частот (показатель LF/HF). Сопоставляя ПФЭ с ПВР в данных подгруппах, мы убеждаемся, что ХСН характеризуется сниженной функцией эндотелия и уменьшением ВПР.

Положительная роль курса тренирующих ФН в реабилитации больных после инфаркта миокарда имеет хорошую доказательную базу. В РФ физическая реабилитация осуществляется в рамках государственного стандарта на этапе санаторно-курортного лечения (Д.М.Аронов, М.Г.Бубнова) длительностью 21 день. Данные, приведенные в табл. 3, демонстрируют динамику синдрома ХСН в обеих группах с более выраженными достоверными различиями в группе А.

Параметры АД, полученные в состоянии покоя, в группе А (пациенты, прошедшие санаторный этап физической реабилитации) и группе Б (пациенты, не прошедшие санаторный этап физической реабилитации) представлены в табл. 4.

Хотя достоверное снижение систолического (САД), диастолического (ДАД) и среднего АД (АДср) достигалось в обеих группах, в группе А динамика перечисленных показателей была более выраженной. Далее отражена динамика основных параметров ФПГ в процессе лечения у обследованных групп пациентов (см. рис.1). Обращает на себя внимание существенное уменьшение ИО в группе А под воздействием лечения, что связано с уменьшением сосудистого тонуса и объясняет более выраженное падение АД по сравнению с группой Б. Абсолютные значения прироста ПФЭ после курса санаторной реабилитации в группе А также значительно больше (фактически в 2 раза) аналогичных показателей в группе Б.

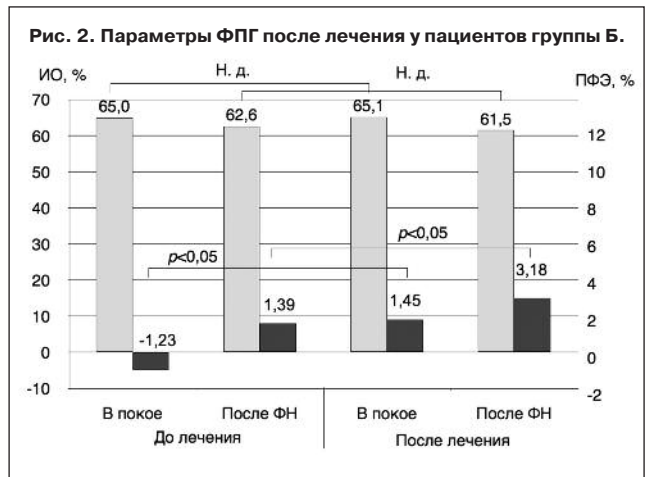
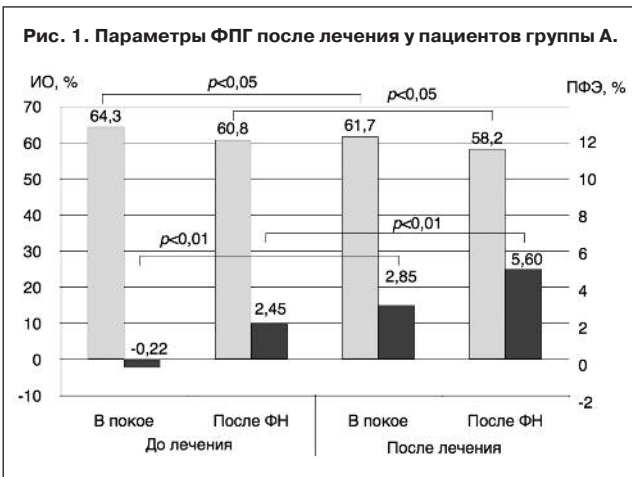


Таблица 5. Исходные параметры ВПР в обследованных группах

Показатель ВПР	Группа А медиана (квартили)	Группа Б медиана (квартили)
SDNN, мс	42,15 (34,17; 54,42)	38,14* (27,89; 45,13)
RMSSD, мс	31,61 (23,49; 46,15)	25,03 (16,00; 36,69)
NN50, %	3,65 (0,98; 8,66)	1,41 (0,00; 5,48)
HF, %	30,50 (27,00; 39,75)	38,00 (26,50; 51,50)
LF, %	69,50 (60,25; 73,00)	62,00 (48,50; 73,50)
LF, %/HF, %	2,28 (1,52; 2,74)	1,65 (0,95; 2,80)
HF, мс ²	436,00 (209,50; 758,50)	210,00 (142,00; 479,00)
LF, мс ²	656,00 (436,50; 1170,00)	417,00 (193,00; 796,00)
VLF, мс ²	1492,00 (858,00; 2765,50)	1167,00 (693,00; 1650,00)
Total, мс ²	2584,00 (1600,00; 4831,50)	1794,00 (1303,50; 3675,50)

Примечание. Здесь и далее в табл. 6: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – в сравнении с параметрами группы А.

Таблица 6. Параметры ВПР в группах А и Б после лечения

Показатель ВПР	Группа А медиана (квартили)	Группа Б медиана (квартили)
SDNN, мс	47,43 (32,27; 72,07)	32,05* (27,08; 47,21)
RMSSD, мс	34,68 (21,76; 74,76)	21,48* (16,07; 30,70)
NN50, %	4,72 (0,64; 9,54)	1,06 (0,46; 3,70)
HF, %	38,00 (27,50; 55,00)	29,00 (21,00; 46,50)
LF, %	62,00 (45,00; 72,50)	71,00 (53,50; 79,00)
LF, %/HF, %	1,66 (0,96; 2,66)	2,43 (1,15; 3,74)
HF, мс ²	489,50 (197,25; 1038,50)	256,00** (119,00; 481,00)
LF, мс ²	947,00 (296,00; 1536,00)	589,00 (306,00; 955,00)
VLF, мс ²	1391,00 (778,75; 3301,25)	1072,00 (539,00; 1746,00)
Total, мс ²	3492,50 (1785,00; 5489,50)	2097,00** (1314,00; 2852,00)

Это касается параметров, полученных в ходе пробы с ишемией верхней конечности как в покое, так и после выполнения ФН.

Абсолютные значения ПФЭ после выполнения пробы с ФН в группе А после лечения были существенно больше ($p < 0,05$) значения аналогичного параметра в группе Б, хотя до лечения эти параметры (2,45 и 1,39% соответственно) не имели достоверного различия. Все это говорит о большем эффекте на эластичность и реактивность периферических сосудов в группе, получившей курс физической реабилитации, как и в работах [11–13].

В последнее время уделяется большое внимание роли физических упражнений в улучшении параметров

ВПР у пациентов с инфарктом миокарда и ХСН, что сопровождается более благоприятным прогнозом [14]. Исходно показатели variability ритма в покое до лечения отличались лишь большим значением SDNN в группе А (табл. 5). Показатели спектральной мощности пульсового ритма в группах достоверных отличий не имели.

Параметры ВПР у больных групп А и Б после лечения представлены в табл. 6. Показатели ВПР как спектральные, так и статистические, у больных группы А, подвергнутых физической реабилитации, имели существенные различия в сравнении с группой Б, свидетельствуя об увеличении общей мощности спектра преимущественно за счет HF-компонента, повыше-

нии общей вариабельности, подтверждающейся приростом параметров SDNN, RMSSD.

Эти данные хорошо объясняются связью между выраженностью ХСН и обеднением высокочастотного спектра колебаний пульсового интервала. Как отмечено ранее, в группе А динамика, отражающая рост толерантности к ФН, была более благоприятной в сравнении с группой Б, что очевидно, и сопровождалась приростом высокочастотных составляющих ВПР. Речь идет о балансе регуляторных влияний на функцию СУ, реализуемых через активность блуждающего нерва, активируемого при акте дыхания. В норме так называемая автономная регуляция СУ преобладает над гуморально-метаболическими влияниями, связанными с симпатической активностью. Как известно, с тяжестью ХСН увеличивается активность симпатoadренальной и ренин-ангиотензиновой систем, а вагусные влияния ослабевают, что приводит к ригидности синусового ритма [15]. Следует уточнить, что мы изучаем не вариабельность R–R-интервалов ЭКГ, а вариабельность межпульсовых интервалов, используя запись объемной пульсовой волны с пальца пациента. Действительно, вариабельность межпульсовых интервалов в значительной степени определяется вариабельностью R–R-интервалов ЭКГ, но это не говорит об их тождестве. Вариабельность сосудистого периферического тонуса, как проявление, например, кардиопульмонального рефлекса [16], вполне может быть причиной таких различий.

Как вазодилатирующая функция эндотелия, так и вариабельность сердечного ритма способны значительно уменьшаться при разных нозологических формах ССЗ. Нами изучены их взаимосвязи в общей совокупности больных с ИБС до лечения и после реабилитации. В группе, где были объединены больные с ИБС до лечения, зависимость ПФЭ и ВПР ($p < 0,02$) отмечалась только с HF ($r = 0,30$) и NN50 ($r = 0,28$). ПФЭ, измеренный после совершения ФН, слабо коррелировал только с NN50 ($r = 0,28$). Очевидно, отсутствие корреляционных взаимосвязей в группе больных с ИБС следует объяснить небольшой дисперсией изучаемых параметров.

Ситуация меняется, если проанализировать взаимосвязи указанных параметров после курса лечения. Процентный ПФЭ, с одной стороны, и целый ряд параметров, характеризующих ВПР, прямо коррелировали между собой ($p < 0,02$): с Total, mc^2 ($r = 0,28$), HF, mc^2 ($r = 0,44$), HF, % ($r = 0,35$), LF, mc^2 ($r = 0,25$), LF, % ($r = 0,35$), SDNN, мс ($r = 0,36$), RMSSD, мс ($r = 0,45$), nn50, % ($r = 0,33$). Действительно, дисперсия параметров в объединенной группе пациентов с ИБС под действием лечения увеличивается. Как показано выше, лечение в разной степени влияет на динамику индивидуальных и групповых показателей, поэтому взаимосвязи ПФЭ и вариабельности ритма в этой ситуации более заметны. Причина этой взаимосвязи, очевидно, в активации гуморальных факторов (катехоламинов, ангиотензина II), негативно влияющих не только на реактивность и структуру артерий, но также и на функцию СУ.

В заключение следует сказать, что данные, полученные с помощью доступного неинвазивного метода пальцевой компьютерной ФПГ, позволяют получить дополнительную информацию о динамике ВПР и вазодилатирующей функции периферических артерий, дополняя клинические критерии эффективности реабилитации пациентов с ИБС.

Выводы

1. Вазодилатирующая функция сосудистого эндотелия значительно снижена у больных с ИБС. Кратковременная физическая изотоническая нагрузка приводит к увеличению ПФЭ периферических артерий, что, очевидно, является механизмом тренирующих воздействий ФН на сосудистую функцию.
2. У больных с ПИМ выраженность сердечной недостаточности уменьшает вариабельность сердечного ритма за счет высокочастотных составляющих как в покое, так и после выполнения кратковременной ФН.
3. Степень потокзависимой вазодилатации периферических артерий, оцененная по ПФЭ, имеет положительную корреляционную взаимосвязь с параметрами вариабельности ритма пульсовых волн, и эти показатели обратно связаны с выраженностью ХСН.
4. Тренирующие ФН имеют дополнительное положительное влияние на тяжесть ХСН, функцию сосудистого эндотелия периферических артерий, динамику АД и ВПР у постинфарктных пациентов с длительной стандартной фармакотерапией.

Литература

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Лечение больных после острых коронарных синдромов. *Cons. Med.* 2004; 6 (11): 823–30.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Сердечно-сосудистый континuum. *Сердечная недостаточность.* 2002; 3 (1): 7–11.
3. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res* 2000; 87: 840–4.
4. Freeman JV, Dewey FE, Hadley DM. Autonomic Nervous System Interaction With the Cardiovascular System During Exercise. *Prog Cardiovasc Dis* 2006; 48 (5): 342–62.
5. Voss A. Longitudinal analysis of heart rate variability. *J Electrocardiol* 2007; 40 (1): 26–9.
6. Лебедев П.А., Калакутский Л.И., Власова С.П. Фотоплетизмография в оценке эластических свойств и реактивности периферических артерий. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2004; 1: 31–6.
7. Кровякова Т.В., Лебедев П.А. Факторы коронарного атеросклероза у больных со стабильной стенокардией напряжения и метаболическим синдромом. *Рос. кардиол. журн.* 2010; 83 (3): 12–5.
8. Wu WC, Sharma Sc, Choudhary G, Coulter L et al. Flow-mediated vasodilation predicts the presence and extent of coronary artery disease assessed by stress thallium imaging. *J Nucl Cardiol* 2005; 12 (5): 518–9.
9. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия. Под ред. П.А. Лебедева. Самара. ОФОРТ, 2010.
10. Ueno LM, Moritani T. Effects of long-term exercise training on cardiac autonomic nervous activities and baroreflex sensitivity. *Eur J Appl Physiol* 2003; 89 (2): 109–14.
11. Hambrecht R, Wolf A. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 454–60.
12. Maiorana A, O'Driscoll G. Exercise and the nitric oxide vasodilator system. *Sports Med* 2003; 33 (14): 1013–35.
13. Walther C, Gielen S. The effect of exercise training on endothelial function in cardiovascular disease in humans. *Exerc Sport Sci Rev* 2004; 32 (4): 129–34.
14. Erzen B, Sabovic M, Sebestjen M. Endothelial dysfunction in post-myocardial infarction patients with various expressions of risk factors. *Endothelium* 2007; 14 (4–5): 185–91.
15. Routledge FS, Campbell TS, McFetridge-Durdle JA. Improvements in heart rate variability with exercise therapy. *Can J Cardiol* 2010; 26 (6): 303–12.
16. Izzo JL, Sica DA, Black HR. *Hypertension primer. Council for high blood pressure research 4th ed.* 2008; 123–5.

Клинико-экономическая эффективность методов физической реабилитации у больных ишемической болезнью сердца после эндоваскулярных вмешательств

Н.П.Лямина, И.Б.Разборова, Е.В.Котельникова, Э.С.Карпова, А.Н.Носенко, Т.П.Липчанская
ФГБУ Саратовский НИИ кардиологии Минздрава РФ

Резюме. Важным компонентом программ кардиореабилитации и вторичной профилактики у пациентов с ишемической болезнью сердца, особенно перенесших эндоваскулярные вмешательства, являются методы физической реабилитации. На современном этапе развития здравоохранения в России в условиях финансового кризиса наиболее целесообразным представляется использование медицинских технологий, обладающих как доказанной эффективностью, так и наиболее доступных экономически. Поэтому в статье представлен клинико-экономический анализ эффективности программ длительных физических тренировок, включающих разные методики, у больных с ишемической болезнью сердца после эндоваскулярных вмешательств.

Ключевые слова: физическая реабилитация, клинико-экономическая эффективность.

Clinico-economic efficiency of methods of physical rehabilitation in ischemic heart disease patients after endovascular interventions

N.P.Lyamina, I.B.Razborova, E.V.Kotelnikova, E.S.Karpova, A.N.Nosenko, T.P.Lipchanskaya
Federal State Budgetary University Saratov Research Institute of Cardiology Ministry of Public Health and Education of the Russian Federation

Summary. Methods of physical rehabilitation are the important component of cardiorehabilitation programs and secondary prevention in ischemic heart disease (IHD) patients, especially after endovascular interventions. At the present stage of health services development in Russia under the conditions of financial crisis the most reasonable is the use of medical technologies with approved effectiveness and most economically available. Therefore in the article we present clinico-economic analysis of effectiveness of long physical trainings programs which include various methods at their application as the training factor in IHD patients after endovascular interventions.

Key words: Physical rehabilitation, clinico-economic efficiency.

Сведения об авторах

Лямина Надежда Павловна – д-р мед. наук, проф., зам. директора по науке ФГБУ Саратовский НИИ кардиологии. E-mail: lyana@san.ru, lyana_n@mail.ru

Разборова Ирина Борисовна – аспирант ФГБУ Саратовский НИИ кардиологии. E-mail: irina-shiryaeva@mail.ru

Котельникова Елена Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ Саратовский НИИ кардиологии

Карпова Элла Станиславовна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. ФГБУ Саратовский НИИ кардиологии

Носенко Анна Николаевна – аспирант ФГБУ Саратовский НИИ кардиологии

Липчанская Татьяна Павловна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ Саратовский НИИ кардиологии

Введение

В последние десятилетия в России по сравнению с другими развитыми странами прогрессивно растут заболеваемость, инвалидизация и смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1], доля которых в структуре смертности составляет более 50%, несмотря на активное использование высокотехнологичных методов лечения [2]. В связи с этим вопросы профилактики ССЗ, и прежде всего ишемической болезни сердца (ИБС), особенно у пациентов после эндоваскулярных методов лечения, приобретают большое медико-социальное значение [3].

Одновременно с необходимостью осуществления реабилитационных мероприятий важно отметить, что на современном этапе развития здравоохранения в России в условиях финансового кризиса наиболее целесообразным представляется использование медицинских технологий, обладающих доказанной эффективностью и наиболее доступных экономически [4]. Поэтому в стратегическом плане с учетом экономической ситуации немедикаментозные методы воздействия могут выступить в качестве од-

ного из решающих положительных факторов, когда речь идет о сокращении сердечно-сосудистой смертности в России [5]. Особенности такой стратегии являются ее сравнительная экономическая доступность, с одной стороны, и достаточно высокая эффективность – с другой.

Важным компонентом программ кардиореабилитации и вторичной профилактики у пациентов с ИБС многими отечественными и зарубежными экспертами признаются методы физической реабилитации [6]. Доказано, что длительные физические тренировки (ФТ) при их систематическом выполнении влияют на течение и исходы ИБС, уменьшают вероятность прогрессирования коронарного атеросклероза и вызывают его частичное обратное развитие [7]. В настоящее время существует множество методик физической реабилитации, обладающих разной клинической эффективностью и разными экономическими затратами. В связи с этим целью настоящего исследования явился клинико-экономический анализ эффективности программ длительных ФТ, включающих разные методики, у больных с ИБС после эндоваскулярных вмешательств.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных с ИБС после эндоваскулярных вмешательств, включенных в исследование

Группы	Количество пациентов (n=98)	Возраст, лет	ИМ в анамнезе, %	Степень реваскуляризации, %	Стенокардия напряжения, %	АГ, %	ХСН I–II ФК, %
1-я	32	53,5±3,6	52	полная – 80, неполная – 20	27	89	22
2-я	33	51,2±2,8	48	полная – 78, неполная – 22	33	94	25
3-я	33	56,1±1,8	50	полная – 74, неполная – 26	25	87	23

Примечание. ИМ – инфаркт миокарда, АГ – артериальная гипертензия.

Материалы и методы

В открытое проспективное продольное исследование с параллельными группами были включены больные с ИБС после перенесенного эндоваскулярного вмешательства (ЭВВ) давностью 3–8 сут к моменту начала выполнения ФТ (n=98). Все пациенты мужского пола, средний возраст 53,5±3,6 года. Среди пациентов симптомы стенокардии после ЭВВ имели 27 человек (пациенты с неполной анатомической реваскуляризацией), 60 пациентов имели клинико-инструментальные признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН) I–II функционального класса (ФК).

Критериями включения в исследование являлись: наличие отрицательного/сомнительного результата стресс-теста с физической нагрузкой (ФН) на тредмиле и согласие на участие в реабилитационной программе, включающей длительные ФТ. Критерии исключения включали общепринятые противопоказания и ограничения, связанные с выполнением стресс-теста с ФН. Все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию в соответствии с основными положениями рекомендаций для больных, перенесших процедуру эндоваскулярной реваскуляризации [8–10], а также рекомендации по коррекции образа жизни.

Пациенты были рандомизированы в 3 параллельные группы, с разными методами ФТ. Пациенты в группах были сопоставимы по клиническому статусу и степени реваскуляризации (табл. 1).

В 1-й группе (n=32) в программу реабилитации были включены контролируемые ФТ умеренной интенсивности (мощность 60% от максимальной частоты сердечных сокращений – ЧСС, достигнутой при выполнении исходного стресс-теста). ФТ проводились на тредмиле не менее 3 раз в неделю. Во 2-й группе (n=33) в качестве тренирующего фактора применялась тренировочная ходьба в заданном темпе не менее 2 ч ежедневно. Темп тренировочной ходьбы определялся индивидуально по формуле [11]. В 3-й группе (n=33) использовалась ходьба с утяжелением в произвольном темпе не менее 1 ч ежедневно. Масса тренирующего груза рассчитывалась индивидуально по формуле:

$$m=2 \times (50-60\% P) / 0,0033V^2 - M \quad [12],$$

где: m – масса груза, кг; P – пороговая мощность нагрузки, Вт; V – скорость равномерного движения пациента, м/мин; M – масса тела пациента, кг.

Пациенты 2 и 3-й групп ФТ выполняли в домашних условиях, вели дневники самоконтроля с регистрацией выполнения лекарственных назначений, времени и продолжительности тренировочной ходьбы, гемодинамических параметров (ЧСС, артериального давления – АД) до и после ФТ и жалоб. В 1-й группе дневник пациента заполнялся медицинским персоналом клиники.

Продолжительность тренировок составила 9 мес: 3 этапа длительностью по 3 мес каждый. Исходно и после каждого этапа ФТ проводилось клиническое

обследование с оценкой толерантности к физической нагрузке (ТФН). По характеру изменения ТФН оценивалась клиническая эффективность длительных ФТ на амбулаторном этапе реабилитации.

Оценка ТФН проведена с помощью стресс-теста на тредмиле по стандартному протоколу Bruce (субмаксимальная нагрузочная проба) [13]. Оценивалась выносливость пациентов (продолжительность нагрузки, метаболический эквивалент – METS), реакция сердечно-сосудистой системы на ФН (двойное произведение – RPP) и клинические симптомы (причина прекращения пробы).

Для оценки безопасности длительных ФТ производился мониторинг гемодинамических параметров пациентов по результатам суточного мониторирования АД; наличие/отсутствие нарушений сердечного ритма, длительность эпизодов ишемии, в том числе и безболевой, – по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ).

Экономический анализ разных программ длительных ФТ в условиях применения на амбулаторном этапе реабилитации проводился методом расчета прямых медицинских затрат на осуществление каждой из них. Для расчета клинико-экономической эффективности длительных ФТ использовался показатель «затраты–эффективность» (CER).

При расчете прямых медицинских затрат на проведение методик ФТ учитывались непосредственные расходы, связанные с проведением ФТ (стоимость профессиональных медицинских услуг – консультации, рабочее время медицинского персонала), стоимость использования медицинского оборудования.

Расчет соотношения «затраты–эффективность» осуществлялся по формуле:

$$CER=(DC+IC)/E \quad [14],$$

где CER – коэффициент «затраты–эффективность» показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности, например, на один предотвращенный случай госпитализации по поводу осложнений ИБС; DC – прямые затраты, включающие прямые медицинские затраты и прямые немедицинские затраты; IC – непрямые затраты; E – эффективность применения методики.

При проведении расчетов медицинские технологии, имеющие меньший CER, рассматриваются как экономически наиболее целесообразные для применения в клинической практике.

Для обработки материала использовались программы Excell (пакет программ Microsoft Office 2010) и пакет программ Statistica 6.0. Проводился описательный анализ для всех больных, включенных в исследование. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными (%) частотами. При статистической обработке и анализе полученных результатов проводился расчет средних величин (M) и стандартного отклонения (SD). Для сравнения средних вычислялся критерий Стьюдента (t) для количественных переменных и Z-критерий – для качественных. Для оценки достоверности различий при-

Таблица 2. Эффективность длительных ФТ на амбулаторном этапе реабилитации у больных с ИБС после эндоваскулярных вмешательств через 9 мес

Показатель	1-я группа (n=32)	2-я группа (n=33)	3-я группа (n=33)
Повышение толерантности к ФН, %	95	54	87

Таблица 3. ABC – анализ медицинских услуг в группах, осуществляющих ФТ на амбулаторно-поликлиническом этапе реабилитации

Название медицинской услуги	Доля всех затрат на ФТ, %	Частота применения услуги, %
Консультация врача-кардиолога	72,3	73,5
Рабочее время медицинского персонала и стоимость использования медицинского оборудования (тредмила), 1 ч	27,7	24,5

Таблица 4. Частотный анализ медицинских услуг в группах, осуществляющих ФТ на амбулаторно-поликлиническом этапе реабилитации

Название медицинской услуги	Количество больных, получивших медицинскую услугу, %	Затраты на услугу	
		Абс., руб.	%
Консультация врача-кардиолога	73,5	130 928	72,3
Рабочее время медицинского персонала и стоимость использования медицинского оборудования (тредмила), 1 ч	24,5	50 220	27,7

Таблица 5. Структура прямых затрат в сравниваемых группах за 9 мес проведения реабилитационных мероприятий

Группы ФТ	Затраты на консультацию врача-кардиолога, руб.	Затраты на рабочее время медицинского персонала и стоимость использования медицинского оборудования (тредмила) за 1 ч, руб.	Общая сумма, руб.
1-я (n=32)	42 752	50 220	92 972
2-я (n=33)	44 088	–	44 088
3-я (n=33)	44 088	–	44 088

Таблица 6. Показатель CER для критерия эффективности повышения ТФН

Группы ФТ	Общие затраты, руб.	Эффективность повышения ТФН, %	Коэффициент CER
1-я (n=32)	92 972	95	97 865,3
2-я (n=33)	44 088	54	81 644,4
3-я (n=33)	44 088	87	50 675,9

менялся критерий Стьюдента (t). Различия считались достоверными при $p < 0,05$, для сравнения качественных бинарных признаков применялся критерий χ^2 по Пирсону.

Результаты и обсуждение

При оценке эффективности длительных ФТ, проводимых в течение 9 мес у больных с ИБС, получено повышение ТФН во всех исследуемых группах (табл. 2).

Наиболее эффективными оказались ФТ умеренной интенсивности на тредмиле, проводимые не менее 3 раз в неделю, так как они способствовали наибольшему повышению ТФН у 95% пациентов. Наименьший прирост ТФН был отмечен у пациентов в группе, которая занималась ходьбой в заданном темпе (54%). В то же время тренировки с использованием ходьбы с утяжелением продемонстрировали сопоставимое с ФТ на тредмиле повышение ТФН после 9 мес выполнения регулярных ФТ (табл. 2).

Анализ экономических затрат на проведение реабилитационно-профилактических мероприятий на амбулаторно-поликлиническом этапе у больных с ИБС проводился по всем группам. Расчет прямых медицинских затрат в группах заключался в сложении затрат на консультацию врача-кардиолога по коррекции образа жизни и тренировок умеренной интенсивности на тредмиле – рабочее время медицинского персонала и стоимость 1 ч использования медицинского оборудования. Анализ непрямых затрат не проводился, так как протокол исследования предполагал проведение ФТ на амбулаторном этапе реабилитации без отрыва от привычной рабочей деятельности пациентов.

Для оценки прямых медицинских затрат в группах, осуществляющих ФТ, проведен анализ медицинских услуг в группах, осуществляющих ФТ на амбулаторно-поликлиническом этапе реабилитации (ABC), а также частотный анализ [15]. При этом выявлено, что основные экономические затраты в группах ФТ приходились на консультации врача-кардиолога по коррекции образа жизни, дополнительные затраты в группе тренировавшихся на тредмиле приходились на рабочее время медицинского персонала и стоимость использования медицинского оборудования – тредмила (табл. 3, 4).

Из анализа прямых экономических затрат следует, что наиболее затратными являются ФТ на тредмиле не менее 3 раз в неделю (табл. 5). Наименее экономически затратными являются тренировочная ходьба в заданном темпе и ходьба с утяжелением. Вместе с тем эти методы обладают неодинаковой клинической эффективностью, поскольку по-разному влияют на уровень ТФН.

В связи с этим был проведен анализ показателя CER, позволяющего определить, насколько затраты на проведение того или иного метода ФТ коррелируют с его эффективностью, а также выбрать наиболее предпочтительный, при котором коэффициент CER будет минимальным.

При расчете коэффициента CER были учтены прямые медицинские затраты на осуществление реабилитационных мероприятий. Анализ прямых немедицинских затрат не проводился, так как все включенные в исследование пациенты проходили стандартное обследование согласно протоколу 1 раз в 3 мес, и прямые немедицинские затраты были приняты как одинаковые во всех группах тренирующихся.

В табл. 6 приведен расчет показателя CER для такого критерия оценки эффективности длительных ФТ, как повышение ТФН.

При расчетах показателя CER для критерия эффективности повышения ТФН $CER=92\,972/0,95=97\,865,3$ для 1-й группы тренирующихся на тредмиле, $CER=44\,088/0,54=81\,644,4$ для 2-й группы тренирующихся дозированной ходьбой и $CER=44\,088/0,87=50\,675,9$ для 3-й группы тренирующихся ходьбой с утяжелением. Из представленной табл. 6 видно, что коэффициент «затраты–эффективность» значительно ниже в 3-й группе.

Таким образом, при проведении сравнительного анализа клинико-экономической эффективности наиболее доступных для практического использования у больных с ИБС методов: 1) ФТ средней интенсивности (60%) на тредмиле не менее 3 раз в неделю; 2) тренировочной ходьбы в заданном темпе и 3) ходьбы с утяжелением – получено, что анализируемые методики, включаемые в программы длительных ФТ, обладают различной эффективностью и требуют разных по объему финансовых затрат. Поэтому при выборе методов ФТ у больных с ИБС наиболее предпочтительным является метод, имеющий наименьший коэффициент CER. ФТ на тредмиле наиболее эффективны, поскольку в наибольшей степени способствуют повышению ТФН (у 95% тренирующихся), но в то же время обладают высокой финансовой затратностью, что может серьезно ограничивать их широкое применение. ФТ методом тренировочной ходьбы требуют небольших финансовых затрат, но и в наименьшей степени способствуют эффективному повышению ТФН (всего у 54% тренирующихся). ФТ с использованием ходьбы с утяжелением сопоставимы по затратам с тренировочной ходьбой, но по клинической эффективности приближаются к ФТ на тредмиле. Таким образом, по результатам исследования, наименьший показатель CER был получен для ФТ ходьбой с утяжелением.

Заключение

Современное ведение пациентов с ИБС, перенесших чрескожные коронарные вмешательства, предполагает, наряду с длительной лекарственной терапией, по возможности раннее проведение реабилитационных мероприятий, лежащих в основе вторичной профилактики повторных коронарных событий. Своевременно включенные в план ведения этой категории пациентов профилактические немедикаментозные вмешательства, и прежде всего контролируемые ФТ, модифицируют течение болезни и могут оцениваться как лечебные.

Одним из важных факторов, ограничивающих широкое применение реабилитационно-профилактических мероприятий у больных с ИБС, перенесших эндоваскулярные вмешательства, являются высокие экономические затраты на применение некоторых методик, обладающих доказанной клинической эффективностью. Поэтому при выборе метода реабилитации имеет значение не только его эффективность как тренирующего фактора и прямая экономическая стоимость, но и соотношение «затраты–эффективность». Длительные ФТ ходьбой с утяжелением

имеют наименьший коэффициент CER, что позволяет считать их применение в клинической практике экономически целесообразным. Использование подобных методик ФТ в реальной клинической практике при составлении программ кардиореабилитации будет способствовать широкому внедрению их в повседневную клиническую практику, а также снижению финансово-экономических затрат при планировании и реализации масштабных программ в области вторичной профилактики ИБС.

Литература

1. Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний – основа улучшения демографической ситуации в России. Под ред. Р.Г.Оганова, Г.Я.Масленниковой. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005; 3: 4–9.
2. Каусова Г.К. Инвалидность от сердечно-сосудистых заболеваний. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2005; 2: 24–5.
3. Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Национального научного общества «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация». Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. (Прил. 2). 2011; 10 (6).
4. Воробьев П.А., Вялков А.И., Якимов О.С. Фармакоэкономика в России. Первый опыт. М.: Ронк–Пуленк–Рорер, 1998.
5. Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Реальный путь снижения в России смертности от ишемической болезни сердца. CardioSomatika. 2010; 1: 11–7.
6. Haskell WL, Lee IM et al. Physical Activity and Public Health: Updated Recommendation for Adults from the American College of Sports Medicine and American Heart Association. Med Sci Sports Exerc 2007; 39: 1423–34.
7. Карпова Э.С., Котельникова Е.В. и др. Реабилитационно-профилактические мероприятия с включением физических тренировок в коррекции факторов риска у больных ишемической болезнью сердца после чрескожных коронарных вмешательств. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2010; 6: 6–10.
8. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. Eur Heart J 2006; 27: 1341–81.
9. A Report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines Writing Group to Develop the Focused Update 2002 Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina. Circulation 2007; 116: 2762–72.
10. Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (2-й пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. (Прил. 4). 2008; 7 (6).
11. Николаева Л.Ф., Аронов Д.М. Реабилитация больных с ИБС. М., 1988.
12. Лямина Н.П. Способ реабилитации больных ишемической болезнью сердца №2010136208 от 27.08.2010.
13. Аронов Д.М., Лутанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. М., 2002.
14. Горохова С.Г. Клинико-экономический анализ в кардиологии. В кн. Кардиология: национальное руководство. Под ред. Ю.Н.Беленкова и Р.Г.Оганова. М.: ГЭОТАР–Медиа. 2007.
15. Воробьев П.А. ABC-, VEN- и частотный анализы в здравоохранении. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2007; 4: 92–105.

Вазопротективная активность ранних физических тренировок у больных, перенесших коронарное шунтирование

С.А.Помешкина, И.В.Боровик, Т.Ю.Сергеева, И.Н.Сизова, А.С.Головкин, О.Л.Барбараш
ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово

Резюме. Проведена оценка влияния ранних физических тренировок на функцию эндотелия у больных, подвергшихся коронарному шунтированию. Обследованы 87 мужчин в возрасте от 39 до 61 года (в среднем $55,0 \pm 4,9$ года). Оценивали их состояние за 5–7 дней до коронарного шунтирования и после окончания санаторного этапа реабилитации. На каждом этапе исследовали клинико-функциональные показатели. Инструментальные исследования включали: эхокардиографию, велоэргометрию, дуплексное сканирование плечевой артерии с изучением эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) в пробе с реактивной гиперемией. Показатели функции эндотелия оценивали также по определению в плазме крови уровней метаболитов оксида азота, эндотелина-1, общей концентрации перекиси, супероксиддисмутазы. Пациенты были рандомизированы на две сопоставимые по основным анамнестическим и исходным клинико-функциональным показателям группы: основную – больные, занимающиеся велотренировками, и группу сравнения – больные, не занимающиеся велотренировками. При оценке результатов применения разных схем реабилитации установлено, что у больных обеих групп достигнуто улучшение функционального состояния эндотелия, проявившееся в увеличении диаметра плечевой артерии под влиянием компрессии, ЭЗВД, однако более значимые изменения регистрировались у пациентов, занимавшихся велотренировками. Кроме того, на санаторном этапе реабилитации в группе с велотренировками отмечена оптимизация показателей маркеров эндотелиальной дисфункции, таких как уровень метаболитов оксида азота, эндотелина-1. У пациентов с велотренировками достигнута и оптимизация показателя антиоксидантной защиты, проявляющаяся в снижении активности перекисного окисления липидов и повышении супероксиддисмутазы. Таким образом, физические тренировки обладают эффективным корригирующим влиянием на эндотелиальную дисфункцию через систему модуляции оксида азота и оксидативного стресса и могут являться эффективным средством для вторичной профилактики ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, эндотелиальная дисфункция, оксид азота, физические тренировки.

The vasoprotective activity of early physical trainings in patients undergoing coronary artery bypass surgery

S.A.Pomeshkina, I.V.Borovik, T.Yu.Sergeyeva, I.N.Sizova, A.S.Golovkin, O.L.Barbarash
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Siberian Branch,
Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo

Summary. The influence of early physical trainings on endothelial function was evaluated in patients undergoing coronary artery bypass surgery. Eighty males aged 39 to 61 years (mean $55,0 \pm 4,9$ years) were examined. Their status was evaluated 5–7 days before coronary artery bypass surgery and after termination of the sanatorium stage of rehabilitation. Clinical and functional parameters were examined at each stage. Instrumental studies included echocardiography, bicycle ergometry, brachial artery duplex scanning, by examining endothelium-dependent vasodilation (EDV) in the reactive hyperemia test. Endothelial function was also evaluated from the plasma levels of nitric oxide metabolites, endothelin-1, total peroxide concentrations, and superoxide dismutase. The patients were randomized to two groups matched for main history and baseline clinical and functional parameters: a study group that had bicycle trainings and a comparison group that had not. Assessment of the results of using different rehabilitation schemes established that the patients from both groups achieved an endothelial functional improvement that was manifested as an increase in the brachial artery diameter due to compression, EDV; however, more significant changes were recorded in the patients having bicycle trainings. Furthermore, the sanatorium stage of rehabilitation was marked by the optimized values of endothelial dysfunction markers, such as the level of nitric oxide metabolites, endothelin-1, in the bicycle training group. The latter group also achieved optimized antioxidant defense appearing as the lower lipid peroxidation activity and higher superoxide dismutase levels. Thus, physical trainings have an effective corrective influence on endothelial dysfunction through nitric oxide modulation and oxidative stress and may be an effective means for the secondary prevention of coronary heart disease.

Key words: coronary heart disease, coronary artery bypass surgery, endothelial dysfunction, nitric oxide, physical trainings.

Сведения об авторах

Помешкина Светлана Александровна – канд. мед. наук, зав. лаб. реабилитации ФГБУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН. E-mail: pomesa@cardio.kem.ru

Боровик Ирина Владимировна – науч. сотр. лаб. реабилитации ФГБУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН. E-mail: Irina.Borovick@yandex.ru

Сергеева Татьяна Юрьевна – науч. сотр. лаб. ультразвуковых и электрофизиологических методов исследования ФГБУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН. E-mail: ompol@rambler.ru

Сизова Ирина Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. ультразвуковых и электрофизиологических методов исследования ФГБУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН. E-mail: swetlana.sap2@mail.ru

Головкин Алексей Сергеевич – канд. мед. наук, зав. отд. экспериментальной и клинической кардиологии ФГБУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН. E-mail: pomesa@cardio.kem.ru

Барбараш Ольга Леонидовна – д-р мед. наук, зав. отд. мультифокального атеросклероза ФГБУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН. E-mail: olb61@mail.ru

Хирургическое лечение ишемической болезни сердца (ИБС) все шире применяется в кардиологической практике [1, 2]. Однако само по себе коронарное шунтирование (КШ) – паллиативная операция, так как не предупреждает прогрессирование атеросклеротического процесса, но, восстанавливая адекватный коронарный кровоток в пораженных артериях, ликвидирует или уменьшает гипоксию миокарда, вызывающую коронарную недостаточность, предупреждает развитие инфаркта миокарда, улучшает сократительную функцию сердечной мышцы, повышает качество жизни оперированных пациентов [3–5].

Эффективность реабилитационных программ после операций на сердце в настоящее время неоспорима. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что физические тренировки (ФТ) являются эффективным методом реабилитации больных, подвергшихся КШ [3, 6], способствуя увеличению толерантности к физическим нагрузкам (ФН), нормализации артериального давления (АД), липидного состава крови, нейрогормональной активности. Регулярные ФН в тренирующем режиме уменьшают прогрессию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и снижают сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [7, 8]. Систематические ФТ, оказывая комплексное влияние на многие механизмы развития атеросклероза, способствуют замедлению прогрессирования коронарного атеросклероза у больных с ИБС (Д.М.Аронов, 2002). Имеются сообщения о том, что регулярные ФН в тренирующем режиме улучшают эндотелиальную функцию в коронарных артериях у больных с ИБС [3, 9]. Тем не менее главные механизмы, лежащие в основе положительного эффекта ФТ, дискутируются до сих пор.

Цель работы – оценить влияние ранних ФТ на функцию эндотелия у больных, подвергшихся КШ.

Материалы и методы исследования

Обследованы 87 мужчин с ИБС, подвергшихся КШ в Кузбасском кардиологическом центре. Возраст пациентов составил от 39 до 63 лет (в среднем $55,0 \pm 4,9$ года). Всем больным выполнялось плановое КШ в условиях on pump. Все исследования с участием пациентов соответствовали этическим стандартам биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании. В него не включались больные, имевшие в послеоперационном периоде приступы стенокардии, низкую (менее 50 Вт) толерантность к ФН, артериальную гипертензию с уров-

нем диастолического АД выше 100 мм рт. ст., сложные нарушения ритма и проводимости (пароксизмальная тахикардия, мерцательная аритмия, поли-топные и групповые желудочковые экстрасистолы, атриовентрикулярная блокада 2–3-й степени), хроническую сердечную недостаточность (ХСН) выше II функционального класса (ФК), подострое течение хронических неспецифических заболеваний легких, послеоперационный тромбоз вен нижних конечностей, разнообразные неврологические нарушения, которые могли бы препятствовать проведению велотренировок.

Оценка эффективности ФТ производилась на санаторном этапе реабилитации. Оценивали состояние больных за 5–7 дней до КШ и после окончания санаторного этапа реабилитации (на 35–36-е сутки после КШ).

Больные были рандомизированы на две сопоставимые по основным анамнестическим и исходным клинико-функциональным показателям группы: основную ($n=45$) и группу сравнения ($n=47$) (табл. 1).

Больные группы сравнения ($n=41$) проходили медицинскую реабилитацию по обычной программе, включавшей базисную медикаментозную терапию (антиагреганты, β -блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины), лечебную гимнастику, дозированную ходьбу, суховоздушные углекислые ванны, массаж, психотерапию, посещение занятий школы здоровья.

Больным основной группы ($n=46$) в дополнение к базовой реабилитационной программе назначали ранние велотренировки. Тренировки проводили на велотренажере фирмы KETTLER.

Велотренировки начинали с 14–15-го дня после операции и проводили с использованием индивидуально контролируемого метода в положении больного сидя (Л.Ф.Николаева, Д.М.Аронов, 1988). Процедура тренировки состояла из подготовительного, основного и заключительного периодов. В подготовительном и заключительном периодах проводилось педалирование по 5 мин без включения нагрузки. Тренирующий эффект основного периода достигался увеличением экспозиции нагрузки, которая была постоянной и составляла 50% от индивидуальной пороговой мощности, достигнутой при велоэргометрии до начала тренировок, с постоянной частотой педалирования 60 об/мин. Велотренировки проводили 5–6 раз в неделю в течение 3 нед в утренние часы, не ранее чем через 2 ч после еды. Продолжительность основного периода первой процедуры составляла 5 мин, затем увеличивалась каждый день на 5 мин и доводилась до 30 мин. Велотренировки проводились под контролем АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Прирост ЧСС составлял 31–76% от

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

	Основная группа (n=46)	Контрольная группа (n=41)
Возраст, лет	55,1±5,8	54,1±5,6
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	38 (82,6)	33 (80,5)
Средний ФК стенокардии	2,3±0,5	2,4±0,6
ХСН, средний ФК (по NYHA)	2,1±0,3	2,1±0,3
СД, n (%)	6 (13,1)	6 (14,6)
ГБ, n (%)	38 (82,7)	33 (80,4)
Длительность ИБС, годы	3,1±1,0	3,5±0,9
Среднее количество шунтов	2,6±0,8	2,9±0,7
Длительность искусственного кровообращения, мин	93,3±22,5	95,7±24,1

Примечание. СД – сахарный диабет, ГБ – гипертоническая болезнь, NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация.

Таблица 2. Показатели функционального состояния эндотелия у пациентов с разными схемами реабилитации перед КШ

Показатели	Основная группа (n=46)		Контрольная группа (n=41)	
	до РГ (А)	после РГ (В)	до РГ (С)	после РГ (D)
D плечевой артерии, см	4,0±1,0	4,4±1,1 А-В=0,01	4,1±1,0	4,3±1,1 С-D=0,03
V кровотока, см/с	87,8±36,6	96,6±31,1 А-В=0,001	85,7±34,8	99,3±35 С-D=0,001
ЭЗВД, %	6,06±3,0		6,21±3,3	

Таблица 3. Динамика количества пациентов с нарушенной ЭЗВД с разными схемами реабилитации

Сроки	До КШ		После санаторного этапа реабилитации	
	Основная (n=46)	Контрольная (n=41)	Основная (n=46)	Контрольная (n=41)
п				
Всего пациентов с нарушенной ЭЗВД, n (%), из них:	37 (81)	35 (85)	17 (37)	27 (66)
а) недостаточный вазодилатирующий эффект, n (%)	25 (68)	25 (71)	17 (37)	23 (85)
б) отсутствие прироста, n (%)	12 (32)	10 (29)	0	6 (22)
Норма, n (%)	9 (19)	6 (15)	29 (63)	14 (34)

пороговой величины. На каждом этапе исследовали клинико-функциональные показатели.

Инструментальные исследования включали: электрокардиографию (ЭКГ) [аппарат «Cardiofax GEM» Nihon Kohden, Япония], велоэргометрию (ВЭМ) [велоэргометр «Sicard-440» фирмы Siemens], эхокардиографию (ЭхоКГ) [эхокардиограф «Sonos 2500» фирмы Hewlett Packard], дуплексное сканирование плечевой артерии с изучением эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) в пробе с реактивной гиперемией (РГ) и доплеровское исследование динамики линейной скорости кровотока с использованием системы «ALOKA ProSound SSD-10» (Япония) в режиме двумерного ультразвукового сканирования датчиком с частотой 7,5 МГц. По результатам измерений рассчитывали процент расширения плечевой артерии в ответ на РГ. Признаком эндотелиальной дисфункции (ЭД) считали расширение плечевой артерии менее 10% (R.Vogel, 2001). Проба с РГ проводилась по методике D.Celermajer (1992 г.) в модификации О.В.Ивановой (1997 г.). Плечевую артерию лоцировали в продольном сечении на 2–5 см выше локтевого сгиба, изображение синхронизировали с зубцом R ЭКГ. Диаметр артерии измеряли в В-режиме от ближней до дальней границы кровь-стенка сосуда, что соответствует линии интима-медиа стенки артерии. После измерения диаметра плечевой артерии проводили пробу с РГ. На плечо, выше места визуализации, накладывали манжету сфигмоманометра и создавали в ней давление, на 50 мм рт. ст. превышающее систолическое АД. Оклюзия артерии длилась 1,5 мин. Через 30–60 с после декомпрессии манжеты, что соответствует пику РГ, повторяли измерение диаметра плечевой артерии.

Показатели функции эндотелия оценивали также по определению нитроксидпродуцирующей функции эндотелия с использованием уровня метаболитов оксида азота – NO (нитриты и нитраты) в плазме крови с помощью реактива Грейса согласно протоколу, утвержденному фирмой R&D Systems (США). Определение содержания эндотелина (1–21), количественное содержание перекиси в плазме как характеристики процесса перекисидации определяли с использованием наборов Biomedica (Германия), активность Cu/Zn супероксиддисмутазы (СОД) – наборами фирмы Bender Medsystems (США) методом твердофазного иммуноферментного анализа, согласно протоколу, разработанному производителем. Регистрация оптических плотностей и расчет результатов

проводили на полуавтоматическом ИФА-анализаторе Униплан (Россия).

Для статистического анализа использовали программу Statistica 6.0. Результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение. Проверка однородности двух выборок осуществлялась с использованием критериев Манна–Уитни для несвязанных выборок и Вилкоксона – для связанных. Анализ таблиц сопряженности проводился с использованием критерия Спирмена. Учитывались значения $p < 0,05$.

Результаты

У больных обеих групп перед КШ исходные показатели функционального состояния эндотелия, оцененные в пробе с РГ, статистически значимо не отличались. В основной и контрольной группах отмечался достоверный прирост диаметра плечевой артерии под влиянием компрессии (табл. 2).

При этом исходно у 25 (68%) пациентов основной группы и у 25 (71%) пациентов группы сравнения выявлен недостаточный вазодилатирующий эффект. Отсутствие прироста диаметра плечевой артерии в пробе с РГ выявлено у 12 (32%) и 10 (29%) пациентов соответственно (табл. 3).

К окончанию санаторного этапа реабилитации у пациентов с включением в реабилитационную программу велотренировок при проведении пробы с РГ был отмечен достоверный прирост диаметра плечевой артерии под влиянием компрессии с $4,0 \pm 2,1$ до $4,8 \pm 2,7$ см (на 17%), $p = 0,0001$. В контрольной группе данный показатель также статистически значимо увеличился, но прирост составил всего 9% – с $4,0 \pm 1,5$ до $4,4 \pm 2,6$ см, $p = 0,01$. При этом различия в значениях диаметра плечевой артерии под влиянием компрессии между пациентами основной и контрольной групп были выражены ($p = 0,037$). К концу санаторного этапа как в основной, так и в контрольной группах отмечалось статистически значимое увеличение показателей ЭЗВД (с $6,06 \pm 3,0$ до $22,6 \pm 12,1\%$, $p = 0,011$ и с $6,2 \pm 3,3$ до $12,0 \pm 6,3\%$, $p = 0,034$ соответственно). Однако у пациентов основной группы этот показатель увеличился в 3,5 раза, а в контрольной всего в 2 раза.

К окончанию санаторного этапа реабилитации число больных с нарушенной функцией эндотелия в основной группе снизилось на 44% (с 37 до 17 человек), при этом у пациентов с сохраняющейся ЭД не было выявлено феномена вазоконстрикции во время проведения пробы. В контрольной группе также

уменьшилось количество пациентов с ЭД, но в меньшей степени – всего на 19% (с 35 до 27 человек), причем у 6 пациентов сохранялись проявления вазоконстрикции.

Таким образом, к окончанию санаторного периода реабилитации пациенты с использованием в реабилитации велотренировок характеризовались лучшими показателями функциональной активности эндотелия по сравнению с пациентами с традиционными схемами реабилитации.

Одним из маркеров ЭД является дефицит синтеза эндогенного вазодилатора – NO – и повышенная продукция вазоконстриктора – эндотелина-1.

При определении содержания метаболитов NO в сыворотке крови выявлено, что у пациентов с велотренировками к окончанию санаторного этапа по сравнению с исходными дооперационными значениями отмечалось достоверное повышение уровня нитратов с $12,2 \pm 8,3$ до $28,1 \pm 17,8$ мкмоль/л, $p=0,04$, тогда как в контрольной группе отмечалась лишь тенденция к их увеличению (с $14,1 \pm 10,6$ до $24,3 \pm 17,4$ мкмоль/л, $p=0,24$). При этом количество нитритов ни в основной, ни в контрольной группе статистически значимо не изменилось по сравнению с исходными значениями (с $6,1 \pm 2,3$ до $4,9 \pm 2,6$ мкмоль/л, $p=0,46$ и с $5,9 \pm 2,7$ до $4,6 \pm 2,5$ мкмоль/л, $p=0,34$ соответственно).

У пациентов с велотренировками динамика маркеров вазоконстрикторной активности имела противоположную закономерность и характеризовалась достоверным уменьшением по сравнению с исходными дооперационными значениями содержания в сыворотке крови эндотелина-1 (с $0,5 \pm 0,1$ до $0,3 \pm 0,1$ фмоль/мл, $p=0,04$). В группе без велотренировок достоверных изменений не отмечалось (до операции – $0,6 \pm 0,2$ фмоль/мл; по окончании санаторного этапа реабилитации – $0,7 \pm 0,3$ фмоль/мл, $p=0,35$).

После завершения санаторного этапа реабилитации у пациентов контрольной группы отмечалось снижение по сравнению с исходными дооперационными значениями содержания основного антиоксидантного маркера СОД с $145,8 \pm 74,6$ до $91,8 \pm 41,3$ нг/мл, $p=0,044$; в группе с велотренировками данный показатель значимо не изменился (с $144,9 \pm 91,7$ до $129,2 \pm 75,2$ нг/мл, $p=0,463$). Та же закономерность проявилась и при оценке в динамике показателей уровня общей концентрации перекисей.

К окончанию санаторного этапа реабилитации в контрольной группе отмечался статистически достоверный прирост общей концентрации перекисей с $802,2 \pm 285,8$ до $967 \pm 296,9$ мкмоль/л ($p=0,033$). У пациентов основной группы данный показатель достоверно не изменился (с $849,7 \pm 297,4$ до $882,9 \pm 341,7$ мкмоль/л, $p=0,358$).

Обсуждение

Исследования последних лет убедительно показали важную и самостоятельную роль эндотелия в развитии ССЗ [10, 11]. Уникальное положение клеток эндотелия на границе между циркулирующей кровью и тканями делает их наиболее уязвимыми для разных патогенных факторов, находящихся в системном и тканевом кровотоке. Именно эти клетки первыми встречаются с реактивными свободными радикалами, с окисленными липопротеинами низкой плотности, с гиперхолестеринемией, высоким гидростатическим давлением внутри выстилаемых ими сосудов (при артериальной гипертензии), с гипергликемией (при СД). Все эти факторы приводят к повреждению эндотелия сосудов, дисфункции эндотелия как эндо-

кринного органа и ускоренному развитию ангиопатий и атеросклероза [12, 13].

Сегодня в клиническую практику прочно внедрился термин «дисфункция эндотелия». В большинстве исследований данный термин используется как синоним дисбаланса эндотелиального синтеза NO. Основное количество NO, образуемого в организме, продуцируется именно в эндотелии [14]. Изучение роли эндотелия в патогенезе ряда ССЗ привело к пониманию, что эндотелий регулирует не только периферический кровоток, но и другие важные функции [9, 15]. Результаты проспективных исследований свидетельствуют, что ЭД периферических и коронарных сосудов является прогностическим фактором риска смерти от кардиоваскулярных причин. Именно поэтому объединяющей стала концепция об эндотелии как о мишени для профилактики и лечения патологических процессов, приводящих или реализующих ССЗ [16, 17].

Одним из методов воздействия, положительно влияющих на эндотелиальную функцию, являются ФТ. Этот факт был доказан ранее для пациентов с ГБ, ИБС. В настоящем исследовании при оценке результатов применения разных схем реабилитации установлено, что у больных обеих групп достигнуто улучшение функционального состояния эндотелия, проявившееся в увеличении диаметра плечевой артерии под влиянием компрессии, ЭЗВД, однако более значимые изменения изучаемых показателей регистрировались у пациентов, занимавшихся велотренировками. Кроме того, на санаторном этапе реабилитации в группе с велотренировками отмечена оптимизация показателей маркеров ЭД, таких как уровень метаболитов NO, эндотелина-1. Достигнута и оптимизация показателей антиоксидантной защиты, проявляющаяся в снижении активности перекисно-го окисления липидов и повышении СОД.

Существует несколько возможных объяснений представленному выше факту улучшения эндотелиальной функции при регулярных аэробных нагрузках у пациентов, подвергшихся КШ. Одним из механизмов положительного эффекта ФН является улучшение эндотелиальной функции за счет повышения биодоступности NO (увеличение синтеза NO и/или снижение уровня инактивации NO). Уровень инактивации NO снижается за счет усиления системы антиоксидантной защиты, а именно повышения СОД, что ведет к увеличению биодоступности NO. Увеличение синтеза реактивных форм кислорода и ослабленная антиоксидантная система способствуют развитию ЭД у пациентов с ИБС. Подверженность сосудистых клеток окислительному стрессу является функцией общего баланса между степенью окислительного стресса и возможностями системы антиоксидантной защиты. Иными словами, именно усиление инактивации NO, вызываемое избыточным синтезом реактивных форм кислорода, а не снижение синтеза NO может играть важную роль в нарушении ЭЗВД при ИБС. Ранние ФТ снижают уровень производства оксидантов и, соответственно, уменьшают окислительное повреждение. Эти данные свидетельствуют о том, что снижение уровня инактивации NO способствует улучшению эндотелиальной функции у данной категории пациентов. Известно, что NO является не только вазодилатором кровеносных сосудов, но также ингибирует агрегацию тромбоцитов и обладает антиоксидантным, антипролиферативным и антиапоптотическим свойствами. Эти эффекты предполагают, что ФТ способствуют торможению прогрессирования ССЗ [7, 17–19].

Результаты наших исследований свидетельствуют, что восстановительное лечение больных с ИБС после хирургической реваскуляризации миокарда на санаторном этапе реабилитации с включением ФТ позитивно влияет на содержание уровня метаболитов NO, эндотелин-1, СОД, общей концентрации перекисей, показателей ЭЗВД, что отражается на улучшении функционального состояния эндотелия с возрастанием вазодилататорных и уменьшением вазоконстрикторных свойств.

Таким образом, ФТ обладают эффективным корригирующим влиянием на ЭД через систему NO и оксидативного стресса и могут являться эффективным средством для вторичной профилактики ИБС.

Литература

1. Бубнова М.Г., Аронов Д.М. Реваскуляризация миокарда при стабильной коронарной болезни сердца: показания, реабилитация и лекарственная терапия согласно современным рекомендациям. *CardioСоматика*. 2011; 2: 35–42.
2. Бранд Я.Б., Долгов И.М. Хирургическое лечение острых расстройств коронарного кровообращения. М: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
3. Басов Г.В., Макарова И.Н. Реабилитация пациентов после оперативного лечения ишемической болезни сердца. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2010; 1: 30–5.
4. Safaei N, Alikhab H, Abadan Y. Coronary risk factors in patients underwent coronary artery bypass grafting. *Pak J Biol Sci* 2011; 14 (1): 25–33.
5. Jeremias A, Kaul S, Rosengart TK et al. The impact of revascularization on mortality in patients with nonacute coronary artery disease. *Am J Med* 2009; 122 (2): 152–61.
6. Kim YJ, Shin YO, Bae JS et al. Beneficial effects of cardiac rehabilitation and exercise after percutaneous coronary intervention on hsCRP and inflammatory cytokines in CAD patients. *Pflugers Arch* 2008; 455 (6): 1081–8.
7. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004; 116 (10): 682–92.
8. Gielen S, Schuler G, Hambrecht R. Exercise training in coronary artery disease and coronary vasomotion. *Circulation* 2001; 103 (1): E1–E6.
9. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия. *Кардиология*. 2005; 12: 62–72.
10. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2005; 23 (2): 233–46.
11. Sirta S, Tomasoni L, Atzeni F et al. From endothelial dysfunction to atherosclerosis. *Autoimmun Rev* 2010; 9 (12): 830–4.
12. Reriani MK, Lerman LO, Lerman A. Biomark Med. Endothelial function as a functional expression of cardiovascular risk factors 2010; 4 (3): 351–60.
13. Papafakelis MI, Koskinas KC, Chatzizisis YS et al. In-vivo assessment of the natural history of coronary atherosclerosis: vascular remodeling and endothelial shear stress determine the complexity of atherosclerotic disease progression. *Curr Opin Cardiol* 2010; 25 (6): 627–38.
14. Аронов А.М., Лупанов В.П. Дифференцированное применение нитратов при ишемической болезни сердца в зависимости от клинической формы и тяжести заболевания. *Кардиология*. 2006; 1: 74–83.
15. Stone PH. Evaluating cardiovascular pathophysiology and anatomy in atherosclerosis. *Am Heart Hosp J* 2005; 3 (3): 187–92.
16. Kita Y, Obata JE, Nakamura T et al. Persistent Impairment of Endothelial Vasomotor Function Has a Negative Impact on Outcome in Patients With Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (4): 323–30.
17. Ribeiro F, Alves AJ, Duarte JA et al. Is exercise training an effective therapy targeting endothelial dysfunction and vascular wall inflammation? *Int J Cardiol* 2010; 141 (3): 214–1.
18. Walther C, Mobius-Winkler S, Linke A et al. Regular exercise training compared with percutaneous intervention leads to a reduction of inflammatory markers and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008; 15 (1): 107–12.
19. Caulin-Glaser T, Falko J, Hindman L et al. Cardiac rehabilitation is associated with an improvement in C-reactive protein levels in both men and women with cardiovascular disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2005; 25 (6): 332–6.

— * —

Тактика снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности в крови у больных с острым коронарным синдромом: как быстро, как низко, чем и зачем?

С.Р.Гиляревский¹, В.А.Орлов², И.М.Кузьмина²

¹Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского

²Кафедра клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии последипломного образования Минздрава РФ

Резюме. Статья посвящена тактике применения статинов у больных с острым коронарным синдромом. Обсуждаются вопросы выбора оптимального срока начала терапии и целевые уровни холестерина липопротеинов низкой плотности в крови. Приводятся данные, полученные в ходе клинических испытаний статинов у больных с острым коронарным синдромом. Обсуждаются практические аспекты результатов недавно завершившегося исследования LUNAR по сравнительной оценке эффективности приема розувастатина по 20 и 40 мг/сут и аторвастатина по 80 мг/сут у больных с острым коронарным синдромом. Приводятся данные о безопасности использования статинов в такой клинической ситуации, а также рассматриваются доказательные основания для выбора определенного статина и его дозы.

Ключевые слова: статины, острый коронарный синдром, розувастатин, аторвастатин.

Strategy for reducing blood low-density lipoprotein cholesterol levels in patients with acute coronary syndrome: how quickly, how lowly, with what, and why?

S.R.Gilyarevsky¹, V.A.Orlov², I.M.Kuzmina²

¹N.V.Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care

²Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Summary. Article focuses on strategy of using statins in patients with acute coronary syndrome. Optimal duration of therapy and target plasma levels of low density lipoproteins cholesterol are discussed. Results of previous studies of statins in acute coronary syndrome are provided. Results of the recently conducted LUNAR study on the comparative evaluation of the effectiveness of rosuvastatin in 20 and 40 mg/day and atorvastatin on 80 mg/day in patients with acute coronary syndrome and its clinical implication are discussed. Data on safety of using statins in this clinical setting, as well as evidence-based approach for choosing statin and its dose are also provided.

Key words: statins; acute coronary syndrome; rosuvastatin, atorvastatin.

Сведения об авторах

Гиляревский Сергей Руджерович – д-р мед. наук, проф., рук. 3-го кардиологического отд. для больных с инфарктом миокарда НИИ СП им. Н.В.Склифосовского. E-mail: sgilarevsky@rambler.ru

Орлов Владимир Аркадьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клин. фармакологии и терапии РМАПО

Кузьмина Ирина Михайловна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. 3-го кардиологического отд. для больных с инфарктом миокарда НИИ СП им. Н.В.Склифосовского

Роль гиполипидемической терапии при лечении больных с острым коронарным синдромом

В последнем варианте Европейских клинических рекомендаций по лечению больных с острым коронарным синдромом (ОКС) [1], которые были опубликованы в 2011 г., применение статинов в ранние сроки после госпитализации с целью снижения концентрации холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) менее 1,8 ммоль/л считается обязательным подходом к лечению. Такая тактика применения статинов при ОКС, относящаяся к рекомендациям I класса (при уровне доказательности B), основана на результатах исследования PROVE IT–TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) [2]. Применение статинов в такой ситуации считается показанным независимо от исходной концентрации ХС, а прием статинов следует начинать в течение 1–4 дней после госпитализации [1].

Результаты исследования MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) позволили предположить, что применение высокой дозы аторвастатина у больных с ОКС имеет ряд преимуществ [3]. В то же время получены противоречивые данные о связи времени начала применения статина, а также степени снижения уровня липидов в крови с началом влияния терапии на частоту развития неблагоприятных клинических исходов. Неоднозначно также мнение о механизмах действия статинов, обуславливающих эффективность их использования у больных с ОКС. Данные, полученные в ходе выполнения метаанализов применения статинов у больных с ОКС, подтверждают преимущество раннего начала приема статинов для снижения частоты развития рецидива ишемии миокарда [4]. На основании результатов анализа можно было предположить, что клиническая эффективность и безопасность приема статинов зависят от дозы препарата и использования определенных статинов. Несмотря на наличие многочисленных данных о сравни-

тельной эффективности применения разных статинов, включая сравнение эффектов приема аторвастатина по 80 мг/сут (АТВ80) и розувастатина по 20 мг/сут (РЗВ20) или по 40 мг/сут (РЗВ40) [5–8], в целом систематическое сравнение гиполипидемического действия таких статинов у больных с ОКС не проводилось.

Использование результатов исследования LUNAR для выбора тактики применения статинов у больных с ОКС

Очевидно, что широкое использование статинов определяется в первую очередь их способностью снижать концентрацию ХС ЛПНП. В настоящее время продолжают изучаться дополнительные эффекты применения статинов, которые, возможно, не зависят от снижения концентрации ХС ЛПНП в крови. Такие эффекты называют плеiotропными. Обсуждают несколько возможных механизмов, которые могут обуславливать положительное действие статинов при ОКС. К таким механизмам относятся противовоспалительное действие, уменьшение выраженности свободнорадикального окисления, снижение активности матриксных металлопротеиназ в атеросклеротических бляшках, уменьшение уровня медиаторов воспаления и концентрации С-реактивного белка, а также ряд других эффектов статинов [9]. В настоящее время продолжаются дискуссии о том, в какой степени плеiotропные эффекты статинов независимы от их гиполипидемического действия, а также о том, обусловлены ли они подавлением фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы или связаны с другими механизмами [10].

В ходе выполнения многоцентрового проспективного рандомизированного открытого исследования III b-фазы с 3 параллельными группами LUNAR (Limiting Undertreatment of Lipids in Acute Coronary Syndrome with rosuvastatin) [11] сравнивали эффективность влияния приема РЗВ20 и РЗВ40 и эффективность влияния приема АТВ80 на концентрацию ХС ЛПНП у больных с ОКС. Больных наблюдали в течение 12 нед.

В исследование включали больных 18–75 лет с ИБС, которые были госпитализированы по поводу ОКС в течение 48 ч после развития симптомов ишемии миокарда. Для включения в исследование у больных с ОКС как с подъемом сегмента ST, так и без подъема сегмента ST должна была применяться оптимальная реперфузионная терапия (эффективное применение тромболитических препаратов или выполнение первичных катетерных вмешательств в течение первых 12 ч после развития симптомов заболевания). При развитии ОКС без подъема сегмента ST больных включали в исследование как при развитии инфаркта миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST, так и при нестабильной стенокардии, при которой предполагалась консервативная тактика лечения. Кроме того, в течение 12 ч после развития симптомов концентрация ХС ЛПНП в крови должна была быть более 1,8 ммоль/л, а уровень триглицеридов – менее 5,65 ммоль/л.

Критерии исключения: применение гиполипидемической терапии в течение предшествующих 4 нед; прием препаратов, содержащих депо прогестерона, или начало другой гормональной терапии в течение предшествующих 3 мес; указание на ИМ с формированием зубца Q, отек легких, умеренно выраженную или тяжелую застойную сердечную, остро развившуюся умеренную или тяжелую митральную регургитацию (3 или 4-й степени), остро развившийся дефект межжелудочковой перегородки, эпизоды

фибрилляции желудочков и устойчивой желудочковой тахикардии; полная атриовентрикулярная блокада; впервые развившаяся фибрилляция предсердий при недостаточном урежении ритма желудочков (более 100 уд/мин); электрокардиостимуляция желудочков; инсульт; сепсис; острый перикардит или любые признаки эмболии легочной артерии в течение предшествующих 4 нед; выполнение коронарного шунтирования в течение предшествующих 3 мес; выполнение чрескожных вмешательств на коронарных артериях в течение предшествующих 6 мес с целью уменьшения вероятности развития осложнений таких вмешательств в ходе выполнения исследования; предполагаемое терапевтическое вмешательство на коронарных артериях (отличных от первичной ангиопластики) или коронарное шунтирование во время данного пребывания в стационаре; неэффективная реваскуляризация миокарда во время данного пребывания в стационаре.

После получения информированного согласия больных, госпитализированных по поводу ОКС в течение 48 ч после развития симптомов заболевания, включали в начальный 3-дневный период обследования, в течение которого в центральной лаборатории выполняли анализы для оценки безопасности применения статинов. После завершения такого периода больных, соответствующих критериям включения в соотношении 1:161, распределяли в группы приема РЗВ20, РЗВ40 и АТВ80 1 раз в сутки в течение 12 нед. Больных обследовали через 2, 6 и 12 нед после начала терапии. Средняя продолжительность периода между развитием симптомов ОКС и взятием крови для анализа составляла 1,3 дня, а средняя продолжительность периода между развитием симптомов и рандомизацией – 3,9 дня. В ходе наблюдения за больными у исследователей не было информации о результатах анализов, включенных в основную и дополнительный показатели.

Эффективность терапии оценивали с помощью основного показателя: выраженности снижения уровня ХС ЛПНП (по данным прямого измерения его концентрации в крови) в группе РЗВ20 и группе РЗВ40 по сравнению с группой АТВ80 через 2,6 и 12 нед лечения. Безопасность и переносимость терапии оценивали по частоте развития и тяжести побочных эффектов, патологических симптомов, выявляемых при физикальном обследовании, а также патологических изменений лабораторных показателей в течение 12 нед наблюдения.

С декабря 2003 г. по 31 августа 2007 г. в 169 исследовательских центрах (в 166 центрах, расположенных в США, а также в 2 и 1 центре, расположенных в Коста-Рике и Панаме) был обследован 1391 больной – из них 566 не были включены в исследование. Наиболее частой (в 81% случаев) причиной исключения больных из исследования было несоответствие их характеристик критериям включения. В целом были рандомизированы 825 больных, а хотя бы одну дозу исследуемого препарата приняли 799 больных, данные о которых были включены в анализ безопасности. Анализ данных о 754 больных проводили исходя из допущения, что все больные получили назначенное лечение. Демографические и клинические характеристики больных 3 групп существенно не различались. В целом среди включенных в исследование больных преобладали мужчины, представители европеоидной расы и лица моложе 65 лет, доля которых достигала 76, 80 и 89% соответственно. Ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м²) отмечалось у

41% больных. Наиболее частой причиной госпитализации был ИМ при одинаковой частоте развития ИМ с подъемом сегмента *ST* и без подъема сегмента *ST*, который диагностировался у 39 и 36% больных соответственно; в то же время стенокардия была частой причиной госпитализации лишь у 26% больных. В соответствии с критериями включения требовалось, чтобы у всех больных с ИМ с подъемом сегмента *ST* была выполнена эффективная тромболитическая терапия или первичное чрескожное вмешательство на коронарной артерии в течение 12 ч после развития симптомов ОКС.

Исходно средние концентрации ХС ЛПНП были схожими во всех 3 группах и находились в диапазоне от 3,44 до 3,59 ммоль/л. Среднее изменение концентрации ХС ЛПНП в целом в течение 6 и 12 нед терапии при использовании РЗВ40 было статистически значимо более выраженным, чем в случае применения АТВ80 ($p=0,02$). Выраженность снижения концентрации ХС ЛПНП при использовании РЗВ20 была сходной с таковой при использовании АТВ80. В подгруппах больных с разными проявлениями ОКС (нестабильная стенокардия, ИМ без подъема сегмента *ST* и ИМ с подъемом сегмента *ST*) были получены примерно одинаковые результаты. Кроме того, отсутствовали различия по результатам исследования между больными с ожирением и без ожирения, у которых ожирение не диагностировали.

Уровень ХС ЛПНП в крови через 2 нед после начала терапии во всех группах снижался примерно до концентрации, которая выявлялась в конце исследования; последующие изменения такой концентрации в период между 2 и 6 нед или 2 и 12 нед терапии были менее выраженными. Снижение концентрации ХС ЛПНП при использовании РЗВ40 было статистически значимо более выраженным, чем в случае приема АТВ80 через 12 нед терапии ($p=0,02$), но не через 2 и 6 нед. Снижение концентрации ХС ЛПНП при приеме РЗВ20 было сходным с таковым при применении АТВ80 через 12 нед лечения, но статистически значимо менее выраженным через 2 нед ($p<0,01$) и 6 нед ($p=0,04$).

Средняя исходная концентрация ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) была схожей во всех 3 группах, составляя примерно 1,01 ммоль/л. Увеличение концентрации ХС ЛПВП в целом через 6 и 12 нед в группе РЗВ20 ($p<0,01$) и группе РЗВ40 ($p<0,001$) было более выраженным, чем в группе АТВ80. Через 2 нед в группе РЗВ20 и группе РЗВ40 концентрация ХС ЛПВП увеличивалась на 3,6 и 8,1% соответственно; при использовании АТВ80 такая концентрация снижалась на 1,3%. Через 6 и 12 нед уровень ХС ЛПВП увеличивался во всех 3 группах. По сравнению с приемом АТВ80 повышение концентрации ХС ЛПВП было статистически значимо более выраженным при приеме РЗВ20 ($p<0,05$) и РЗВ40 ($p<0,01$) через 2, 6 и 12 нед.

Тяжелые нежелательные явления (НЯ) развились в группе АТВ80, РЗВ20 и РЗВ40 у 14,1, 10,5 и 8,7% больных соответственно. Частота развития тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний была небольшой во всех 3 группах. Ни в одном случае развитие тяжелых нежелательных эффектов исследователи не связывали с применением исследуемого препарата. В группах РЗВ20, РЗВ40 и АТВ80 частота стойкого прекращения приема исследуемого препарата достигала 3,7, 6,1 и 9,1% соответственно. Побочные эффекты, обусловленные патологическими изменениями скелетной мускулатуры и соединительной тка-

ни, становились наиболее частой причиной стойкого прекращения приема исследуемых препаратов.

В целом частота развития НЯ была сходной в 3 группах, достигая при использовании РЗВ20, РЗВ40 и АТВ80 65,5, 63,9 и 65,4% соответственно. Только небольшое число больных сообщали о НЯ, которые исследователи связали с приемом исследуемого препарата – такие НЯ отмечали при приеме РЗВ20, РЗВ40 и АТВ80 у 9,4, 14,8 и 15,6% больных соответственно. Наиболее частыми НЯ, о которых сообщали более 5% больных в любой группе лечения независимо от применяемого исследуемого препарата, были миалгия, стенокардия, боли в грудной клетке, не связанная с заболеванием сердца, повышенная утомляемость.

В целом число клинически значимых патологических изменений лабораторных показателей было небольшим, причем не удавалось выявить определенную тенденцию таких изменений, которая была бы связана с применением определенного исследуемого препарата.

Таким образом, применение РЗВ40 у больных с ОКС приводит к более эффективному снижению концентрации ХС ЛПНП, повышению концентрации ХС ЛПВП, а также улучшению ряда других показателей уровня липидов в крови по сравнению с приемом АТВ80.

Появляется все больше данных, в целом свидетельствующих о том, что применение высоких доз статинов, например, АТВ80, для достижения концентрации ХС ЛПНП менее 1,81 ммоль/л более эффективно, чем использование стандартных доз статинов, например, симвастатина по 20–40 мг/сут [12–15]. Однако мнение о роли терапии статинами у больных с ОКС остается неоднозначным по нескольким причинам. Результаты метаанализа рандомизированного контролируемого исследования применения статинов при ОКС подтвердили преимущество раннего использования высоких доз этих препаратов для снижения частоты развития повторной ишемии миокарда и, возможно, в снижении потребности в выполнении реваскуляризации. Однако в ходе такого анализа не удалось установить статистически значимое влияние их применения на частоту развития таких неблагоприятных клинических исходов, как ИМ и инсульт [4]. Положительное влияние применения статинов у больных с ОКС отмечалось в ходе длительной терапии (в течение 24 мес), но не при непродолжительном их использовании (в течение 4 мес).

Результаты данного метаанализа стали основанием для выделения нескольких важных вопросов, включая: а) вопрос об оптимальном пороговом уровне ХС ЛПНП в крови, которого следует начинать применение статинов, б) о времени начала терапии и желаемой целевой концентрации ХС ЛПНП, а также в) о влиянии определенной желаемой концентрации ХС ЛПНП на время развития неблагоприятных клинических исходов, а следовательно, это вопрос о выборе определенного статина и применяемых дозах для лечения больных с ОКС.

Результаты сравнительной оценки приема РЗВ20 и РЗВ40 с АТВ80 у больных с ОКС могут представлять интерес по нескольким причинам. Полученные в ходе исследования данные, свидетельствующие о том, что применение РЗВ20 не менее эффективно, чем использование АТВ80 для снижения концентрации ХС при сходной безопасности терапии, позволяют предположить возможность приема розувастатина в такой дозе в качестве альтернативного приема АТВ80 подхода к терапии статинами у больных с ОКС. Ре-




CRE 814-11-11

КРЕСТОР

ОБЪЕДИНЯЕТ ПОКОЛЕНИЯ¹

АстраЗенека 

¹Ridker P et al. N Eng J Med 2008; 359: 2195-2207.
Имеются противопоказания. Ознакомьтесь с инструкцией.
ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», 125284 Москва, ул. Беговая, 3, стр. 1.
Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98, www.astrazeneca.ru


КРЕСТОР[®]
розувастатин
объединяет поколения

зультаты исследования, указывающие на статистически значимо более высокую эффективность приема РЗВ40 по сравнению с АТВ80 для снижения уровня ХС ЛПНП и положительного изменения таких показателей, как концентрация аполипопротеина А1, отношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП, ХС не-ЛПВП/ХС ЛПВП, общего ХС/ХС ЛПВП) и аполипопротеина В/аполипопротеина А1, совпадают с полученными ранее данными у больных без ОКС [5].

Следует, однако, отметить неоднозначность мнения о том, что целевая концентрация ХС ЛПНП у больных с ОКС должна быть менее 1,81 ммоль/л [16], и нельзя исключать, что у большого числа больных применение статинов в меньших дозах может быть достаточным для снижения риска развития неблагоприятных исходов. Имеющиеся данные о невозможности с помощью современных режимов приема статинов, включая АТВ80, снизить частоту развития ИМ, инсульта или смертность в ранние сроки (в течение 4 мес) после начала терапии у больных с ОКС [16], позволяет предположить необходимость дальнейшего изучения эффективности применения более мощных гиполипидемических средств. Несмотря на то, что определенное заключение о сравнительной эффективности применения РЗВ40 и АТВ80 не может быть сделано в отсутствие результатов крупных рандомизированных контролируемых исследований, имеющих достаточную статистическую мощность с оценкой частоты развития неблагоприятных клинических исходов, результаты исследования LUNAR, в ходе которого оценивали ряд важных показателей уровня липидов в крови, включая ХС ЛПНП и отношение аполипопротеина В/аполипопротеина А1, позволяют выявить преимущества применения розувастатина по сравнению с аторвастатином, а также должны стать основанием для выполнения крупного длительного клинического испытания с оценкой частоты развития неблагоприятных клинических исходов.

При обсуждении безопасности применения статинов у больных с ОКС следует учитывать данные, приводимые R.Morrissey и соавт. [16] в обзоре литературы, которые свидетельствуют об увеличении частоты развития миопатии при использовании высоких доз симвастатина в исследованиях A to Z (Aggrastatto to Zocor) [17] и SEARCH (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine) [18]. В ходе выполнения исследования PROVE-IT [19] прием высокой дозы аторвастатина (по 80 мг/сут) по сравнению с приемом правастатина по 40 мг/сут сопровождался более высокой частотой токсического влияния на печень. В ходе выполнения относительно небольшого исследования LUNAR отмечалась тенденция к меньшей частоте стойкого прекращения приема розувастатина в обеих дозах вследствие поражения скелетных мышц и соединительной ткани. Следует, однако, с осторожностью интерпретировать такие данные, учитывая открытый характер исследования.

Необходимо отметить, что открытый характер исследования не должен быть приводить к систематическим ошибкам, которые бы повлияли на объективность полученных результатов. Несмотря на то, что исследование было открытым, оно также было проспективным рандомизированным с использованием слепого метода при оценке результатов лечения. Открытый протокол исследования тем не менее допускал возможность систематических ошибок, связанных с интерпретацией его результатов и тактикой ведения больных при развитии побочных эффектов,

но приблизительно одинаковая частота развития побочных эффектов во всех группах позволяет предположить отсутствие существенных систематических ошибок в ходе выполнения исследования. Использование слепого метода обеспечивало обоснованность результатов, полученных при оценке влияния приема статинов в 3 группах на концентрацию липидов и липопротеинов в крови. К ограничениям исследования следует также отнести недостаточно большое число включенных больных и слишком непродолжительный период наблюдения, для того чтобы сделать вывод о сравнительной безопасности применения РЗВ20, РЗВ40 и АТВ80, а также чтобы оценить частоту развития неблагоприятных клинических исходов. Остающаяся неопределенность по поводу концентрации ХС ЛПНП, достижение которой приведет к снижению частоты развития неблагоприятных исходов у больных с ОКС, как было указано и R.Morrissey и соавт. [16], а также возможный повышенный риск, связанный с применением высоких доз статинов у больных с ОКС, обуславливают необходимость выполнения крупных длительных исследований, включающих больных с ОКС, чтобы оценить соотношение между риском и пользой от применения высоких доз статинов по сравнению со стандартными с оценкой соотношения между достигнутой концентрацией липидов в крови и частотой развития неблагоприятных клинических исходов.

Таким образом, результаты исследования LUNAR свидетельствуют о том, что применение розувастатина по 20 мг в целом не менее эффективно для снижения концентрации ХС ЛПНП, а применение его по 40 мг более эффективно, чем использование аторвастатина по 80 мг/сут. Очевидно, что такие результаты расширяют возможности выбора статина для эффективного и достаточно быстрого снижения уровня ХС ЛПНП в крови у больных с ОКС в соответствии с современными клиническими рекомендациями.

Литература

1. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 2999–3054.
2. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–504.
3. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711–8.
4. Hulten E, Jackson JL, Douglas K et al. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1814–21.
5. Jones PH, Davidson MH, Stein EA et al. STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92: 152–60.
6. Faergeman O, Hill L, Windler E et al. On behalf of the ECLIPSE Study Investigators. Efficacy and tolerability of rosvastatin and atorvastatin when force-titrated in patients with primary hypercholesterolemia: results from the ECLIPSE study. *Cardiology* 2008; 111: 219–28.
7. Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer M, Barter PJ. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of atorvastatin versus rosvastatin versus simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). *Am J Cardiol* 2010; 105: 69–76.

8. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499–502.
9. Liao JK. Effects of statins on 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition beyond low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 2005; 96 (5A): 24F–33F.
10. Sposito AC, Chapman MJ. Statin therapy in acute coronary syndromes: mechanistic insight into clinical benefit. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1524–34.
11. Pitt B, Loscalzo J, Momyak J et al. Comparison of Lipid-Modifying Efficacy of Rosuvastatin Versus Atorvastatin in Patients With Acute Coronary Syndrome (from the LUNAR Study). *Am J Cardiol* 2012; 109: 1239–46.
12. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ et al. Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. 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.
13. Ridker PM, Morrow DA, Rose LM et al. Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol 70 mg/dl and C-reactive protein 2 mg/l: an analysis of the PROVE-IT/TIMI-22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1644–8.
14. Murphy SA, Cannon CP, Wiviott SD et al. Reduction in recurrent cardiovascular events with intensive lipid-lowering statin therapy compared with moderate lipid-lowering statin therapy after acute coronary syndromes from the PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2358–62.
15. Tikkanen MJ, Szarek M, Fayyad R et al. IDEAL Investigators. Total cardiovascular disease burden: comparing intensive with moderate statin therapy insights from the IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2353–7.
16. Morrissey RP, Diamond GA, Kaul S. Statins in acute coronary syndromes. Do the guideline recommendations match the evidence? *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 425–33.
17. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD et al. A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292: 1307–16.
18. Armitage J, Bowman L, Wallendszus K et al. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1658–69.
19. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–504.

Лечение табачной зависимости в практике врача первичного звена здравоохранения: возможности и барьеры

М.Г.Гамбарян, А.М.Калинина, Ц.А.Григорян, В.А.Выгодин

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ

Резюме. Курение табака – серьезная медико-социальная проблема и одна из главных предотвратимых причин смертности и инвалидности во всем мире, а Россия занимает одно из первых мест в мире по потреблению табака.

Цель этого исследования – изучение особенностей лечения табакокурения и раннего выявления и профилактики болезней, связанных с курением, в практике врача поликлиники. Лечение табакокурения проводилось у 60 регулярных курильщиков – посетителей одной из поликлиник г. Москвы. У 30 курильщиков (группа вмешательства) лечение проводилось методом поведенческого консультирования в сочетании с никотинзаместительной терапией (НЗТ), у других 30 (группа сравнения) применялось только поведенческое консультирование по стандартной схеме: в течение 10 нед с контрольным наблюдением на 4-й неделе. У 77,6% пациентов был выявлен высокий уровень холестерина, у 51% впервые обнаружена гиперхолестеринемия, у 94,8% пациентов – хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) 2 и 3-й степени, при этом у 58,2% – впервые ($p < 0,05$). К концу лечения процент отказавшихся от курения составил 46,4% в группе вмешательства и 3,3% – в группе сравнения ($p < 0,001$). Уровень отказа от курения был достоверно связан с исходной готовностью бросить курить и исходным состоянием тревоги и депрессии. Достигнуто улучшение показателей функции внешнего дыхания, достоверно более выраженное в группе вмешательства, нежели в группе сравнения. Выявлено также снижение уровня стресса – у 32% в группе вмешательства и у 20% в группе сравнения ($p = 0,07$); среди бросивших курить уровень стресса не изменился у 1/2 и снизился у 35,7%.

Активное выявление, профилактика и лечение болезней, связанных с курением, – важнейшая задача первичного звена здравоохранения. НЗТ в сочетании с поведенческим консультированием является эффективным способом лечения табакокурения и может служить методом выбора в комплексной профилактике болезней, связанных с курением.

Ключевые слова: лечение табакокурения, профилактика хронических неинфекционных заболеваний, профилактика ХОБЛ, профилактика болезней, связанных с курением, никотинзаместительная терапия, поведенческое консультирование по отказу от курения.

Treatment for tobacco dependence in the practice of a primary care physician: possibilities and barriers

M.G.Gambaryan, A.M.Kalinina, Ts.A.Grigoryan, V.A.Vygodin

State Research Center of Preventive Medicine, Ministry of Health and Social Development of Russia

Summary. Smoking is a serious sociomedical problem and a major preventable cause of death and disability worldwide; Russia occupies one of the first places in tobacco use in the world.

The purpose of this investigation was to study the specific features of treatment and early detection and prevention of smoking-related diseases in the practice of a polyclinic physician. Smoking was treated in 60 regulatory smokers, регулярных курящих, visitors of a Moscow polyclinic. Thirty smokers (an intervention group) were treated using behavioral counseling in combination with nicotine replacement therapy (NRT); other 30 smokers (a comparison group) had only behavioral counseling according to the standard regimen for 10 weeks, by monitoring at 4 weeks. High cholesterol levels were found in 77,6% of the patients; hypercholesterolemia was first identified in 51%, grades 2 and 3 chronic obstructive pulmonary disease was detected in 94,8%; it was first diagnosed in 58,2% ($p < 0,05$). By the end of treatment, the proportion of those who quit smoking was 46,4 and 3,3% in the intervention and comparison groups, respectively ($p < 0,001$). The rate of quitting smoking was significantly associated with the baseline readiness to give up smoking and baseline anxiety and depression. The intervention group achieved a significant improvement in the values of external respiration function as compared did the comparison group. There was also a reduction in stress levels in 32% in the intervention group versus 20% in the comparison one ($p = 0,07$); among those who gave up smoking, the stress level remained unchanged in one half and decreased in 35,7%.

The most important task of primary health care is the active detection and treatment of smoking and the prevention its related diseases. NRT in combination with behavioral counseling is an effective treatment option for smoking and may be the method of choice in the comprehensive prevention of smoking-related diseases.

Key words: treatment of smoking; prevention of chronic non-communicable diseases; prevention of chronic obstructive pulmonary diseases, prevention of smoking-related diseases, nicotine replacement therapy, behavioral counseling for smoking cessation.

Сведения об авторах

Гамбарян Маринэ Генриевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд. первичной профилактики ХНИЗ в системе здравоохранения ФГБУ ГНИЦ профилактической медицины Минздрава РФ

Калинина Анна Михайловна – д-р мед. наук, проф., руководитель отд. первичной профилактики ХНИЗ в системе здравоохранения ФГБУ ГНИЦ профилактической медицины Минздрава РФ

Григорян Цовинар Артушевна – канд. мед. наук, врач-кардиолог ГБУЗ Городская поликлиника №180 управления здравоохранения СЗАО г. Москвы

Выгодин Владимир Анатольевич – ст. науч. сотр. лаб. биостатистики ФГБУ ГНИЦ профилактической медицины Минздрава РФ

Курение табака – серьезная медико-социальная проблема и одна из главных предотвратимых причин смертности и инвалидности во всем мире. В России распространенность регулярного курения достигла 39,4–60,7% среди мужчин и 21,7% среди женщин. По потреблению табака в мире Россия занимает одно из первых мест [1]. Курение способствует высокому уровню смертности населения страны, который в 2,5 раза выше, чем в странах Европы, и низкой продолжительности жизни, которая в России самая низкая среди 53 стран Европейского региона Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [2]. Курение убивает 1/2 курильщиков [3]. В России ежегодно гибнут более 300 тыс. человек от болезней, связанных с потреблением табака, при этом трое из четырех умирают в возрасте 35–69 лет [4]. Риск преждевременной смерти от ишемической болезни сердца среди курящих мужчин в возрасте 40–59 лет и женщин в возрасте 30–69 лет в 3 раза превышает аналогичный показатель среди некурящего населения [5].

Курение – единственный модифицируемый фактор риска (ФР) ряда таких социально значимых болезней, как сердечно-сосудистые заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), онкологические заболевания и другие хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ), которые возможно предотвратить. Многие из этих болезней, закладываясь в детстве или юности в силу наследственно-конституциональных причин, впоследствии реализуются под воздействием внешних факторов, из которых курение – самое распространенный, агрессивный, но в то же время предотвратимый.

3 июня 2008 г. Российская Федерация присоединилась к Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе с потреблением табака и приступила к реализации основных положений Конвенции и осуществлению государственной политики против потребления табака на 2010–2015 гг., утвержденной в 2010 г. Наряду с ценовыми и законодательными мерами по сокращению

спроса на табак первостепенное значение приобретают информирование населения о вреде табака, помощь в предупреждении и прекращении потребления табака и подбор индивидуальных методов лечения курящего человека. Это есть задача первичного звена здравоохранения. По данным Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины и глобального опроса взрослого населения ВОЗ, 60% курящих хотели бы бросить курить, а 69% нуждаются в медицинской помощи для отказа от курения, что свидетельствует о неудовлетворенной потребности в профилактической помощи в системе здравоохранения [1, 6].

Табачная зависимость официально признана нозологической формой в Международной классификации болезней 10-го пересмотра, однако лечение табачной зависимости пока не входит в перечень услуг врача общей практики и специалистов первичного звена здравоохранения. Между тем первичное звено – это тот нереализованный ресурс, где должна осуществляться работа по предупреждению и лечению курения и профилактике болезней, связанных с курением. Современный арсенал средств предлагает выбор поведенческих, фармакологических и немедикаментозных методов для помощи курящим в прекращении потребления табака и лечения табачной зависимости.

Наиболее простые немедикаментозные методы лечения табакокурения, применяемые на практике, в основном включают методы самопомощи, краткий профессиональный совет, телефонное консультирование [7–11].

Краткое консультирование может повысить вероятность отказа от курения в 1,7 раза по сравнению с теми, кто не получал совета по отказу от курения. При применении краткого совета по отказу от курения успеху способствует также указание пациенту на риск развития имеющихся болезней или на болезни, связанные с курением. Вероятность отказа у таких пациентов возрастает еще в 1,7 раза по сравнению с

теми курильщиками, у которых патологии, связанной с курением, не выявляли. Более того, метод краткого консультирования по отказу от потребления табака может повлиять на уровень смертности от болезней, связанных с курением. Так, эффективность влияния краткого консультирования, как единственного вида вмешательства, на уровень смертности, изученная в 20-летнем рандомизированном контролируемом исследовании среди курильщиков – мужчин с повышенным риском кардиореспираторных болезней, показало, что в группе лиц, получивших краткое консультирование по отказу от курения, уро-

вень общей смертности был на 7% ниже, от инфаркта миокарда на 13% ниже и от рака легких на 11% ниже по сравнению с контрольной группой [12].

Индивидуальное поведенческое консультирование – более интенсивное вмешательство по сравнению с кратким. В дополнение к краткому консультированию посредством только индивидуальных поведенческих консультаций (без применения дополнительных методов терапии) можно повысить вероятность отказа от курения еще в 1,4 раза [10].

По данным статистики, уровень отказа от курения значительно возрастает при применении сочетания

Таблица 1. Распределение групп по социодемографическим характеристикам

Характеристики	Группа вмешательства, %±s	Группа сравнения, %±s	p
Возраст, лет	47,2±10,6	50,0±12,2	0,24
Пол			
Женщины	50	40	0,6
Мужчины	50	60	
Образование			
Высшее	46,4	36,7	0,5
Среднее	53,6	63,3	
Семейное положение			
Женат/замужем	67,9	73,3	0,24
Нет жены/мужа	32,1	26,7	

Таблица 2. Статус курения в группах вмешательства и сравнения

Характеристики	Группа		p
	вмешательства	сравнения	
Пачка-лет			
< 10	21,43	6,67	0,103
≥ 10	78,57	93,33	
Тип сигарет			
Обычные	67,86	76,67	0,453
Легкие	32,14	23,33	
Никотиновая зависимость по Фагестрему			
< 4	25	23,33	0,952
4–5	39,29	43,33	
≥ 6	35,71	33,33	
Пытались бросить курить			
Да	57,1	46,7	0,427
Степень готовности отказаться от курения			
< 6	26,66	56,67	0,031
≥ 6	73,33	43,33	
Хотели бы отказаться от курения с помощью врача			
Да	6,66	0	0,529
Нет	10,0	13,33	
Не уверен	83,33	86,67	
Подвергаются воздействию окружающего табачного дыма			
Никогда	6,67	0	0,466
Только дома	6,67	6,67	
Только на работе	46,67	43,33	
И дома, и на работе	40,00	50,00	
Правила в отношении к курению на работе			
Не разрешено и выполняется	56,67	6,67	0,466
Не разрешено, но не выполняется	6,67	10,00	
Только в специальных местах, выполняется	33,33	73,33	
Только в специальных местах, но не выполняется	3,33	10,00	

индивидуального поведенческого консультирования по отказу от курения с никотинзаместительной терапией (НЗТ) – одним из методов современной фармакотерапии табачной зависимости, который способен удвоить шансы курящих в успешном преодолении курения [13]. НЗТ особо эффективна для помощи в преодолении курения у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и ХОБЛ [14], что делает метод предпочтительнее по сравнению с препаратами варениклина – антагонистов и частичных агонистов никотиновых рецепторов [15], так как последние исследования выявили связь применения варениклина с достоверным нарастанием риска возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий. Было показано нарастание риска сердечно-сосудистых событий на 72% за год приема препарата [16].

Внедрение технологий лечения табачной зависимости в практику врача первичного здравоохранения – первостепенная задача на пути снижения заболеваемости, инвалидности и смертности от хронических неинфекционных болезней, связанных с курением.

В настоящем исследовании мы задались целью: 1) изучить особенности лечения табакокурения, раннего выявления и профилактики болезней, связанных с курением, в практике врача поликлиники и 2) оценить клиническую эффективность применения трансдермальных форм НЗТ и интенсивного поведенческого консультирования у пациентов врача-кардиолога – посетителей поликлиники.

Материалы и методы

Работа выполнялась на контингенте одной из муниципальных поликлиник г. Москвы. Проводилось рандомизированное контролируемое исследование для изучения профиля пациентов специалиста первичного звена здравоохранения, желающих получить помощь по прекращению потребления табака: возрастной состав, частота и специфика ФР ХНИЗ и заболеваний в анамнезе, с одной стороны, и клиническая эффективность поведенческих и фармакологических методов помощи желающим отказаться от потребления табака – с другой.

В исследование включались мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет, регулярные курильщики, употребляющие 10 и более сигарет в день.

Критериями исключения были инфаркт миокарда в анамнезе незадолго до лечения, нестабильная или прогрессирующая стенокардия, стенокардия Принцметала, тяжелая сердечная аритмия, недавнее цереброваскулярное заболевание, повышенная чувствительность к препарату, возраст моложе 18 лет и нерегулярное курение.

Рандомизация проводилась по полу, возрасту, уровню образования и семейному положению.

Лечение табакокурения проводилось у 60 регулярных курящих – 34 мужчин и 26 женщин. Группу вмешательства составили 30 курильщиков, у которых лечение проводилось методом поведенческого консультирования в сочетании с трансдермальными формами НЗТ (с применением никотинсодержащих пластырей), группу сравнения составили 30 курильщиков, получивших только поведенческое консультирование. Лечение и наблюдение в обеих группах проводились по стандартной схеме: в течение 10 нед с контрольным наблюдением на 4-й неделе (рис. 1).

За время исследования пациенты в обеих группах продолжали получать плановое лечение по поводу основного заболевания (артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, бронхиальная обструкция),

при выявлении заболевания на первом приеме назначалась плановая лекарственная терапия.

Всем участникам исследования проводилось одномоментное клинико-профилактическое обследование, включающее:

- опрос по стандартной анкете (анамнез личный, семейный);
- опрос по стандартным вопросам ВОЗ на выявление болей в грудной клетке при напряжении (стенокардии напряжения), опрос по выявлению эпидемиологических признаков хронического бронхита;
- опрос о поведенческих привычках – табакокурение, прием алкоголя, питание;
- статус курения – стаж, интенсивность, степень никотиновой зависимости, желание и степень готовности отказаться от курения, желание отказаться от курения с помощью врача, история попыток отказаться от курения: количество, частота, продолжительность. Степень никотиновой зависимости оценивалась по вопроснику Фагестрема.
- физикальное обследование: антропометрия – измерение массы тела по стандартным методикам, окружности талии;
- измерение артериального давления (АД) по стандартной методике, подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС) за 1 мин;
- спирометрию – по стандартной методике определение функции поток–объем;
- определение общего холестерина (ХС), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и глюкозы крови.

Кроме того, в обеих группах проводилось динамическое наблюдение, включающее:

- оценку состояния курения – факт курения, количество, тип сигарет, степень никотиновой зависимости;
- определение СО в выдыхаемом воздухе;
- измерение АД, массы тела, окружности талии, определение общего ХС, ЛПВП и глюкозы крови;
- спирометрию – определение показателей форсированного выдоха функции поток–объем;
- измерение уровня стресса по вопроснику Ридера;
- определение состояния тревоги и депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS).

Критерии оценки ФР

Регулярное курение – ежедневное потребление табака хотя бы по 1 сигарете в день.

Нерегулярное курение – потребление табака хотя бы по 1 сигарете в день не каждый день.

Степень никотиновой зависимости оценивалась по вопроснику Фагестрема: 0–4 – слабая зависимость, 5–6 – средняя зависимость, 7–10 – высокая зависимость.

Степень готовности отказаться от курения: сумма баллов ≥ 6 – высокая степень готовности, 4–6 – слабая степень готовности, ≤ 3 – отсутствие готовности.

Оценка концентрации СО в выдыхаемом воздухе: 0–5 ppm – низкая концентрация СО; 5–9 ppm – умеренная концентрация СО; 10 ppm и выше – высокая концентрация СО.

Оценка эпидемиологических критериев хронического бронхита на основании вопросника ВОЗ: наличие кашля с мокротой почти каждый день на протяжении 3 мес в году или наличие кашля с мокротой по утрам и/или в течение дня или ночи в холодное время года.

Оценка показателей спирометрии – по методике Клемента–Кларка.

Оценка степеней обструкции/стадии ХОБЛ – по рекомендациям GOLD:

- 1-я степень – $ОФВ_1 \geq 80\% Д$, $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\% Д$;
- 2-я степень – $50\% \leq ОФВ_1 < 80\% Д$, $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\% Д$;
- 3-я степень – $30\% \leq ОФВ_1 < 50\% Д$, $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\% Д$;
- 4-я степень – $ОФВ_1 \leq 30\% Д$ (или $ОФВ_1 < 50\% Д$ + хроническая дыхательная недостаточность), $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\% Д$.

$ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; $ФЖЕЛ$ – форсированная жизненная емкость легких.

Оценка артериальной гипертонии – повышение систолического АД ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм рт. ст.

Оценка гиперхолестеринемии – уровень общего ХС в крови 5 ммоль/л и более.

Оценка уровня стресса – сумма баллов вопросника Ридера: 7–14 – высокий, 14,1–21 – средний; 21,1–28 – низкий.

Оценка уровня тревоги и депрессии – сумма баллов HADS: 0–7 – норма, 8–10 – субклинически выраженная тревога/депрессия, 11 и выше – клинически выраженная тревога/депрессия.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистических пакетов SAS и STATA.

Результаты и обсуждение

Исходные характеристики

Средний возраст пациентов составил $49,02 \pm 11,49$ года. Группы вмешательства и сравнения достоверно не отличались по полу, возрасту, уровню образования и семейному положению (табл. 1).

Группы оценивались по статусу и интенсивности курения – количеству и типу выкуриваемых сигарет, степени никотиновой зависимости, желанию, готовности и прошлым попыткам отказаться от курения. Табл. 2 показывает распределение испытуемых по статусу курения: группы вмешательства и сравнения практически не отличались по количеству и типу выкуриваемых сигарет и по степени никотиновой зависимости. Однако отмечалось достоверное различие между группами в отношении готовности отказаться от курения – лиц с низкой готовностью отказаться от курения было почти в два раза больше в группе сравнения. С другой стороны, интересен факт, что даже при заявленной готовности отказаться от курения и в группе вмешательства, и в группе сравнения 88% пациентов (83% с высокой степенью готовности отказаться от курения) сомневались, что они хотят принять помощь врача (83,3 и 86,7% соответственно), либо вовсе ее отвергли (10 и 13,3% соответственно). Подобная единодушная «неуверенность» свидетельствует о сложившихся моделях поведения курящих, что, безусловно, является барьером для эффективного лечения табакокурения.

Практически все опрошенные в обеих группах (за исключением 6,7% в группе вмешательства) показали, что они регулярно подвергаются воздействию окружающего табачного дыма, при этом почти 1/2 из них подвергаются пассивному курению и дома, и на работе. Это тем более показательно, что, со слов большинства опрошенных, курение на предприятиях, где они работают, либо запрещено (56,7% в группе вмешательства), либо разрешено в специально отведенных местах (73,3% в группе сравнения), и правила эти выполняются (см. табл. 2). Судя по всему, создание «условий» для курения на работе способствует тому, что а) куря-

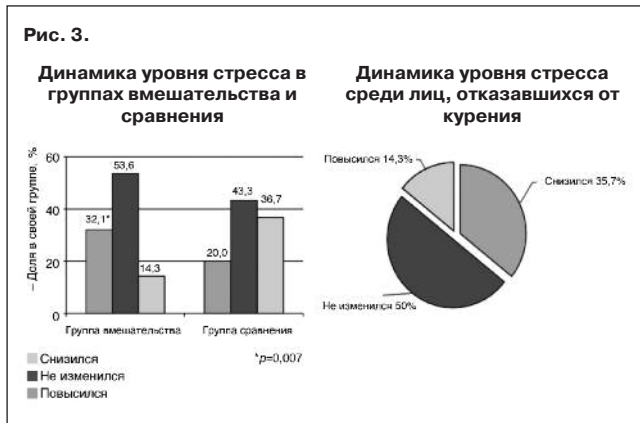


Таблица 3. Частота некоторых ФР, выявленных на первом приеме					
Характеристики	Группа вмешательства		Группа сравнения		p
	%	s	%	s	
В анамнезе/говорил врач					
Артериальная гипертония	67,9	0,48	83,3	0,38	0,169
Инфаркт миокарда	28,6	0,46	26,6	0,45	0,871
Стенокардия	21,4	0,42	40	0,5	0,127
Сахарный диабет	3,6	0,2	13,3	0,35	0,186
ХОБЛ/БА	28,6	0,46	60	0,5	0,016
Повышенный ХС	35,7	0,5	53,3	0,51	0,178
Повышенный сахар крови	3,6	0,2	16,7	0,38	0,102
Выявлено на приеме					
Роуз положительный	25		30		0,670
САД \geq 140	57,14	0,51	76,67	0,43	0,113
ДАД \geq 80	35,7	0,5	60	0,5	0,064
Общий ХС \geq 5	75	0,44	80	0,41	0,648
Глюкоза \geq 6	3,6	0,2	13,3	0,35	0,186
Хронический кашель	85,71	0,51	93,33	0,25	0,341
Бронхиальная обструкция	100	0	90	0,31	0,086
Уровень стресса	18,25	4,93	18,57	3,92	0,79
Уровень тревоги	10,37	2,54	9,37	3,17	0,36
Уровень депрессии	8,71	2,95	8,57	3,47	0,86

Примечание. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

щий человек дополнительно подвергается воздействию окружающего табачного дыма и б) меньше людей пытаются бросить курить.

Группы анализировались относительно наличия ФР и симптомов хронических неспецифических заболеваний.

У 75,9% пациентов в анамнезе была артериальная гипертония, у 27,6% – инфаркт миокарда, 31% страдали стенокардией, 45% – повышенным ХС и у 45% в анамнезе были хронический бронхит, бронхиальная астма (БА) или ХОБЛ (табл. 3).

При первом осмотре у 77,6% пациентов был обнаружен высокий уровень ХС, при этом у 51% гиперхолестеринемия была выявлена впервые.

При том, что только 44,8% пациентов имели диагноз хронический бронхит и/или ХОБЛ в анамнезе, на первом приеме у 89,7% пациентов были впервые диагностированы хронический кашель с мокротой, а у 94,8% всех пациентов были выявлены обструктивные нарушения и диагностирована ХОБЛ 2 и 3-й степени по критериям GOLD. При этом у 58,2% ХОБЛ диагностирована впервые ($p < 0,05$).

Таким образом, у 51% пациентов повышенный уровень общего ХС был выявлен впервые; 53,9% пациентов, предъявляющих жалобы на хронический кашель, и 58,2% пациентов с выявленными на приеме обструктивными нарушениями по критериям GOLD не имели ранее диагноза хронический бронхит или ХОБЛ (см. рис. 1).

Отказ от курения

Отказ от курения оценивался со слов пациентов и на основании измерения показателей СО в выдыхаемом воздухе.

В группе лиц, проходивших курс НЗТ в дополнение к поведенческому консультированию, доля прекративших полностью курение к концу лечения составила 46,4%. Столько же составила доля сменивших свой статус на «нерегулярное курение», что в группе сравнения имели только 26,7%. Доля продолжавших курить составила лишь 7,1% в группе вмешательства, в то время как в группе лиц, получивших только поведенческое консультирование, доля продолжавших курить по окончании лечения составила 70%, а доля отказавшихся полностью от курения – 3,3%. Различия между группами высоко достоверны (рис. 2).

Динамика интенсивности курения оценивалась по интегральному показателю, основанному на показателях типа и количества сигарет. В группе вмешательства процент лиц, резко сокративших интенсивность курения, составил 29%, в группе сравнения – 0%.

Динамика клинических и функциональных показателей

В ходе исследования анализировалась динамика показателей массы тела, окружности талии, АД, а также уровня общего ХС, триглицеридов и глюкозы и показателей функции внешнего дыхания.

По окончании курса лечения достоверных изменений массы тела, окружности талии, а также АД, уровня общего ХС, триглицеридов и глюкозы в крови не выявлено.

Выявлено достоверное улучшение показателей функции внешнего дыхания как в группе лечившихся с помощью никотинсодержащих препаратов и поведенческого консультирования, так и в группе получивших только поведенческое консультирование (табл. 4). Подобную динамику можно объяснить тем, что па-

Таблица 4. Динамика показателей функции поток–объем в группах вмешательства и сравнения

Показатели, % Д	Группа вмешательства			Группа сравнения			p (межгрупповые различия)
	исходно	4 нед	10 нед	исходно	4 нед	10 нед	
ФЖЕЛ	64,21	66,89**	69,83***	61,49	64,05***	67,67***	<0,11
s	8,58	6,81	7,41	4,69	5,52	5,46	
ОФВ ₁	62,86	67,39***	70,06***	61,58	64,66***	67,43***	<0,052
s	7,33	7,27	7,28	4,85	6,63	6,08	
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	64,21	67,53*	71,07***	63,30	66,11	68,57***	н/д
s	8,58	6,65	7,01	6,97	6,01	5,86	
МОС25	41,37	46,75***	52,11***	42,54	49,41***	53,54***	<0,051
s	9,06	9,86	9,08	9,81	10,90	10,78	
МОС50	33,48	39,45***	43,9***	31,72	35,11**	41,81***	н/д
s	13,51	12,81	12,79	8,76	10,86	10,24	
МОС75	35,47	37,87	42,05***	32,85	37,01*	41,77***	<0,12
s	11,55	7,56	12,27	6,59	11,13	9,89	
СОС25-75	31,94	41**	42,81***	29,47	33,12*	41,48***	<0,051
s	14,6	16,69	14,07	9,07	11,26	12,88	
ПСВ	50,74	54,45*	56,56**	46,12	49,22**	54,9***	<0,11
s	14,11	11,79	10,72	7,88	9,47	9,25	

Примечание. МОС – минутный объем сердца; ПСВ – пиковая скорость выдоха.
*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; p<0,11 – тенденция к достоверности, надстрочная цифра указывает на номер визита, в отношении которого показана достоверность динамики: 1 – к 4-й нед наблюдения, 2 – к 10-й нед/концу терапии.

Таблица 5. Динамика показателей стресса, тревоги и депрессии в группах вмешательства и сравнения

Показатели	Группа вмешательства			p	Группа сравнения			p
	исходно	4 нед	10 нед		исходно	4 нед	10 нед	
Уровень стресса, %								
Низкий	26,67	17,86	28,57		26,67	6,67	23,33	
Средний	57,14	64,29	67,86		63,33	76,67	56,67	
Высокий	21,43	17,86	3,57	0,07	10,00	16,67	20,00	н/д
Уровень тревоги, %								
Норма	7,14	3,57	7,14	н/д	23,33	10,00	30,00	н/д
Субклинический	60,71	39,29	32,14	0,06	26,67	53,33	33,33	н/д
Клинический	36,67	57,14	60,71	н/д	50,00	36,67	36,67	н/д
Уровень депрессии, %								
Норма	14,29	17,86	25,00	н/д	33,33	16,67	30,00	н/д
Субклинический	64,29	35,71	46,43	н/д	23,33	50,00	43,33	н/д
Клинический	26,67	46,43	28,57	н/д	43,33	33,33	26,67	н/д

циенты, никогда не знавшие ранее о наличии обструктивных нарушений, стали принимать бронхолитическую терапию, у остальных в ходе лечения от табачной зависимости и наблюдения у специалиста повысилась приверженность к применяемым препаратам.

Как видно из табл. 4, достоверное улучшение показателей функции внешнего дыхания наблюдалось не только внутри, но и между группами. Так, за небольшим исключением улучшение всех показателей функции поток–объем было достоверно (либо близко к достоверному) более выражено в группе вмешательства, чем в группе сравнения. Это свидетельствует о том, что эффективность бронхолитической терапии выше, когда она сочетается с прекращением курения.

В ходе исследования также анализировались уровень стресса и состояния тревоги и депрессии – исходно и в динамике – через 4 нед с начала лечения и по окончании лечения (табл. 5).

Результаты показали внутригрупповые различия исходных показателей уровня стресса, тревоги и депрессии, близкие к достоверным, как в группе вмешательства, так и в группе сравнения. Доля лиц с ис-

ходно низким уровнем стресса в обеих группах была более чем вдвое ниже по сравнению с долей лиц со средним уровнем стресса. Та же картина наблюдалась в отношении уровня тревоги и депрессии – доля лиц с нормальным уровнем была значительно ниже, чем доля лиц с субклиническим и клиническим уровнем тревоги и депрессии. Это еще раз подтверждает тот факт, что длительное курение способствует повышению уровня тревоги и депрессии, равно как и хронические заболевания, связанные с курением [17, 18].

Группы достоверно не различались между собой по исходному уровню стресса, однако по исходному уровню тревоги и депрессии между ними наблюдались различия. Так, доля лиц, исходно не продемонстрировавших признаков тревоги и депрессии, в группе сравнения была достоверно больше, чем в группе вмешательства. При этом доля лиц с исходным субклиническим уровнем тревоги и депрессии в группе вмешательства была более чем вдвое больше по сравнению со второй группой, p=0,07 и p<0,001 соответственно (см. табл. 5).

Таблица 6. Частота симптомов отмены/побочных реакций в группе вмешательства и сравнения

Симптомы	Группа вмешательства, %			Группа сравнения, %			p
	2 нед	4 нед	10 нед	2 нед	4 нед	10 нед	
Нарушение сна	13,3	0	0	0	0	0	<0,01
Нервозность	66,7	60	43,3	76,7	43,3	80	<0,01
Головная боль	56,7	10	13,1	50	46,7	70	<0,01
Головокружение	10	3,3	6,7	20	10	0	<0,05
Тремор	10	6,7	3,3	10	16,7	0	н/д
Сильное сердцебиение	26,7	3,7	6,5	23,3	16,7	10	<0,1
Фарингит, боль/жжение в гортани	6,7	6,5	0	0	0	0	<0,05
Кашель	50	13,1	10	83,3	40	23,3	<0,01
Тошнота, рвота	76,7	30	0	36,7	33,3	10	<0,01
Диспепсия	13,3	0	0	0	0	0	<0,01
Боли в животе	10	0	0	0	0	0	<0,05
Запор	13,3	0	0	0	0	0	<0,05
Сухость во рту	46,7	6,7	3,7	50	30	20	<0,05
Повышенное потоотделение	6,7	0	0	3,3	0	3	н/д
Боль в мышцах и/или суставах	10	0	0	6,7	6,7	3,3	<0,1
Боль в груди	6,7	0	0	0	0	3	н/д
Недомогание, усталость	10	0	0	36,7	30	6,7	<0,001
Транзиторная сыпь на месте наложения пластыря	33,3	6,7	0	0	0	0	<0,05
Зуд, жжение	56,9	6,7	6,7	0	0	0	<0,001
Крапивница на месте наложения пластыря	0	10	0	0	0	0	<0,05

По окончании лечения уровень стресса снизился у 32% в группе вмешательства и только у 20% в группе сравнения. Еще у 54% в группе вмешательства уровень стресса не изменился. Мы также оценили изменения уровня стресса среди тех, кто отказался от курения: у 1/2 из них этот уровень не изменился, а у 35,7% бросивших курить уровень стресса снизился к концу лечения (рис. 3). Известно, что часто курящие люди не желают отказываться от курения из-за страха стресса как неизбежного результата прекращения курения. Полученные результаты демонстрируют, что подобные страхи носят субъективный характер и не имеют объективных оснований.

Динамика показателей уровня тревоги и депрессии не продемонстрировала достоверных изменений ни в одной из групп по окончании периода наблюдения – эти показатели менее чувствительны, чем показатели стресса, и их стабилизация требует большего времени.

В работе мы также анализировали зависимость отказа от курения от социодемографических характеристик, а также исходного уровня антропометрических, клинических и функциональных показателей. Мы не выявили достоверной связи уровня отказа от курения с полом, возрастом, семейным положением, исходными уровнями образования, степенью никотиновой зависимости, стажем и интенсивностью курения и предыдущими попытками бросить курить. Не было выявлено также достоверной связи отказа от курения с наличием заболеваний в анамнезе, исходным уровнем АД или бронхиальной обструкции. Однако была выявлена достоверная связь со степенью готовности отказаться от курения: все лица с низкой готовностью прекратить курение продолжали курить, среди лиц со средней степенью готовности доля полностью прекративших курить составила 35%, а среди лиц с высокой степенью готовности отказаться от курения – 50% ($p < 0,01$).

Кроме того, была выявлена связь уровня отказа от курения с исходными значениями состояния тревоги и депрессии. Анализ показал, что доля продолжав-

ших регулярно курить по окончании лечения составила 58% в каждой из групп лиц с клиническим уровнем тревоги и депрессии, что было выше, чем у лиц с нормальным или менее выраженным уровнем тревоги и депрессии. Различия близки к достоверным. Это свидетельствует о том, что исходно высокий уровень тревоги и депрессии может являться барьером для отказа от курения.

Симптомы отмены и побочные реакции на лечение

Лечение табачной зависимости сопровождалось преодолением ряда симптомов отмены и/или побочных реакций на препарат при комбинированном лечении НЗТ с интенсивным консультированием.

Симптомы отмены и реакция на лечение регистрировались в течение первых 2 нед от начала терапии, а также через 4 и 10 нед. Наиболее часто наблюдались такие симптомы, как нервозность, головная боль, тошнота, кашель, сухость во рту, недомогание или усталость (табл. 6).

Частота таких симптомов, как нервозность и головная боль, уменьшалась в течение и к концу лечения в группе вмешательства, в отличие от группы сравнения. Также жалоба на сухость во рту быстрее исчезала к концу лечения в группе вмешательства по сравнению с группой сравнения. Несмотря на бронхолитическую терапию, у большинства пациентов, лечившихся от курения, в начале лечения присутствовал кашель, и в группе сравнения почти в 2 раза чаще, чем в группе вмешательства ($p < 0,01$). Частота кашля уменьшается в течение лечения в обеих группах, но в группе вмешательства разница более выраженная. У небольшого процента пациентов в группе вмешательства в начале лечения наблюдались боли в животе, запоры и диспепсические явления, которые позже проходили. В первые 2 нед лечения в группе вмешательства обращали на себя внимание такие жалобы, как транзиторная сыпь на месте наложения пластыря – у 33% пациентов, зуд, жжение – у 57%, а у 10% появилась крапивница к

4-й неделе лечения препаратом. Эти явления проходили к концу терапии.

Заключение

Большинство посетителей поликлиники – курильщики со сформировавшимися моделями поведения и хроническими заболеваниями, не диагностированными ранее, что затрудняет раннюю профилактику болезней, связанных с курением. Активное выявление и лечение табакокурения должно проводиться параллельно и в комплексе с активным выявлением ранних признаков ХНИЗ и профилактикой болезней, связанных с курением.

Недостаточная готовность пациентов отказаться от курения и исходно высокий уровень тревоги и депрессии являются барьерами для лечения табакокурения и профилактики болезней, связанных с курением. Прекращение курения способствует улучшению показателей функции внешнего дыхания. Кроме того, прекращение курения не только не приводит к нарастанию уровня стресса, но и способствует его снижению.

НЗТ с применением никотинсодержащих пластырей в сочетании с поведенческим консультированием – эффективный способ лечения табакокурения и может служить методом выбора в комплексной профилактике болезней, связанных с курением.

Литература

1. Региональное бюро ВОЗ, РФ, 2009.
2. European health for all database (HEA-DB) World Health Organization Regional Office for Europe. Updated: January 2010.
3. Mackay J, Eriksen M, Shafey O. *The Tobacco Atlas*. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society 2006.
4. Alan Lopez, *Smoking and death in Russia*, *Tobacco Control* 1998; 7: 3–4.
5. Шальнова СА, Деев АД, Оганов РГ. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2005, 4 (1): 4–9.
6. Чазова ЛВ, Александров АА, Калинина АМ. *Курение и здоровье*. Сб. мп., ГНИЦ ПММЗ РФ, 1996.
7. Gilbert A, Cornuz J. Which are the most effective and cost-effective interventions for tobacco control? Copenhagen, WHO Regional Office for Europe. *Health Evidence Network report* 2003.
8. Lancaster T, Stead LF. *Self-help interventions for smoking cessation (Review)*. *The Cochrane Library* 2009; Issue 2.
9. Stead LF, Bergson G, Lancaster T. *Physician advice for smoking cessation (Review)* *The Cochrane Library* 2008; Issue 4.
10. Lancaster T, Stead LF. *Individual behavioural counselling for smoking cessation (Review)*. *The Cochrane Library* 2008; Issue 4.
11. Stead LF, Lancaster T. *Group behaviour therapy programmes for smoking cessation (Review)*. *The Cochrane Library* 2009; Issue 2.
12. Rose G, Colwell L. *Randomised controlled trial of anti-smoking advice: final (20 year) results*. *J Epidemiol Community Health* 1992; 46: 75–7.
13. Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. (2004). *Nicotine replacement therapy for smoking cessation*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, CD000146, nаmenны US2009005423 A1, CA 2368093 A1.
14. Khai Tran, Keiko Asakawa et al. *Pharmacologic-based Strategies for Smoking Cessation: Clinical and Cost-Effectiveness Analyses*, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2010.
15. Cabill K, Stead L, Lancaster T. *Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation*. *The Cochrane Library* 2008; Issue 3.
16. Singh S, Loke YK, Spangler JG et al. *Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis*. *CMAJ* 2011.
17. Mykletun A, Overland S, Aaro LE et al. *Smoking in relation to anxiety and depression. Evidence from a large population survey, the HUNT-Study*. *Eur Psychiatry* 2008; 23: 77–84.
18. Wagena EJ, Amelvoort LGPM, Kant Y et al. *Chronic bronchitis, cigarette smoking, and the subsequent onset of depression and anxiety: results from a prospective population-based cohort study*. *Psychosomatic Medicine* 2005; 67: 656–60.
19. Ross HZ, Shariff S, Gilmore A. *Economics of Tobacco Taxation in Russia*. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2008.
20. European health for all database (HEA-DB) World Health Organization Regional Office for Europe. Updated: January 2010: *Smoking attributable medical expenses, Russia, 2005*.

— * —

Внимание, опечатка!

В журнале «Кардиосоматика» №1 2012 г. была допущена ошибка в написании фамилии одного из авторов статьи «Рандомизированное проспективное исследование лекарственного препарата коэнзима Q₁₀ Кудевита в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца с сердечной недостаточностью II–III функционального класса».

Правильное написание фамилий авторов следующее:

Д.М.Аронов¹, Д.Г.Иоселиани², В.Б.Красницкий¹, Е.В.Ярных², Т.В.Шовкун²

¹ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздравсоцразвития РФ

²Московский научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии

Изменение центральной гемодинамики у студентов старших курсов в условиях психического напряжения

Т.А.Першина, А.П.Спицин, С.Ф.Гуляева

ГОУ ВПО Кировская государственная медицинская академия Минздрава РФ

Резюме. Изучали динамику реакции сердечно-сосудистой системы на моделируемый эмоциональный стресс у практически здоровых студентов и студентов с наследственной отягощенностью по артериальной гипертензии. Выявлены особенности динамики и корреляционные взаимосвязи между отдельными параметрами центральной гемодинамики у здоровых и лиц с наследственной отягощенностью по артериальной гипертензии. Степень изменения показателей гемодинамики (артериального давления, частоты сердечных сокращений, удельного периферического сопротивления) при проведении пробы с психоэмоциональной нагрузкой оказалась выше у студентов с наследственной отягощенностью по артериальной гипертензии, что свидетельствует о гиперреактивности сердечно-сосудистой системы у данного контингента.

Ключевые слова: моделируемый стресс, сердечно-сосудистая система, наследственная отягощенность.

Central hemodynamic changes in senior students under mental stress

T.A.Pershina, A.P.Spitsin, S.F.Gulyaeva

Kirov State Medical Academy

Summary. Changes in cardiovascular responses to simulated emotional stress were studied in apparently healthy students and students with a family history of arterial hypertension (AH). The specific features of the changes and the correlations between individual central hemodynamic parameters were revealed in the healthy individuals and the subjects with a family history of AH. The magnitude of changes in hemodynamic parameters (blood pressure, heart rate, specific peripheral resistance) during the psychoemotional stress test proved to be higher in the students with a family history of AH, suggesting cardiovascular hyperreactivity in this contingent.

Key words: simulated stress, cardiovascular system, family history.

Сведения об авторах

Першина Татьяна Анатольевна – соискатель каф. патофизиологии Кировской государственной медицинской академии. E-mail: sap@kirovgma.ru

Спицин Анатолий Павлович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. патофизиологии Кировской государственной медицинской академии. E-mail: sap@kirovgma.ru

Гуляева Светлана Федоровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии Кировской государственной медицинской академии. E-mail: Prof-gulyaeva@mail.ru

Студенты представляют особую социальную группу, характеризующуюся определенным возрастом, специфическими условиями труда и жизни. Они относятся к группе повышенного риска вследствие высокого и длительного психоэмоционального напряжения [1], которое значительно выше, чем у их сверстников из других социальных групп [2]. Весь учебный процесс, протекающий в вузе, можно разделить на несколько составляющих, каждая из которых вносит свой вклад как в психоэмоциональное, так и в функциональное состояние ведущих физиологических систем. Адаптация студентов к учебному процессу определяется обычно двумя группами факторов – внешними и внутренними. К внешним факторам можно отнести информационную насыщенность рабочего учебного плана, особенности расписания, бытовые условия, материальную обеспеченность и пр. К внутренним факторам, среди прочих, относится функциональное состояние центральной нервной системы.

Многочисленные научные исследования показывают ведущую роль эмоционального стресса в развитии и значительном омоложении сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Особую тревогу в связи с этим вызывает молодой возраст, который является наиболее критическим и трудным с точки зрения адаптации организма [4].

Целью настоящего исследования явилось изучение направленности и интенсивности изменений центральной гемодинамики у студентов старших курсов медицинского вуза в ситуации моделируемого эмоционального стресса с учетом наследственной отягощенности по артериальной гипертензии (АГ).

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 46 практически здоровых студентов старших курсов (основная группа). Все исследования выполнялись в первой половине дня. Никто из здоровых испытуемых не имел сердечно-сосудистой патологии или других заболеваний. В исследуемую группу отбирались лица с риском повышения артериального давления – АД (АГ у отца или матери, у бабушек или дедушек по отцовской или материнской линии). Наличие повышенного АД у отца или матери, у бабушки или дедушки по отцовской или материнской линии условно принималось за 1 балл у каждого. Контрольную группу составили студентки без наследственной отягощенности по АГ (19 человек). Все испытуемые предварительно были ознакомлены с содержанием исследования, получено информированное согласие на него.

Для создания эмоционального напряжения мы использовали компьютерное задание выбора. Задание состояло в том, чтобы максимально быстро «пога-

суть» появляющееся на экране монитора изображение квадрата зеленого цвета путем нажатия определенной клавиши. Компьютерная программа автоматически вывела на экран квадрат заданных размеров (1 см × 1 см) зеленого или красного цвета в случайной последовательности, в разных (случайных) позициях экрана. Скорость предъявления квадратов увеличивалась с каждым этапом теста, которые следовали друг за другом без перерыва, причем продолжительность этапов была одинакова (2 мин), а количество предъявлений увеличивалось от 70 (на 1-м этапе) до 120 (на 5-м этапе). Таким образом, испытуемому приходилось работать в условиях нарастающего дефицита времени. Нажатие на клавишу при появлении изображения красного квадрата расценивалось как ошибка.

АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС) регистрировали в исходном состоянии, на 1, 5, 10-й минутах выполнения теста и через 2 мин после отдыха. Ударный объем (УО) непрямым способом рассчитывали по формуле Старра [5]:

$УО = УОК = 101 + 0,5ПД - 0,6ДАД - 0,6В$, где УОК – ударный объем крови, ПД – пульсовое давление, ДАД – диастолическое АД, В – возраст в годах. Гемодинамическую оценку аппарата кровообращения изучали по величине минутного объема крови – МОК (л/мин): $МОК = УОК \times ЧСС$. Среднее гемодинамическое АД (СрГД, мм рт. ст.) определяли по формуле [6]: $СрГД = ДАД + ПД : 3$. Индексированный показатель гемодинамики – сердечный индекс (СИ, л/мин/м²) рассчитывали по формуле: $СИ = УИ \times ЧСС$, где УИ (мл/м²) – ударный индекс; рассчитываемый по формуле: $УИ = УОК : ППТ$ [7], где ППТ (м²) – площадь абсолютной поверхности тела, которую определяли по формуле Дюбуа: $ППТ = 0,007184 \times МТ^{0,423} \times ДТ^{0,725}$, где МТ – масса тела в кг, ДТ – длина тела в см. Величину общего периферического сопротивления (ОПС) рассчитывали по формуле Пуазейля [8]: $[(ДАД + 1/3ПД) \times 1330 \times 60] : МО$, где 1333 – коэффициент перевода в дины, 60 – число секунд в минуте. Величину удельного периферического сопротивления (УПС) рассчитывали по формуле: $СрГД / СИ$. В качестве критерия функционального состояния сердечно-сосудистой системы как показателя напряженности использовали двойное произведение (ДП, усл. ед.): $ДП = (ЧСС \times САД) : 100$, где САД – систолическое АД [9]. Рассчитывали также индекс напряжения миокарда (ИНМ): $ИНМ = (САД \times ЧСС) : 1000$ ед. [10], показатель внешней работы миокарда (ВРМ), $ВРМ = (СрГД \times УО) : 1000$, ед., критерий эффективности миокарда (КЭМ): $КЭМ = ВРМ : ИНМ$, ед. Для оценки уровня функционирования системы кровообращения был использован адаптационный потенциал (АП, усл. ед.) по Р.М.Баевскому [11].

Результаты обрабатывали при помощи пакета программ STATISTICA 6. Осуществляли определение средней (M) и ошибки средней (m). Результаты представлены в виде $M \pm m$. Характер распределения оценивали при помощи критерия Колмогорова–Смирнова ($n > 30$). Для анализа малых выборок (до 30 наблюдений) применяли непараметрические методы статистической обработки данных. При нормальном распределении переменных для определения различий между двумя независимыми группами использовали непарный t-критерий Стьюдента, а при непараметрическом – критерий Вилкоксона–Манна–Уитни.

Результаты исследования

В исходном состоянии, непосредственно перед выполнением пробы с дозируемой психоэмоциональ-

ной нагрузкой, выявлены различия в показателях центральной гемодинамики у студентов в зависимости от наследственной отягощенности. Достоверные различия были в величине ДАД. Последнее было выше у студентов с наследственной отягощенностью по АД (77 ± 4 мм рт. ст. против $66 \pm 2,4$ мм рт. ст.; $p = 0,017$). Вегетативный индекс (ВИ) у студентов с наследственной отягощенностью указывал на доминирование парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС). В контрольной группе – доминирование симпатического отдела ($p = 0,01$). СрГД у студентов с наследственной отягощенностью было достоверно выше по сравнению с группой контроля (90 ± 4 мм рт. ст. против $85,8 \pm 2,07$ мм рт. ст.; $p = 0,006$). В то же время УОК и МОК достоверно не различались. Индекс кровоснабжения у студентов с наследственной отягощенностью был достоверно ниже по сравнению с контрольной группой ($78 \pm 7,0$ мл/м² против $52 \pm 7,0$ мл/м²; $p = 0,017$). Обращало внимание высокое УПС у студентов с наследственной отягощенностью ($61 \pm 7,5$ дин × с × см⁻⁵/м² против $39 \pm 4,0$ дин × с × см⁻⁵/м² в контрольной).

На 1-й минуте пробы достоверные различия выявлены в значениях как САД, так и ДАД ($p = 0,017$ и $p = 0,05$ соответственно). САД и ДАД были выше, а ЧСС меньше у студентов с наследственной отягощенностью по АД. Прирост САД у студентов с наследственной отягощенностью составил 5,3%, а в контрольной группе – 2,3%. Изменения ДАД составили соответственно 3,9% у здоровых и 2,3% у студентов с наследственной отягощенностью. ЧСС у здоровых увеличилась на 31,8%, а в основной группе только на 7,4%. Однако достоверных различий в МОК не было. Вместе с тем СрГД достоверно отличалось между группами ($p = 0,017$). Прирост АДср в основной группе составил 3,8%, а в контрольной – 3,1%. Показатель эффективности кровообращения у студентов с наследственной отягощенностью был достоверно ниже ($p = 0,039$) по сравнению с контрольной группой. Увеличение МОК у здоровых идет преимущественно за счет увеличения ЧСС, на что косвенно указывают изменения ДП, ВИК, хроноинотропного показателя. УПС у здоровых увеличивается незначительно (с $39 \pm 3,7$ дин × с × см⁻⁵/м² до $40,4 \pm 6,2$ дин × с × см⁻⁵/м²). ЧСС у практически здоровых имела достоверные связи с УПС ($r = -0,89$; $p = 0,007$).

Увеличение МОК у лиц с наследственной отягощенностью идет преимущественно за счет снижения УПС (с $61,3 \pm 7,5$ дин × с × см⁻⁵/м² до $52,6 \pm 4,3$ дин × с × см⁻⁵/м²). Хотя определенный вклад имеет и ЧСС ($p = 0,08$). Корреляционные связи ЧСС были с САД ($r = 0,6$; $p = 0,07$), УПС ($r = -0,62$; $p = 0,054$) и с ИНМ ($r = 0,86$; $p = 0,0010$).

На 5-й минуте пробы различия по САД между группами стали незначимыми, хотя у студентов с наследственной отягощенностью оно оставалось более высоким. Более существенные различия были по ДАД ($69,3 \pm 4,3$ мм рт. ст. против $80,8 \pm 5,6$ мм рт. ст.; $p = 0,075$). ЧСС снижалась как в основной, так и в контрольной группе. Более значимые различия сохранялись по СрГД ($p = 0,067$). Оно по-прежнему оставалось более высоким в основной группе в сравнении с группой контроля. Если в контрольной группе МОК продолжал увеличиваться в соответствии с повышением эмоциональной нагрузки, то в группе с наследственной отягощенностью – уменьшаться (с 3687 ± 351 до 3151 ± 305 мл). Вероятнее всего, снижение МОК связано с урежением ЧСС, но в большей степени – с возрастанием общего периферического сосудистого со-

противления (с $52,6 \pm 4,29$ дин \times с \times см⁵/м² до $58,8 \pm 5,0$ дин \times с \times см⁵/м²). Если УО в группе контроля продолжал увеличиваться, то в группе с наследственной отягощенностью он снижался (с $48,4 \pm 3,0$ до $45,0 \pm 3$ мл). Снижение СИ происходит как в основной (на 9,6%), так и в контрольной (на 6,8%) группах. АП сердечно-сосудистой системы в целом был ниже в группе с наследственной отягощенностью ($2,31 \pm 0,11$ балла против $2,13 \pm 0,07$ балла).

Изучение корреляционных связей между показателями гемодинамики на этом этапе исследования показало следующее. Достоверных связей ЧСС с САД и ДАД в группе контроля не было, но была достоверная отрицательная связь с ОПС ($r = -0,81$; $p = 0,027$), индексом кровоснабжения ($r = 0,95$; $p = 0,0008$). В группе с наследственной отягощенностью определенная связь ЧСС наблюдается с ДАД ($r = -0,6$; $p = 0,061$), ИНМ ($r = 0,87$; $p = 0,0009$), но значимых связей с ОПС и индексом кровоснабжения в отличие от контрольной группы не было.

С 8 по 10-ю минуту интенсивность психоэмоционального напряжения при выполнении пробы была максимальной. Исследование показателей гемодинамики на 10-й минуте показало следующее. САД в контрольной группе незначительно увеличилось, а в основной группе, наоборот, снижалось, хотя и недостоверно. ДАД в группе контроля продолжало увеличиваться, а в основной группе практически не изменялось. ЧСС также изменялась по-разному. В основной группе ЧСС продолжала увеличиваться, хотя и незначимо, а в группе контроля – снижаться (с $84,7 \pm 4,5$ до $79,3 \pm 4,2$ уд/мин). МОК в контрольной группе начинал снижаться, по-видимому, за счет уменьшения ЧСС. УО практически не изменялся. В основной группе МОК оставался без изменений, но был ниже по сравнению с контрольной (3117 ± 323 мл против 3562 ± 189 мл). Если УПС в основной группе продолжало увеличиваться, то в контрольной группе начинало снижаться. Сохранялась высокая активация симпатического отдела ВНС в группе с наследственной отягощенностью, о чем свидетельствуют положительные значения ВИК. Достоверные различия между группами сохранялись по индексу кровоснабжения ($p = 0,029$), УПС ($p = 0,03$) и СИ ($p = 0,03$).

Изучение корреляционных связей между показателями гемодинамики на 10-й минуте исследования показало следующее. Достоверных связей ЧСС с САД и ДАД не было в группе с наследственной отягощенностью по АГ. В контрольной группе достоверные связи ЧСС были с АДср ($r = 0,71$; $p = 0,046$) и ИНМ ($r = 0,9$; $p = 0,002$).

После отдыха (через 2 мин) САД, ДАД, ЧСС в контрольной группе оставались без изменений, а в основной группе – снижались. Достоверные изменения в основной группе во время отдыха произошли по ДАД ($p = 0,001$), ДП ($p = 0,001$), АДср ($p = 0,002$), ИНМ ($p = 0,002$), КЭМ ($p = 0,034$). Нормализация показателей гемодинамики в группе с наследственной отягощенностью, по-видимому, связана со снижением активности симпатического отдела ВНС. Действительно, в исходном состоянии ВИ составлял $-5,9$, на 1-й минуте – $-1,49$, на 5-й минуте – $-5,7$, на 10-й – $-8,6$, а во время отдыха – $-3,7$. В контрольной же группе на всем протяжении пробы ВИ имел положительные значения.

Заключение

В результате выполненного исследования выявлены достоверные отличия между студентами с наследственной отягощенностью по АГ и практически здоровыми лицами по средним величинам основных по-

казателей гемодинамики в условиях относительного покоя. У студентов с наследственной отягощенностью по АГ обнаружены достоверно более высокие значения ДАД, СрГД и УПС. Это дает основание для проведения ранних профилактических мероприятий для снижения риска развития АГ в будущем. Степень изменения показателей гемодинамики (АД, ЧСС, УПС) при проведении пробы с психоэмоциональной нагрузкой оказалась выше у студентов с наследственной отягощенностью по АГ, что свидетельствует о гиперреактивности сердечно-сосудистой системы у данного контингента. Вегетативное обеспечение деятельности у здоровых идет преимущественно за счет увеличения ЧСС, а у лиц с наследственной отягощенностью – за счет снижения сосудистого тонуса. При этом особый интерес представляют различия вегетативного тонуса со сдвигами в симпато- и ваготонию у лиц с наследственной отягощенностью по АГ в процессе выполнения пробы с дозируемой нагрузкой. Динамика изменения ВИ Кердо у студентов с наследственной отягощенностью указывает на лабильность сосудистого тонуса и сдвиг вегетативного тонуса в сторону парасимпатического преобладания у этого контингента. Повышение АД в ответ на психоэмоциональную нагрузку связано с активизацией процессов, регулирующих АД и пульс, поэтому реакция гемодинамики на моделируемый стресс может быть хорошим показателем состояния АД в дальнейшем. Число достоверных корреляционных связей внутри системы (между отдельными показателями внутри системы) можно считать показателем активности данной системы в обеспечении определенной специфической функции. В данном случае речь идет об эффективности кровоснабжения, о функции регуляции кровообращения, выполняемой ВНС, и о конечном результате регуляторных влияний – параметрах центральной гемодинамики. У студентов с наследственной отягощенностью снижаются внутрисистемные связи показателей центральной гемодинамики и изменяется связь между центральной гемодинамикой и системой вегетативной регуляции.

Литература

1. Агаджанян НА, Руженкова ИВ, Старшинов БП. Особенности адаптации сердечно-сосудистой системы юношеского организма. Физиология человека. 1997; 23 (1): 93.
2. Казин ЭМ, Иванов ВИ, Литвинова НА и др. Влияние психофизиологического потенциала на адаптацию к учебной деятельности человека. Физиология человека. 2002; 28 (3): 23.
3. Ефимова ИВ, Будыко ЕВ, Проходовская РФ. Психофизиологические основы здоровья студентов. Иркутск: Ирк. ун-т, 2003.
4. Леонова АБ. Основные подходы к изучению профессионального стресса. Вестн. МГУ. Сер. 14. Психология. 2000; 3: 4.
5. Starr Y. Clinical test as simple method of estimating cardiac stroke volume from blood pressure and age. Y Starr Circulation 1954; 9: 664.
6. Савицкий НН. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики. Л.: Медицина, 1974.
7. Дуда ИВ, Дуда ВИ. Клиническое акушерство. М.: Медицина, 1997.
8. Аринчин ВФ. Оценка функционального состояния сердца у детей в онтогенезе. Вопросы охраны материнства и детства. 1983; 2: 21.
9. Пирогова ЕА, Иващенко ЛЯ, Странко НП. Влияние физических упражнений на работоспособность человека. Киев: Здоровье, 1986.
10. Агаджанян НА. Особенности адаптации сердечно-сосудистой системы юношеского организма. Физиология человека. 1997; 23 (1): 93–7.
11. Баевский РМ, Берсенева АП, Вакулин ВК и др. Оценка эффективности профилактических мероприятий на основе изменения адаптационного потенциала системы кровообращения. Здравоохранение РФ. 1987; 8: 11–7.

Изучение эндотелио- и кардиопротективных эффектов витамина B₆ и фолиевой кислоты при моделировании метионининдуцированной гипергомоцистеинемии

М.В.Корокин¹, М.В.Покровский²

¹ГОУ ВПО Курский государственный медицинский университет Минздрава РФ;

²ФГАУ ВПО НИУ Белгородский государственный университет Минобрнауки РФ

Резюме. Проведено изучение эндотелио- и кардиопротективных эффектов витамина B₆ (2 мг/кг) и фолиевой кислоты (0,2 мг/кг) при моделировании метионининдуцированной гипергомоцистеинемии с помощью внутрижелудочного введения метионина в дозе 3 г/кг. Показано, что сочетанное применение витамина B₆ и фолиевой кислоты позволяет на фоне достоверного снижения концентрации гомоцистеина нормализовать показатели коэффициента эндотелиальной дисфункции и максимального левожелудочкового давления в ответ на внутривенное введение адреналина.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, фолиевая кислота, витамин B₆, гипергомоцистеинемия.

Studying of endothelio- and cardioprotective effects of vitamin B₆ and folic acid at modelling methionine-induced hyperhomocysteinemia

M.V.Korokin¹, M.V.Pokrovskii²

¹Kursk state medical university, Russia; ²Belgorod state university, Russia

Summary. Studying endothelio- and cardioprotective effects of vitamin B₆ (2 mg/kg) is spent and folic acid (0,2 mg/kg) at modelling methionine-induced hyperhomocysteinemia by means of intragastric introduction of methionine in a dose 3 g/kg. Are shown, that combined application of vitamin B₆ and folic acid allows homocysteine to normalise against authentic decrease in concentration factor indicators endothelial dysfunctions and maximum left ventricle blood pressure in reply to intravenous introduction of adrenaline.

Key words: endothelial dysfunction, folic acid, vitamin B₆, hyperhomocysteinemia.

Сведения об авторах

Корокин Михаил Викторович – канд. мед. наук, докторант каф. нормальной физиологии КГМУ. E-mail: Mkorokin@mail.ru

Покровский Михаил Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фармакологии и фармацевтических дисциплин ИПМО ФГАУ ВПО НИУ БелГУ. Тел.: 8(4722) 30-13-73

Введение

К настоящему времени установлен целый ряд факторов различной природы [1, 2], способствующих развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – дислипидемия, артериальная гипертензия, избыточная масса тела, курение, гиподинамия, сахарный диабет. Кроме того, отдельно можно выделить группу так называемых новых факторов риска, к которым прежде всего относят увеличение уровня гомоцистеина (ГЦ) в крови [3, 4]. Свыше 80 клинических и эпидемиологических исследований подтвердили, что гипергомоцистеинемия является одним из значимых самостоятельных факторов риска раннего развития и быстрого прогрессирования атеросклероза [1, 4–6] и тромбоза коронарных, церебральных и периферических артерий и может быть прогностическим маркером летального исхода [7]. Полученные достоверные доказательства послужили основанием для создания гомоцистеиновой теории патогенеза развития атеросклероза [8, 9]. Первое сообщение о роли ГЦ в качестве возможного фактора риска ССЗ датируется 1964 г. S.Mudd, T.Gerritsen, H.Waismann и соавт. продемонстрировали, что повышенная концентрация ГЦ в

крови и, соответственно, в моче, приводя к гомоцистеинурии, является следствием недостаточности фермента цистатионин-бета-синтетазы [10]. В связи с изложенным целью настоящего исследования явилось изучение эндотелио- и кардиопротективных эффектов витамина B₆ и фолиевой кислоты при моделировании метионининдуцированной гипергомоцистеинемии.

Материалы и методы

Опыты проводились на белых крысах-самцах линии Wistar массой 200–250 г. Для моделирования гипергомоцистеинемии аминокислоту метионин (ОАО «Синтез») вводили внутрижелудочно в дозе 3 г/кг/сут в течение 7 дней. Раствор для внутрижелудочного введения метионина готовили ex tempore с помощью полисорбата ТВИН-80 и 1% крахмального раствора. В качестве контроля использовали данные, полученные при внутрижелудочном введении эквивалентного количества полисорбата 10% раствора ТВИН-80. Фолиевую кислоту (Валента Фармацевтика, ОАО) вводили внутрижелудочно в дозе 0,2 мг/кг/сут в течение 7 дней. Витамин B₆ (Верофарм) вводили внутривенно в дозе 2 мг/кг/сут в течение 7 дней.

Таблица 1. Влияние витамина В₆ и фолиевой кислоты на функциональные и биохимические показатели крыс при моделировании эндотелиальной дисфункции введением L-нитро-аргинин-метилового эфира (L-NAME) в дозе 25 мг/кг внутрибрюшинно (M±m, n=10)

Группы животных	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	КЭД, усл. ед.
Контроль 10% ТВИН-80	129,2±4,3	82,4±5,9	0,9±0,2
Метионин 3 г/кг	118,9±10,1	76,6±7,2	3,3±0,3*
Метионин + фолиевая кислота + витамин В ₆	121,4±5,6	82,6±6,1*	1,7±0,1**

Примечание. Здесь и далее в табл. 2, 3: * $p < 0,05$ в сравнении с контролем; ** $p < 0,05$ в сравнении с группой «Метионин».

Таблица 2. Влияние витамина В₆ и фолиевой кислоты на концентрацию ГЦ в сыворотке крови экспериментальных животных (M±m, n=10)

Группы животных	Контроль	Метионин	Метионин + фолиевая кислота + витамин В ₆
Концентрация ГЦ, мкмоль/л	8,6±1,4	53,5±8,1*	24,3±4,6**

Таблица 3. Влияние витамина В₆ и фолиевой кислоты на показатели сократимости левого желудочка сердца крыс при проведении нагрузочных проб (M±m, n=10)

Группа животных	Адренореактивность, ЛЖД, мм рт. ст.	Пережатие аорты, %
Контроль	189,7±9,1	85,4±3,1
Метионин	238,1±3,4*	69,8±3,4*
Метионин + фолиевая кислота + витамин В ₆	217,9±4,8**	72,4±4,1*

Животные были разделены на группы (n=10):

1. Ежедневное, 1 раз в сутки в течение 7 дней, внутрижелудочное введение 10% раствора ТВИН-80 в дозе 1 мл/кг (контроль, n=10 животных).
2. Ежедневное, 1 раз в сутки в течение 7 дней, внутрижелудочное введение метионина в дозе 3 г/кг (n=10 животных).
3. С введением на фоне метионина фолиевой кислоты (0,2 мг/кг внутривенно) и витамина В₆ (2 мг/кг внутрибрюшинно) однократно в сутки в течение 7 дней.

На 8-й день от начала эксперимента под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг) вводили катетер в левую сонную артерию для регистрации показателей артериального давления (АД), болюсное введение фармакологических агентов осуществляли в бедренную вену. Показатели гемодинамики – систолическое АД (САД), диастолическое АД (ДАД) и частоту сердечных сокращений – измеряют непрерывно посредством датчика и компьютерной программы Вюрас. Помимо измерения АД проводили ряд функциональных проб в представленной последовательности: 1. Проба на эндотелийзависимое расслабление сосудов (внутрибрюшинное введение раствора ацетилхолина (АХ) в дозе 40 мкг/кг из расчета 0,1 мл на 100 г). 2. Проба на эндотелийнезависимое расслабление сосудов (внутрибрюшинное введение раствора нитропруссид натрия (НП) в дозе 30 мкг/кг из расчета 0,1 мл на 100 г) [11–13].

Степень эндотелиальной дисфункции у экспериментальных животных, а также степень ее коррекции исследуемыми препаратами оценивали по расчетному коэффициенту эндотелиальной дисфункции (КЭД). Данный коэффициент рассчитывался по формуле: $KЭД = SAД_{НП} / SAД_{АХ}$, где $SAД_{НП}$ – площадь треугольника над кривой восстановления АД, причем точками меньшего катета являются точка максимального падения АД и точка выхода уровня АД на плато при проведении функциональной пробы с введением нитропруссид натрия, $SAД_{АХ}$ – площадь треугольника над кривой восстановления АД при проведении пробы с АХ, причем за меньший из катетов принимают разность между точкой окончания брадикардического кардиального компонента и точкой восстановления АД [11–13].

Степень развития гипергомоцистеинемии и ее коррекции исследуемыми препаратами оценивали

по содержанию ГЦ в сыворотке крови экспериментальных животных. Концентрацию ГЦ определяли методом иммунотурбодиметрии с помощью набора фирмы Pliva-Lachema Diagnostika s.r.o. Для оценки функциональных возможностей миокарда у животных, находящихся на управляемом дыхании, катетеризировали полость левого желудочка и проводили нагрузочные пробы в представленной последовательности: 1. Проба на адренореактивность (внутрибрюшинное одномоментное введение раствора адреналина гидрохлорида 1×10^{-5} моль/л из расчета 0,1 мл на 100 г) [11–13]. В ходе данной пробы проводилась оценка максимального подъема левожелудочкового давления (ЛЖД) в ответ на введение адреналина. 2. Нагрузка сопротивлением – пережатие восходящей аорты на 30-й секунде [11–13]. После проведения данной пробы рассчитывался показатель истощения миокардиального резерва (в %), равный отношению прироста ЛЖД на 5-й секунде пережатия аорты к приросту ЛЖД на 25-й секунде пережатия аорты. Достоверность изменений абсолютных параметров определяли разностным методом вариационной статистики с нахождением средних значений сдвигов (M), средней арифметической ($\pm m$) и вероятности возможной ошибки (p) по таблицам Стьюдента. Различия оценивали как достоверные при $p < 0,05$. Статистические расчеты проводились с использованием программы Microsoft Excel 7.0.

Результаты исследования

Согласно дизайну исследования, гипергомоцистеининдуцированную эндотелиальную дисфункцию моделировали ежедневным в течение 7 сут внутрижелудочным введением метионина в дозе 3 г/кг. Внутрижелудочное введение метионина в указанной дозе привело к достоверному увеличению КЭД до $3,3 \pm 0,3$, тогда как КЭД в контрольной группе животных составил $0,9 \pm 0,2$. Значения САД и ДАД оставались в пределах физиологической нормы во всех сериях экспериментов. Одновременное введение метионина, витамина В₆ и фолиевой кислоты привело к достоверному снижению КЭД до $1,7 \pm 0,1$ (табл. 1).

Результаты исследования концентрации ГЦ в сыворотке крови экспериментальных животных представлены в табл. 2. При внутрижелудочном введении метионина обнаружено достоверное повышение

концентрации ГЦ, а сочетанное введение витамина В₆ и фолиевой кислоты позволило достоверно уменьшить этот показатель и приблизить его значение к таковому в контрольной группе животных.

При проведении пробы на адренореактивность в группе животных, которым осуществляли внутрижелудочное введение витамина В₆ и фолиевой кислоты на фоне введения метионина обнаружено снижение абсолютных цифр ЛЖД, что свидетельствует о предотвращении гипергомоцистеининдуцированного повышения адренореактивности (табл. 3). При проведении пробы на нагрузку сопротивлением витамин В₆ и фолиевая кислота не предотвращали падение сократимости с 5 на 25-ю секунду пережатия аорты. Так, показатель истощения миокардиального резерва на 25-й секунде проведения пробы в контрольной группе животных составил 85,4±3,1%. В группе животных, которым вводили метионин, – 69,8±3,4%. Результаты в группе животных, получавших витамин В₆ и фолиевую кислоту, оказались равны 72,4±4,1%.

Обсуждение

Исследования возможной роли ГЦ в развитии ССЗ начались после того, как К. McCully продемонстрировал в 1969 г. предрасположенность к атеротромбозу пациентов с тяжелой гипергомоцистеинемией (ГЦ > 100 мкмоль/л) [1]. Механизм развития атеросклеротического поражения сосудов при гипергомоцистеинемии остается до конца не ясным. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что продукты аутоокисления ГЦ, протекающего с образованием активных форм кислорода, индуцируют формирование атеросклеротической бляшки путем повреждения эндотелия, нарушения целостности сосудистой стенки и стимуляции пролиферации гладкомышечных клеток меди [6–8]. ГЦ также нарушает нормальную продукцию NO эндотелиальными клетками, понижает биодоступность NO, так как уменьшается синтез последнего. Усиление перекисного окисления липидов с участием ГЦ приводит как к уменьшению продукции NO ферментом NO-синтазой, так и прямой деградации NO [6].

В литературе имеются сведения о том, что применение витамина В₆ и фолиевой кислоты позволяет эффективно снижать уровень ГЦ [7]. В проведенном нами исследовании применение терапевтических доз витамина В₆ и фолиевой кислоты позволило нормализовать соотношение эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации с достоверным уменьшением показателя КЭД. При проведении нагрузочных проб в эксперименте на открытом сердце внутрижелудочное введение витамина В₆ и фолиевой кислоты на фоне введения метионина позволило снизить адренореактивность, однако не привело к предотвращению истощения миокардиального резерва. Положительная динамика функциональных показателей сопровождалась достоверным снижением концентрации ГЦ.

Указанные факты подтверждают важную роль витамина В₆ и фолиевой кислоты в реализации протективного эффекта при гипергомоцистеинемии, однако

ставят вопрос о возможности сочетанного их использования с традиционными препаратами, используемыми для лечения сердечно-сосудистой патологии (ингибиторы АПФ, блокаторы АТ₁-рецепторов и т.д.).

Выводы

1. Сочетанное применение витамина В₆ в дозе 2 мг/кг и фолиевой кислоты в дозе 0,2 мг/кг оказывает эндотелиопротективное действие на модели метионининдуцированной гипергомоцистеинемии.
2. Комбинированное использование витамина В₆ в дозе 2 мг/кг и фолиевой кислоты в дозе 0,2 мг/кг на фоне моделирования метионининдуцированной гипергомоцистеинемии уменьшает максимальное значение давления в полости левого желудочка сердца при проведении пробы на адренореактивность и не влияет на показатель истощения миокардиального резерва при проведении пробы на нагрузку сопротивлением.

Литература

1. Кули Д.А. Сердечно-сосудистые заболевания; устранение факторов риска и другие профилактические мероприятия. *Международ. мед. журн.* 1999; 1: 15–9.
2. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология: от гипотез к практике. *Кардиология.* 1999; (2): 4–10.
3. Окорочков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. Т. 6. *Диагностика болезней сердца и сосудов.* М.: Мед. лит., 2003.
4. Сидоренко Г.И., Мойсеев А.Г., Колядко М.Г. и др. Гомоцистеин – важный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиология.* 2001; (1): 6–11.
5. Лысенко М.Э. Коррекция гипергомоцистеинемии у больных ИБС. *Укр. терапевт. журн.* 2004; (1): 69–73.
6. Мухин Н.А., Моисеев С.В., Фомин В.В. Гипергомоцистеинемия как фактор риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Клиническая медицина.* 2001; 6: 7–13.
7. de Jong SC, Stehouwer CD, van den BM et al. Normohomocysteinaemia and vitamin-treated hyperhomocysteinaemia are associated with similar risks of cardiovascular events in patients with premature peripheral arterial occlusive disease. *A prospective cohort study. J Intern Med* 1999; 246: 87–96.
8. Баркаган З.С., Костюченко Г.И., Котовицкова Е.Ф. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2002; 1: 65–71.
9. Шмелева В.М. Гипергомоцистеинемия и тромбоз. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2000; 4: 26–9.
10. Arnadottir M, Hultberg. Homocysteine in renal disease, in *Homocysteine in health and disease.* Cambridge University Press, Cambridge, UK-2001; p 321–30.
11. Корокин М.В., Полонская К.В., Покровский М.В. и др. Возможности моделирования гипергомоцистеининдуцированной эндотелиальной дисфункции. *Кубанский науч. мед. вестн.* 2009; 5: 43–8.
12. Покровский М.В., Кочкаров В.И., Покровская Т.Г. и др. Методические подходы для количественной оценки развития эндотелиальной дисфункции при L-NAME-индуцированной модели дефицита оксида азота в эксперименте. *Кубанский науч. мед. вестн.* 2006; 10: 72–7.
13. Покровский М.В., Покровская Т.Г., Кочкаров В.И. Патент. 2301015, Российская Федерация, МПК7 А61В 5/02. – № 2005113243/14, заявл. 10.1.2006; опубл. 20.06.07, Бюл. № 17.

Клиническая Программа Оценки эффективности симвастатина у пациентов с ишемической болезнью сердца и/или сахарным диабетом типа 2 (ПОРА) (Часть I)

М.Г.Бубнова¹, Д.М.Аронов¹, И.В.Фомин² (От имени участников программы)

¹ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ, Москва;

²Нижегородская государственная медицинская академия

Резюме. Цель – провести анализ реальной практики лечения гиполипидемическими препаратами больных ишемической болезнью сердца и/или сахарным диабетом типа 2 в Российской Федерации, а также оценить эффективность и переносимость годичной терапии симвастатином форте (препарат Зокор Форте®, компания «MSD») в дозе 40 мг/сут в амбулаторной практике врача.

Материал и методы. Клиническая программа ПОРА проводилась в 2008 г. В программе принимали участие кардиологи и эндокринологи (n=87) амбулаторно-поликлинического звена из разных регионов России, и в нее были включены 615 пациентов в возрасте от 35 до 70 лет (средний возраст 56,7±0,3 года). Все пациенты в дополнение к стандартной терапии получали симвастатин форте в суточной дозе 40 мг, но у 68 пациентов доза была увеличена до 80 мг, и 26 пациентам к статину добавлялся ингибитор абсорбции холестерина (ХС) в кишечнике – эзетимиб. В ходе программы было выполнено 6 визитов, общая продолжительность лечения составила 52 нед. В период наблюдения с пациентами было проведено 3 беседы, целью которых являлось повышение приверженности терапии статинами и изменение образа жизни.

Результаты. Анализ историй болезни пациентов в программе ПОРА показал кратковременность (курсами или эпизодически) приема статинов в практическом здравоохранении: только 38% пациентов принимали статины регулярно, как и назначения неадекватных доз статинов. Среди основных причин низкой приверженности терапии статинами были названы боязнь развития побочных эффектов (ПЭ), стоимость препарата, отсутствие клинических симптомов повышения ХС крови. 52-недельная терапия симвастатином форте в реальной практике показала его высокую эффективность в снижении уровней атерогенных липидов и липопротеидов крови: общего ХС на 32,4% ($p<0,0001$), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на 47,5% ($p<0,0001$), триглицеридов на 23% ($p<0,0001$) на фоне увеличения антиатерогенного ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) на 16,2% ($p<0,0001$), что привело к благоприятному уменьшению относительного коэффициента атерогенности сыворотки крови (отношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП на 55,6%, $p<0,0001$). Переносимость терапии симвастатином форте была хорошей: средние значения печеночных ферментов и активность креатининфосфокиназы оставались в пределах нормы. Только у 2 (0,33%) пациентов было отмечено повышение верхней границы нормы печеночных ферментов более чем в 3 раза, что повлекло отмену препарата. В целом ПЭ, связанные с приемом симвастатина форте, встречались у очень малого количества пациентов (1,96%). В программе ПОРА было обнаружено достоверное снижение (на 12,1%, $p<0,0001$) концентрации глюкозы в крови через 1 год терапии симвастатином.

Заключение. Российская клиническая программа ПОРА показала хорошую гиполипидемическую эффективность, переносимость и высокий профиль безопасности симвастатина форте (в дозе 40 мг/сут) у пациентов очень высокого и высокого сердечно-сосудистого риска в условиях обычной врачебной практики.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гиперлипидемия, симвастатин форте.

Clinical program for evaluation of the efficacy of simvastatin in patients with coronary heart disease and/or type 2 diabetes mellitus (PORA) (Part 1)

M.G.Bubnova¹, D.M.Aronov¹, I.V.Fomin² (On behalf of the program participants)

¹State Research Center of Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow;

²Nizhny State Medical Academy

Summary. Objective: to analyze the real practice of treatment with hypolipidemic drugs in patients with coronary heart disease and/or type 2 diabetes mellitus in the Russian Federation and to evaluate the efficiency and tolerability of annual therapy with simvastatin forte (Zocor ForteR, MSD) in a dose of 40 mg/day in a physician's outpatient practice.

Subjects and methods. The PORA clinical program was implemented in 2008, by comprising outpatient cardiologists and endocrinologists (n=87) from different regions of Russia and 615 patients aged 35 to 70 years (mean age 56,7±0,3 years). In addition to conventional therapy, all the patients received simvastatin forte in a daily dose of 40 mg; but the dose was increased up to 80 mg in 68 patients and the statin was added by the intestinal cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in 26 patients. During the program, 6 visits were made and the total treatment duration was 52 weeks. During the follow-up, there were 3 patient interviews aimed at enhancing the adherence to statin therapy and at modifying the lifestyle.

Results. Analysis of the case histories of the patients in the PORA program showed their short-term intake (as courses or episodically) of statins in practical health service: only 38% of the patients took statins regularly, as the use of inadequate statin doses. The basic reasons for low adherence to statin therapy included fear of side effects (SE), the cost of a drug, and the absence of clinical symptoms of blood cholesterol increases. Fifty-two-week therapy with simvastatin forte in real practice showed its high efficacy in decreasing the levels of blood atherogenic lipids and lipoproteins: total cholesterol by 32,4% ($p<0,0001$), low-density lipoprotein (LDL) cholesterol by 47,5% ($p<0,0001$), triglycerides by 23% ($p<0,0001$) with a 16,2% increase in antiatherogenic high-density lipoprotein (HDL) cholesterol ($p<0,0001$), which caused a favorable reduction in the relative serum atherogenicity coefficient (LDL-C/HDL-C ratio by 55,6%; $p<0,0001$). The tolerance of simvastatin forte therapy was good: the mean liver enzyme values and

creatinine phosphokinase activity remained within the normal range. Only 2 (0,33%) patients showed an increase in the upper normal range of liver enzymes by more than 3 times, which required that the drug be discontinued. By and large, SE associated with the use of simvastatin forte occurred in very few (1,96%) patients. The PORA program demonstrated a significant ($p < 0,0001$) fall in blood glucose concentration after one-year simvastatin therapy.

Conclusion. The PORA Russian clinical program showed the good hypolipidemic efficacy, tolerability, and high safety profile of simvastatin forte (40 mg/day) in the patients at very high and high cardiovascular risk in routine medical practice.

Key words: coronary heart disease, hyperlipidemia, simvastatin forte.

Сведения об авторах

Бубнова Марина Геннадьевна – д-р мед. наук, проф., руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лабораторией профилактики атеросклероза и тромбоза ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ, Москва. E-mail: mbubnova@gnicPM.ru

Аронов Давид Меерович – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. кардиологической реабилитации отдела реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии, ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ, Москва.

Фомин Игорь Владимирович – д-р. мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней Нижегородской государственной медицинской академии

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – одна из ведущих причин преждевременной смертности населения России [1]. В качестве основного фактора, провоцирующего раннее развитие ИБС и ее грозных осложнений (инфаркта миокарда – ИМ, нестабильной стенокардии, внезапной смерти), рассматривается повышенный уровень холестерина (ХС) крови. Появление препаратов (статинов), ингибирующих активность ключевого фермента в биосинтезе ХС 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А (ГМГ-КоА)-редуктазы, дало надежду на изменение ситуации в сторону снижения распространенности и смертности от ИБС. Результаты крупных рандомизированных клинических исследований демонстрируют, что терапия статинами в течение 3–6 лет уменьшает риск развития сердечно-сосудистых (СС) осложнений на 20–40% без увеличения или даже со снижением риска общей смертности [2, 3].

Статины сегодня – это средство первого выбора при гиперхолестеринемии (ГХС) и комбинированной гиперлипидемии (ГЛП) разной степени выраженности у широкого круга пациентов. Одним из наиболее изученных статинов является симвастатин. Доказательства его клинической эффективности представлены у широкого спектра больных ИБС и лиц с разным уровнем СС риска. Симвастатин был первым гиполипидемическим препаратом, продемонстрировавшим в исследовании 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study, $n=4444$) в дозах 20–40 мг/сут снижение смертности от всех причин (на 30%, $p=0,0003$ vs плацебо) и смертности, связанной с СС заболеваниями (на 35%, $p < 0,0001$), у больных ИБС и исходно высоким уровнем общего ХС (5,5–8,0 ммоль/л) [4]. Впервые в исследовании 4S было показано, что статин (симвастатин) способен оказывать симптоматический эффект, т.е. снижать появление некоронарных ишемических событий (переменная хромоты на 38%, $p=0,01$) и стенокардии (на 26%, $p=0,0001$), но при длительном применении.

После другого крупномасштабного исследования HPS (Heart Protection Study, $n=20\,536$) с применением симвастатина в дозе 40 мг впервые был сделан вывод о целесообразности назначения статина всем больным ИБС и ее эквивалентами независимо от уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [5]. Именно на основании исследований с симвастатином высказано положение о необходимости назначения статинов больным с высоким СС риском – ИБС и эквивалентами ИБС – даже при нормальном исходном уровне ХС ЛПНП в сыворотке крови.

Впервые удалось доказать, что представитель статинов симвастатин может снижать риск основных коронарных событий при сопутствующих заболеваниях: сахарном диабете (СД) – от 27% ($p < 0,0001$) в исследовании HPS до 55% ($p=0,002$) в исследовании 4S; артериальной гипертензии (АГ) – на 22% ($p < 0,05$) и при ожирении – на 17% ($p < 0,05$) в исследовании HPS [4, 5]. После проведенных исследований с симвастатином заговорили о возможности класса статинов снижать риск развития мозгового инсульта: при ИБС с высоким уровнем ХС – на 28% ($p=0,003$, исследование 4S), при ИБС и ее эквивалентах с любыми значениями ХС – на 27% ($p < 0,00001$, исследование HPS).

Результаты исследований MAAS (Multicentre Anti-Atheroma Study) и SCAT (The Simvastatin/Enalapril Coronary Atherosclerosis Trial) выявили взаимосвязь антиатерогенного эффекта симвастатина с замедлением прогрессирования коронарного атеросклероза и возможностью его регресса, по данным коронароангиографии (КАГ) [6, 7].

Наибольшую доказательную базу в отношении эффективности и безопасности применения имеет доза симвастатина 40 мг/сут, но явно эффективна и доза 20 мг/сут. Симвастатин – это тот препарат, с которого может быть начата длительная терапия в тех случаях, когда она показана: прежде всего при умеренном повышении уровня ХС ЛПНП и тенденции к снижению антиатерогенного ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Доказано, что симвастатин может быть эффективным компонентом комбинированной гиполипидемической терапии, привлекательной с точки зрения быстрого достижения целевого уровня ХС ЛПНП без применения высоких доз статинов, особенно у пациентов с высоким риском развития мышечных симптомов.

Необходимость учета довольно строгих критериев отбора людей во все исследования со статинами указывает на целесообразность проведения исследовательских программ в условиях реальной клинической практики. Это дает возможность дополнительно оценить воздействие статинов на липидные факторы, вовлеченные в атерогенез, а также изучить их безопасность и переносимость. Кроме того, клинические программы позволяют выявить барьеры на пути применения статинов в реальной практике и изучить частоту их назначения, оценить эффективность лечения и длительность их приема. Адекватность контроля уровня ХС ЛПНП в крови (т.е. достижение его целевых значений) напрямую связана с уменьшением количества госпитализаций (в 4S на

26%, $p < 0,0001$) и сокращением общего числа койко-дней (в 4S на 34%, $p < 0,0004$). Это позволяет экономно использовать госпитальные ресурсы.

Выполнение клинической Программы ПОРА (Оценка эффективности симвастатина у пациентов с ишемической болезнью сердца и/или сахарным диабетом типа 2) преследовало две цели:

- провести анализ реальной практики лечения гиполипидемическими препаратами больных ИБС и/или СД типа 2 в Российской Федерации (РФ);
- оценить эффективность и переносимость годичной терапии симвастатином (препарат Зокор® форте, компания «MSD») в дозе 40 мг/сут в лечении больных ИБС и/или СД типа 2, а также возможность достижения целевых уровней липидов крови в амбулаторной практике врача.

Материал и методы

Клиническая программа ПОРА проводилась в 2008 г. В программе принимали участие кардиологи и эндокринологи ($n=87$) амбулаторно-поликлинического звена из разных регионов России. В программу ПОРА были включены 615 пациентов в возрасте от 35 до 70 лет (средний возраст $56,7 \pm 0,3$ года).

Критерии включения в клиническую программу ПОРА:

- 1) наличие документированной ИБС (положительные нагрузочные тесты, перенесенный ИМ, проведение КАГ, оперативные вмешательства на коронарных артериях);
- 2) стабильное течение ИБС;
- 3) перенесенный ИМ более чем за 3 мес до включения в программу, а инвазивные и реконструктивные вмешательства на коронарных артериях более чем за 6 мес до включения в программу и/или:
- 4) СД типа 2 в стадии компенсации или субкомпенсации.

Критерии исключения из клинической программы ПОРА:

- 1) уровень общего ХС в сыворотке крови выше 10 ммоль/л;
- 2) уровень триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови выше 4,5 ммоль/л;
- 3) вторичная дислипидемия (за исключением СД типа 2);
- 4) заболевания печени в активной стадии или стойкое повышение активности трансаминаз – аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинамино-трансферазы (АЛТ) в сыворотке крови неясной этиологии более чем в 3 раза верхней границы нормы (ВГН);
- 5) тяжелая почечная недостаточность по клиническим показателям;
- 6) острые состояния (инфекция, обострение хронических заболеваний, травма, хирургические вмешательства) за последние 2 мес от начала исследования;
- 7) злоупотребление алкоголем;
- 8) гиперчувствительность при применении статинов в анамнезе;
- 9) беременность и лактация.

До включения в исследования были проанализированы амбулаторные карты пациентов с целью их соответствия критериям включения/исключения и оценки проводимой терапии, в первую очередь гиполипидемической.

Больным, страдающим ИБС и/или СД типа 2, не получавшим или получающим гиполипидемическую терапию в соответствии с Рекомендациями ВНОК (2007 г.) и не достигшим целевого ($< 2,5$ ммоль/л)

уровня ХС ЛПНП, был назначен симвастатин (препарат Зокор® форте, компания «MSD») в дозе 40 мг/сут. Назначение лекарственной терапии в клинической программе ПОРА осуществлялось строго в соответствии с одобренной инструкцией по медицинскому применению препарата Зокор® форте, по зарегистрированным показаниям к его применению и в соответствии с принятой клинической практикой.

В период выполнения клинической программы ПОРА пациенты получали также стандартную терапию, обычно назначаемую при ИБС и/или СД типа 2 в соответствии с существующей практикой здравоохранения России, с клиническим суждением врача и рекомендациями ВНОК. Причиной преждевременного прекращения клинической программы было возникновение нежелательных явлений (НЯ), которые вынуждали врача к отмене препарата и/или к отказу пациента от участия в ней.

В ходе посещения врача с пациентом проводилось три беседы:

- 1 – о факторах риска (ФР) развития ИБС и СД типа 2;
- 2 – об изменении образа жизни и питания как средствах лечения ИБС и СД типа 2;
- 3 – о необходимости длительного приема гиполипидемических препаратов и в первую очередь – статинов.

Цель бесед – повысить приверженность пациентов лечению, в том числе статинами. Пациентам был предоставлен наглядный материал по изменению образа жизни.

Протокол клинической программы: исходно (визит 1) симвастатин (препарат Зокор® форте, компания «MSD») назначался в дозе 40 мг/сут; через 6 (визит 2) и 12 нед (визит 3) оценивались его эффективность (по липидам крови) и переносимость (по клиническим и биохимическим параметрам). При отсутствии терапевтического эффекта (достижения целевого уровня ХС ЛПНП $< 2,5$ ммоль/л согласно Европейским рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), 2007 г. [8]) предусматривалось увеличение дозы до 80 мг (40 мг 2 раза в сутки) или добавление другого гиполипидемического препарата – эзетимиба (препарат Эзетрол®, компании «MSD-Schering Plough») в дозе 10 мг/сут.

Последующие визиты больного с целью оценки эффективности и переносимости лечения состоялись через 18 (визит 4), 26 (визит 5) и 52 нед. Общая продолжительность клинической программы ПОРА составила 52 нед (6 визитов), из которых на активную часть наблюдения за пациентом были отведены первые 26 нед (т.е. с 1 по 5-й визит). Период с 5 по 6-й визит (26 нед) был периодом самостоятельного приема пациентом рекомендуемых врачом препаратов. Если врач считал необходимым, он мог в любой момент наблюдения за больным попросить его дополнительно посетить поликлинику.

Зокор® форте 40 мг выдавали пациенту бесплатно на визитах 1, 3 и 4, но на 2 и 5-м визитах пациентам предлагали самостоятельно приобретать препарат. Пациентов предупреждали о необходимости принести на визиты оставшиеся таблетки и пустые блистеры для оценки приверженности лечению (т.е. комплаенса).

В клинической программе не предполагалось проведение дополнительных диагностических процедур, кроме тех, которые обычно используются в реальной клинической практике. План обследования каждого пациента включал: сбор анамнеза, измерение антропометрических данных – роста, веса с вы-

Показатели, % пациентов	n=615
Мужчины/женщины	52,5/40,7
Образование:	
высшее	63,6
среднее	33,6
начальное	2,8
Семейное положение:	
состояли в браке	81,5
одинокие	18,5
ИБС	94,8
ИМ в анамнезе	45,5
СД типа 2	35,1
АГ	66,7
Курение	23,3
ГЛП	99,4

числением индекса массы тела (ИМТ в кг/м²), офисных уровней артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС). Натощак у пациентов из локтевой вены бралась кровь, которая центрифугировалась для получения сыворотки. Исследовался липидный спектр крови с определением (в ммоль/л) общего ХС, ТГ, ХС ЛПВП и вычислением ХС ЛПНП по формуле Friedwald WT. В исследовании контролировались трансаминазы печени – АЛТ и АСТ (в ед/л), а также креатинфосфокиназа – КФК (в ед/л) и концентрация глюкозы (ммоль/л).

Предусматривалась также оценка эффективности и переносимости лечения со стороны врача и пациента по четырем градациям – от «отлично» до «плохо». В программе ПОРА оценивались эффективность (по динамике основных показателей липидного спектра крови и достижению целевого уровня ХС ЛПНП) и безопасность (регистрация всех НЯ) терапии препаратом Зокор® форте.

Статистика. При статистической обработке результатов использовалась компьютерная программа SAS (версия 6.12). Применялись как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений и ранговых статистик и т.д.), так и известные критерии значимости (χ^2 , t-критерий Стьюдента, F-критерий Фишера). Непрерывные величины представлены в виде $M \pm SD$. Использовались методы аналитической статистики: дисперсионно-ковариационный анализ в версии процедуры SAS PROC GLM (обобщенный линейный анализ). Статистический анализ был выполнен кандидатом физико-математических наук А.Д.Деевым (ФГБУ ГНИЦ ПМ).

Результаты и обсуждение

Характеристика пациентов, включенных в программу ПОРА. Как видно из табл. 1, в исследование было включено достаточное количество женщин (40,7%). Основную подгруппу составили паци-

енты в возрасте от 40 до 50 лет – 48%, до 40 лет было 17% пациентов, от 50 до 60 лет – 33%. У подавляющего большинства пациентов имелась ИБС. Практически каждый третий пациент страдал СД типа 2. К началу программы ПОРА 45,5% пациентов перенесли ИМ и имели несколько ФР, что позволило отнести почти каждого второго пациента к группе очень высокого СС риска.

Практически все (94,2%) пациенты получали СС препараты, из них ацетилсалициловую кислоту – 85,4%, антигипертензивные препараты – 85,9%, сахароснижающие препараты (из числа страдающих СД) – 88%.

Гиполипидемическая терапия. Гиполипидемические средства когда-либо за период заболевания принимали 81% пациентов, но на момент включения в клиническую программу ПОРА – 54% пациентов. К сожалению, 20% пациентов с очень высоким риском СС осложнений для снижения и контроля уровня ХС в крови использовали биологически активные добавки, даже при отсутствии доказательной базы их эффективности.

Анализ историй болезни пациентов в клинической программе ПОРА показал кратковременность (курсами или эпизодически) приема статинов в практическом здравоохранении – только 38% пациентов принимали статины регулярно. Таким образом, реально 62% пациентов не проводилось полноценной и жизнеобеспечивающей терапии статинами, которую, согласно современным рекомендациям, обязан принимать каждый (при отсутствии противопоказаний) из пациентов ИБС независимо от исходного уровня ХС ЛПНП в сыворотке крови.

Наихудшая ситуация складывается и с подбором доз статинов. В табл. 2 представлены средние дозы назначаемых статинов и процент пациентов, принимавших в реальной практике их условно «максимальные» дозы. Сегодня очевидно, что причиной недостижения целевого значения общего ХС и ХС ЛПНП большинством пациентов является не только отсутствие постоянного приема статинов, но и назначение «неработающих» доз статинов.

Оказалось, что средний уровень ХС ЛПНП в сыворотке крови составлял:

- у пациентов, никогда не принимавших статин, – 4,5 ммоль/л;
- у пациентов, принимавших статин нерегулярно (курсами или эпизодически), – 3,8 ммоль/л;
- у пациентов, регулярно принимавших статин, – 3,6 ммоль/л (это превышает рекомендуемую цель ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л в 2 раза!) [9].

Как видно, разница между средними значениями ХС ЛПНП пациентов, находившихся на терапии статинами и не получавших ее, равнялась 0,9 ммоль/л. Что дает такое «неэффективное» использование статинов в клинической практике? Возможность снизить величину СС риска у пациента только до 19% при условии непрерывного приема препарата в течение 2 лет, в то же время при адекватном снижении концентрации ХС ЛПНП (до 1,8 ммоль/л) можно ожидать снижение СС риска за этот период времени

Статин	Средние дозы, мг	Максимальные дозы статинов, назначаемые врачами в практике, мг	Пациенты, получавшие максимальные дозы статинов, %
Ловастатин	17	20	50
Симвастатин	17	40	3
Аторвастатин	13	20	28
Розувастатин	9	10	17

Таблица 3. Причины низкой приверженности больных ИБС/СД типа 2 терапии статинами в реальной клинической практике (программа ПОРА). Мнение пациентов и врачей

Причины низкой приверженности пациентов терапии статинами	% пациентов	% врачей
Больной думает, что постоянный прием лекарств вреден, боится побочных эффектов	32,8	76
Высокая стоимость препарата	32,8	81
Отсутствие симптомов повышения ХС	30,4	–
Слишком много таблеток	25,5	0
Отмена препарата после достижения целевого уровня ХС	23,9	–
Пациент забывает принимать таблетки	21,9	53
Не знают, что необходим постоянный прием лекарств	16,6	0
Неэффективность ХС-снижающей терапии	9,3	0

Таблица 4. Влияние терапии препаратом Зокор® форте на уровни липидов и липопротеидов сыворотки крови в программе ПОРА

Показатели, ммоль/л	Визиты		
	Исходно	Через 26 нед	Через 12 мес
Общий ХС	6,30±0,05	4,18±0,03*	4,26±0,05*
ХС ЛПНП	4,21±0,05	2,18±0,03*	2,21±0,05*
ТГ	2,0±0,03	1,41±0,02*	1,54±0,02*
ХС ЛПВП	1,17±0,02	1,36±0,01*	1,36±0,02*

Примечание. Здесь и далее на рис. 1, в табл. 5, 6: * $p < 0,0001$ – к исходному значению.

на 33% (практически более чем в 1,7 раза). Недостижение целевого уровня ХС ЛПНП напрямую связано с отсутствием эффективности проводимых профилактических мероприятий против атеросклероза.

Причины низкой приверженности пациентов терапии статинами в реальной практике. Анкетирование пациентов в клинической программе ПОРА выявило несколько главных причин низкой приверженности пациентов терапии статинами в России (табл. 3). Так, каждый третий пациент на фоне приема статинов опасается развития побочных эффектов, каждого третьего пациента тревожит ценовая составляющая, практически каждый третий «не чувствует» повышения уровня ХС, и поэтому каждый пятый забывает принимать статин. Очень тревожный сигнал – пациенты не понимают, зачем контролировать уровень ХС, если он «не болит», и тем более постоянно принимать статин.

Врачи связывают низкую приверженность терапии статинами в первую очередь с высокой их стоимостью, боязнью развития НЯ на фоне лечения и забывчивостью пациентов (см. табл. 3). При этом ни один из врачей не учитывает полипрагмазию, не акцентирует внимание на важности постоянного приема препарата (пациент может этого и не знать) и тем более не считает проводимую им терапию неэффективной. Кроме того, врачи полагают, что 34,5% пациентов не имеют вообще желание принимать препарат, а 17,2% пациентов выгодно иметь инвалидность.

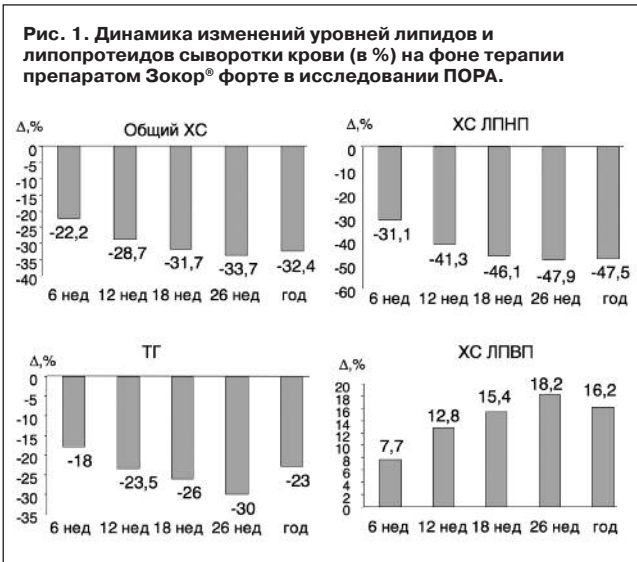
Все это определяет актуальность оптимизации схемы лечения атерогенных ГЛП посредством статина и тестирование профиля их безопасности в реальной клинической практике с целью последующего снижения риска СС осложнений у пациентов, страдающих ИБС и/или СД типа 2.

Гиполипидемическая эффективность препарата Зокор® форте в реальной практике. Исходно в программу ПОРА вошло 615 пациентов, на 5-м визите их было в исследовании 608 (1,1%) человек. К 6-му визиту (т.е. через 26 нед после 5-го визита, когда пациенты лечились самостоятельно и им не измерялся уровень ХС в сыворотке крови) в программе осталось 379 человек, т.е. 38,4% пациентов по разным причинам перестали принимать препарат. В исследовании

ОСКАР, проводимом в 2005–2006 гг., количество пациентов, прекративших прием статина к первому году, составило 77,8%, что в 2 раза больше, чем в программе ПОРА 2008 г. [10]. С одной стороны, это обусловлено наличием положительной динамики в отношении понимания пациентами важности более длительного контроля уровня ХС в крови, но, с другой стороны, проблема невысокой приверженности пациентов терапии статинами по-прежнему остается актуальной в практической кардиологии.

По существу, в программе ПОРА сравнивались две стратегии контроля уровня ХС в крови, в реальной практике способные влиять на приверженность терапии. В первые 26 нед происходило титрование дозы статина до цели на фоне частого измерения содержания ХС в сыворотке крови, тогда как в последующие 26 нед пациентам рекомендовалось принимать ранее подобранную для них гиполипидемическую терапию без частого посещения врача и контроля содержания ХС в крови. Сравнение подобных двух терапевтических стратегий в исследовании L.Wei и соавт. показало явные преимущества первой с титрованием дозы статина до целевого значения под жестким контролем содержания ХС в крови, поскольку именно она была сопряжена с меньшей вероятностью развития СС событий (на 59%, ОР 0,41, 95% ДИ 0,35–0,48), чем стратегия менее жесткого липидного контроля, при которой пациенты чаще забывали принимать статин [11]. В результате к концу исследования L.Wei и соавт. уровень ХС в крови был ниже именно в группе пациентов, где доза статина титровалась под постоянным контролем содержания липидов крови. Результаты программы ПОРА показывают, что частый контакт больного с врачом, напоминание о важности точного соблюдения режима лечения и контроль уровня ХС в крови играют существенную роль в повышении приверженности больного назначенной терапии.

В программе ПОРА средняя доза симвастатина составила: через 6 нед – 40,0 мг, через 12 нед – 40,7±0,2 мг, через 18 нед – 40,8±0,2 мг, через 26 нед – 41,3±0,3 мг и через 52 нед – 42,1±0,5 мг. В процессе всего периода наблюдения симвастатин в дозе 80 мг получали 68 человек, а второй гиполипидемический



препарат – ингибитор абсорбции ХС в кишечнике эзетимиб – 26 пациентов.

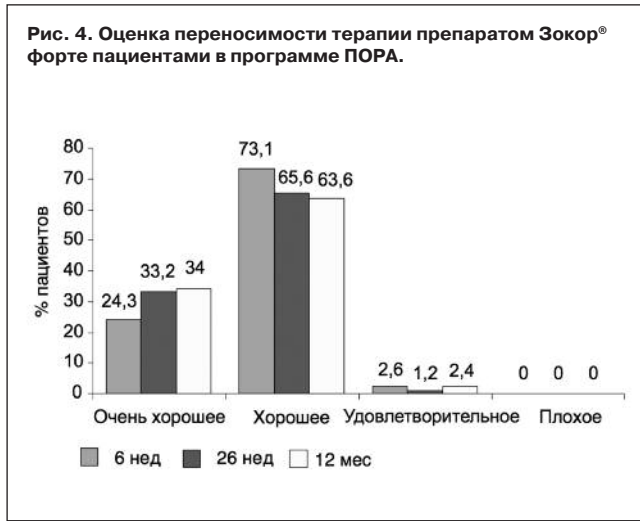
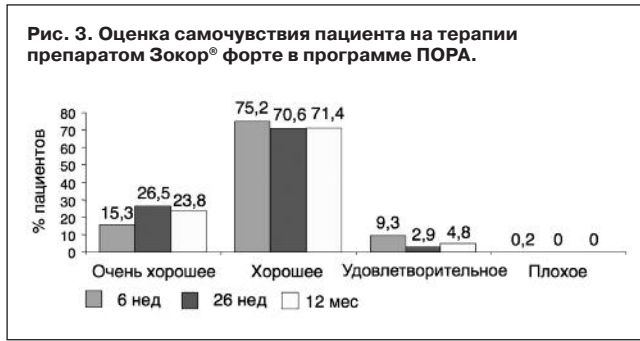
У включенных в исследование пациентов исходно выявлялась выраженная ГХС. Характеристика изучаемых показателей липидного спектра крови исходно и через 52 нед терапии препаратом Зокор® форте представлена в табл. 4.

Заметное снижение уровней общего ХС, ХС ЛПНП и ТГ уже было обнаружено к 6-й неделе приема препарата Зокор® форте 40 мг/сут (рис. 1). Наиболее выраженные позитивные изменения в липидном спектре крови произошли на 5-м визите (26 нед).

В среднем снижение уровня ХС ЛПНП в сыворотке крови у пациентов в программе ПОРА составило $1,97 \pm 0,05$ ммоль/л – почти 2 ммоль/л. Результаты метаанализа рандомизированных клинических исследований с включением более 170 тыс. пациентов, который был выполнен членами объединенной группы исследователей гипохолестеринемической терапии (Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration), показали, что снижение уровня ХС ЛПНП на 1,0 ммоль/л (~40 мг/дл) сопровождается снижением частоты развития СС осложнений и смертности от ССЗ на 22%, риска смерти от всех причин – на 10% и развития инсульта – на 17% [3]. Учитывая эти расчеты, через 1 год терапии препаратом Зокор® форте в программе ПОРА у пациента можно ожидать снижение риска указанных осложнений на 43,3, 19,7 и 33,5% соответственно.

Целевого значения ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л (согласно Европейским рекомендациям по профилактике ССЗ 2007 г.) на терапии препаратом Зокор® форте или его комбинации с эзетимибом (в 4,3% случаев) достигало большинство (76%) пациентов (рис. 2).

В программе ПОРА обращает на себя внимание заметное повышение уровня ХС ЛПВП в сыворотке крови на всем протяжении приема препарата Зокор®



форте с максимальным ростом (на 18,2%) через 26 нед. Свойство симвастатина повышать содержание в крови антиатерогенного ХС ЛПВП – ценная особенность препарата, отмеченная в многочисленных клинических исследованиях. Доказано, что низкий уровень ХС ЛПВП напрямую связан с повышенным риском развития СС осложнений (впервые на это указало Фремингемское исследование) [12]. Каждое увеличение ХС ЛПВП на 0,03 ммоль/л ведет к снижению СС риска на 2–3% [13]. Сегодня активно обсуждается роль ЛПВП в предупреждении прогрессирования атеросклероза, их вазо- и кардиопротективные свойства, антивоспалительные и антитромботические эффекты. В ряде работ было отмечено, что в отличие от оригинального симвастатина (Зокор®) некоторые его генерики либо не способны повышать содержание ХС ЛПВП в сыворотке крови, либо даже снижают его концентрацию, что является неблагоприятным фактором [14, 15].

У пациентов, включенных в программу ПОРА, под влиянием терапии симвастатином произошло благоприятное снижение величины относительных коэффициентов атерогенности – ХС ЛПНП/ХС ЛПВП: на 55,6% ($p < 0,0001$) через 52 нед. Это важный факт, поскольку в исследовании INTERHEART установлено, что рост величины соотношения апоБелка В, содержащегося в ЛПНП, к апоБелку AI, входящему в состав ЛПВП, есть наиболее сильный предиктор развития ИМ относительно других ФР [16].

На всем протяжении годичной терапии препаратом Зокор® форте в программе ПОРА чаще выявлялось «очень хорошее» или «хорошее» самочувствие пациента (через 6 нед у 90,5% и через 52 нед у 95,2% пациентов). Это свидетельствует о высокой эффективности и хорошей переносимости препарата Зокор® форте у подавляющего большинства пациентов, нуждающихся в его назначении (рис. 3).

Таблица 5. Влияние терапии препаратом Зокор® форте на концентрацию глюкозы (в ммоль/л) в плазме крови у пациентов с СД типа 2 и без СД типа 2 в программе ПОРА

Группы пациентов	Визиты		
	Исходно	Через 26 нед	Через 12 мес
Все пациенты	6,43±0,11	5,98±0,12*	5,65±0,12*
Пациенты без СД типа 2, n=399	5,11±0,06	4,97±0,06	4,96±0,07
Пациенты с СД типа 2, n=216	7,48±0,16	6,62±0,11*	6,41±0,22*

Таблица 6. Влияние терапии препаратом Зокор® форте на биохимические параметры в программе ПОРА

Показатели, ед/л	Визиты		
	Исходно	Через 26 нед	Через 12 мес
АСТ	26,78±0,41	30,52±0,53*	31,30±0,73*
АЛТ	29,75±0,63	32,42±0,63*	32,74±0,75*
КФК	92,11±2,24	94,84±2,02	103,23±3,03

Нелипидные эффекты препарата Зокор® форте в реальной практике. У пациентов, включенных в программу ПОРА, средний исходный уровень систолического АД (САД) был 136,2±0,7 мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) – 83,4±0,4 мм рт. ст. Через 1 мес терапии препаратом Зокор® форте наблюдалось достоверное снижение уровней как САД (на 5,2±0,6 мм рт. ст., $p<0,0001$), так и ДАД (на 2,7±0,3 мм рт. ст., $p<0,0001$). К концу 26 нед терапии уровень САД снижался (от исходного) на 9,3±0,6 мм рт. ст. ($p<0,0001$) и ДАД – на 4,9±0,3 мм рт. ст. ($p<0,0001$), а к концу года соответственно на 6,7±0,7 мм рт. ст. ($p<0,0001$) и 3,9±0,4 мм рт. ст. ($p<0,0001$). На гипотензивный эффект статинов обращали внимание и другие авторы [17, 18]. N.Milionis и соавт., анализируя исследования по влиянию статинов на уровни АД в разных группах пациентов, показали возможность снижения САД (в пределах 8–13 мм рт. ст.) и ДАД (в пределах 5–7 мм рт. ст.) [19]. Метаанализ 20 клинических рандомизированных контролируемых исследований (n=828) установил, что АД-снижающий эффект статинов тем выраженнее, чем выше исходное АД [20]. Плейотропный гипотензивный эффект статинов может реализоваться через их вазопротективное действие и способность уменьшать плотность ангиотензиновых рецепторов типа 1 и их чувствительность к ангиотензину II [17, 18].

В исследовании ПОРА на фоне препарата Зокор® форте выявлено небольшое, но достоверное ($p<0,01$) уменьшение ЧСС: с 70,6±0,4 до 68,4±0,4 уд/мин (на 1,32 уд/мин).

Влияние препарата Зокор® форте на концентрацию глюкозы плазмы крови. Обращает на себя внимание выявленное в программе ПОРА небольшое, но достоверное снижение концентрации глюкозы в крови на терапии препаратом Зокор® форте (через 26 нед на 7%, $p<0,0001$ и через 52 нед – на 12,1%, $p<0,0001$) (табл. 5). Учитывая тот факт, что в программу ПОРА включались и пациенты с СД типа 2 (n=216), анализ динамики концентрации глюкозы в крови на фоне терапии препаратом Зокор® форте был выполнен в этой подгруппе.

Достоверное снижение уровня глюкозы крови наблюдалось лишь у пациентов, страдающих СД типа 2: от исходного через 26 нед на 11,5% ($p<0,0001$) и к концу исследования – на 14,3% ($p<0,0001$). Анализ результатов исследования HPS у больных СД типа 2 (n=5963), показал, что 40 мг симвастатина (n=2291) через 4,6 года не вызывало у них достоверного повышения уровня гликированного гемоглобина (исходно HbA_{1c} – 6,99% и к концу исследования – 7,14% против группы плацебо, соответственно 7,06 и 7,14%)

[21]. Между группами пациентов, включенных в HPS, не было обнаружено различий в отношении развития СД: он развивался у 335 (4,6%) пациентов, находившихся на терапии симвастатином, и у 293 (4,0%) пациентов – на плацебо ($p=0,10$) [5].

Переносимость препарата Зокор® форте в реальной практике. Переносимость и безопасность терапии препаратом Зокор® форте в программе ПОРА оценивалась по показателям, представленным в табл. 6.

На фоне терапии препаратом Зокор® форте у пациентов наблюдалось достоверное ($p<0,0001$), но малое увеличение концентрации трансаминаз печени: через 1 год повышение АЛТ от исходного уровня составило 16,9%, АСТ – 10,1%. Важно отметить, что средние значения АСТ и АЛТ не превышали пределов нормы. Активность КФК к 1-му году терапии препаратом Зокор® форте оставалась без изменений. Повышения КФК более 5 ВГН не обнаружено ни у одного пациента в программе.

НЯ, связанные с приемом препарата Зокор® форте, в программе ПОРА встречались у 12 (1,96%) человек, однако они не требовали отмены препарата. Только у 2 (0,33%) пациентов отмечено повышение АСТ и АЛТ в 3 раза выше ВГН, что повлекло за собой отмену препарата. Итак, НЯ в клинической программе ПОРА, проводимой в реальной клинической практике в РФ, продемонстрировали высокий уровень безопасности препарата Зокор® форте в дозе 40 мг. Это согласуется с данными исследования HPS, где повышение печеночных трансаминаз было низким и наблюдалось более 4 ВГН только у 0,42% пациентов, принимавших симвастатин 40 мг (против 0,32% в группе плацебо, различие недостоверно) [5]. Доза симвастатина 40 мг в день считается безопасной и в плане развития мышечных симптомов: в исследовании HPS повышение КФК более 10 ВГН регистрировалось только у 0,11% пациентов (против 0,08% на плацебо, различие недостоверно).

В целом переносимость годичной терапии препаратом Зокор® форте была «очень хорошая» или «хорошая», и только у 2,4% пациентов она оказалась «удовлетворительная» (рис. 4).

Наблюдение за больными, включенными в исследование 4S, после окончания срока планового наблюдения еще в течение 2 лет демонстрировало высокую степень комплаентности пациентов, принимавших симвастатин [22]. Симвастатин после завершения исследования продолжили принимать 82,6% больных из основной «группы симвастатина» и начали принимать 78,6% больных контрольной «группы плацебо».

Заключение

Результаты Российской клинической программы ПОРА, выполненной в реальной клинической практике, свидетельствуют о целесообразности оптимизации мер по улучшению назначения и качества терапии статинами у пациентов очень высокого и высокого СС риска. Клиническая программа ПОРА продемонстрировала высокую клиническую эффективность симвастатина (Зокор® форте) и его дозы 40 мг в коррекции атерогенных нарушений в липидном спектре крови у больных ИБС и/или СД типа 2. Ценным выводом программы ПОРА явилось заключение о хорошей безопасности и переносимости 40 мг симвастатина в реальной практике. Это еще раз подчеркивает необязательность активного мониторингирования печеночных ферментов и КФК в ежедневной практике у пациентов очень высокого и высокого СС риска, получающих Зокор® форте.

Литература

1. Бокерия ЛА, Гудкова РГ. Сердечно-сосудистая хирургия. М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2010.
2. Rosenson R. Statins: can the new generation make an impression? *Expert Opin Emerg Drug* 2004; 9 (2): 269–79.
3. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomized trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–81.
4. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–9.
5. Heart Protection Study Collaborative Group. MRS/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
6. MAAS investigators. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the multicentre anti-atheroma study (MAAS). *Lancet* 1994; 344: 633–8.
7. The Simvastatin/Enalapril Coronary Atherosclerosis Trial Group. The Simvastatin Atherosclerosis Trial (SCAT). Presented at the 48 Annual Scientific Session on the American College of Cardiology 1999.
8. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur J Cardiovasc Prevention and Rehabilitation* 2007; 4 (Suppl. 2).
9. Catapano AL, Reimer Z, Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the ESC and EAS. *Atherosclerosis* 2011; 217S: S1–S44.
10. Шальнова СА, Деев АД. Уроки исследования ОСКАР – «Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике» 2005–2006 гг. *Кардиоваск. тер. и профил.* 2007; 6: 47–53.
11. Wei L, MacDonald TM, Watson AD, Murphy MJ. Effectiveness of two statin prescribing strategies with respect to adherence and cardiovascular outcomes: observational study. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2007; 16: 385–92.

12. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC et al. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. *The Framingham Study. Am J Med* 1977; 62: 707–14.
13. Gordon T, Probstfield JL, Garrison RJ et al. High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8–15.
14. Марцевич С.Ю., Перова Н.В., Кутищенко Н.П. и др. Открытое клиническое исследование эффективности и безопасности нового дженерика симвастатина – симвастола. *Клин. фармакология и терапия.* 2005; 14 (3): 1–6.
15. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Никитин Ю.П. и др. Эффективность и безопасность применения Симло (симвастатина) у больных коронарной болезнью сердца с гиперхолестеринемией (результаты многоцентрового клинического исследования). *РМЖ.* 2003; 11: 1149–58.
16. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–52.
17. Мирилашвили Т.Ш., Выллеваальде С.В., Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Эффекты

- флувастатина и валсартана и их комбинации на состояние эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией. *Кардиоваск. тер. и профил.* 2009; 8: 28–32.
18. van der Linde NAJ, Sijbrands EJC, Bomsma F, van der Meiracker AH. Effect of low-density lipoprotein cholesterol on angiotensin II sensitivity: A randomized trial with fluvastatin. *Hypertension* 2006; 47: 1125–30.
 19. Milionis HJ, Liberopoulos EN, Elisaf MS, Mikhailidis DP. Analysis of antihypertensive effects of statin. *Curr Hypertens Rep* 2007; 9: 175–83.
 20. Stazzullo P, Kerry SM, Barbato A et al. Do Statin Reduce Blood Pressure? A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Hypertension* 2007; 49: 792–8.
 21. MRS/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005–16.
 22. Pedersen TR, Wilhelmsen C, Faergeman O et al. On behalf of the Scandinavian Simvastatin Survival Study Group «Follow up study of patients randomized in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) of cholesterol lowering». *Am J Cardiol* 2000; 86 (3): 257–62.

ЗОКОР®
(симвастатин, MSD)



Эффективный
оригинальный симвастатин
с лучшим соотношением
цена / качество

Антиишемический эффект длительного применения Кораксана у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом в амбулаторной практике

Ф.Ю.Валикулова, И.В.Фомин, Д.И.Абелевич

ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава РФ

Резюме. Проанализированы результаты использования в амбулаторной практике ингибитора f-каналов ивабрадина (Кораксана) у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом. Показано, что включение Кораксана в состав комплексной терапии у пациентов данной группы приводит к статистически значимому снижению частоты и длительности приступов стенокардии и способствует осуществлению более адекватного контроля ритма сердца при максимальных физических нагрузках, и особенно в ночное время.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, β -блокаторы, ингибиторы f-каналов (Кораксан).

Anti-ischemic effect of long-term Coraxan use in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus in outpatient practice

F.Yu.Valikulova, I.V.Fomin, D.I.Abelevich

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

Summary. The results of the outpatient use of the f-channel inhibitor ivabradine (Coraxan) were analyzed in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus. Incorporation of Coraxan into combination therapy for patients of this group was shown to result in a statistically significant reduction in the incidence and duration of angina attacks and to contribute to more adequate cardiac rhythm control during maximum exercises and particularly at night.

Key words: coronary heart disease, diabetes mellitus, β -blockers, f-channel inhibitors (Coraxan).

Сведения об авторах

Валикулова Фарогат Юсуфовна – канд мед. наук, ассистент каф. внутренних болезней и сестринского дела НижГМА. Тел.: 8 (910) 794-85-25

Фомин Игорь Владимирович – д-р мед. наук, зав. каф. внутренних болезней и сестринского дела НижГМА. Тел.: 8 (920) 020-82-19

Абелевич Дмитрий Исаакович – врач-кардиолог кардиодиспансера ГКБ №5, Нижний Новгород

Основной причиной высокой инвалидизации и смертности больных сахарным диабетом (СД) становятся кардиоваскулярные нарушения – инфаркт миокарда (ИМ), сердечная недостаточность, инсульт. По данным Государственного регистра, в Российской Федерации смертность у данной категории больных составляет около 60%. К специфическим факторам, формирующим сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) при СД, относят прогрессирующую денервацию сердца и сосудов в результате диабетической автономной нейропатии (ДАН) [1]. Ей принадлежит особое место среди осложнений СД, ее распространенность варьирует от 7 до 100% случаев. Было показано, что ДАН способна повысить риск смертельного исхода в течение 5–7 лет.

Проявлениями кардиоваскулярной формы ДАН являются тахикардия в покое, аритмии, ортостатическая гипотензия, безболевая ишемия, что повышает риск развития ИМ, артериальной гипертензии, более раннего формирования дисфункции левого желудочка и хронической сердечной недостаточности. Очень важно помнить, что доклиническая стадия кардиоваскулярной ДАН ухудшает прогноз жизни и увеличивает риск внезапной смерти [2].

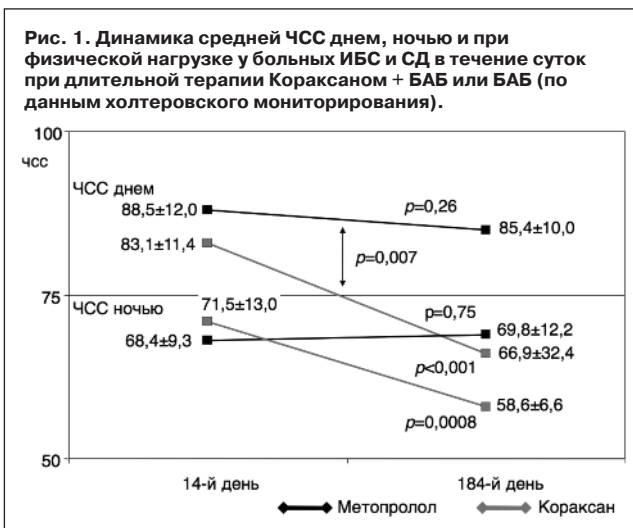
Причины бессимптомной миокардиальной ишемии у больных СД до конца не определены. Однако бесспорный вклад в ее развитие вносит ДАН [3–16].

R.Kempler в 2002 г. по данным 24-часового холтеровского мониторирования показал, что «молчащая» ишемия имеется у 64,7% больных СД, страдающих ДАН, в то время как у больных СД, не имеющих этого осложнения, она была диагностирована лишь в 4,1% случаев.

Назначение β -адреноблокаторов (БАБ) пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС) и СД, осложненными ДАН, имеет серьезное патогенетическое обоснование, так как имеющаяся при этом высокая симпатическая активность ускоряет развитие кардиоваскулярных нарушений и существенно ухудшает прогноз. В ряде исследований (ASIST, CASIS, TIBBS, TIBET) [17–20] продемонстрирована способность БАБ уменьшать частоту возникновения эпизодов бессимптомной ишемии миокарда и улучшать прогноз у пациентов с бессимптомной ИБС, снижать смертность и повторные инфаркты [21].

Метопролол – один из наиболее широко применяемых БАБ, широко изучен в многочисленных клинических исследованиях, где были доказаны его антиангинальная эффективность и кардиопротективные свойства, улучшающие прогноз больных ИБС. Меньше данных об эффективности БАБ у больных ИБС и СД.

Для определения оценки адекватной дозы БАБ используют частоту сердечных сокращений (ЧСС). Ре-



зультаты крупных эпидемиологических исследований позволили установить, что ЧСС является независимым фактором риска, увеличивающим частоту общей смертности, внезапной смертности и смертности от ССЗ [22]. Эта зависимость сохраняется как в общей популяции, так и в отдельных субпопуляциях: у пожилых больных, пациентов с гипертонической болезнью, ИМ, СД, пациентов после реваскуляризации [23, 24]. Контроль за ЧСС имеет важное значение в лечении ИБС. Достижение медикаментозной брадикардии является достоверным клиническим признаком улучшения прогноза жизни больных ИБС, особенно после перенесенного острого ИМ [25, 26]. При этом рекомендовано у больных ИБС и СД снижать ЧСС до 55–60 уд/мин в покое. Очень часто в клинической практике эта цель недостижима из-за отсутствия метаболической нейтральности БАБ. С другой стороны, было отмечено, что большие дозы БАБ у больных СД и ИБС могут ухудшить течение заболевания за счет имеющейся ДАН [27, 28]. Длительное применение БАБ у больных СД повышает риск гипогликемий, что становится самостоятельным фактором риска развития инсульта [29, 30]. Все вышперечисленное определило поиск новых лекарственных средств, имеющих высокую эффективность контроля ЧСС без побочных лекарственных воздействий на течение ИБС и СД [31, 32].

В настоящее время появился новый класс препаратов, изолированно влияющих на ЧСС, – ингибитор f-каналов ивабрадин (Кораксан). Он приводит к альтернативному контролю ЧСС, часто определяющих потребность миокарда в кислороде за счет увеличения времени диастолы. Его фармакологическое действие и высокая безопасность создают предпосылки для широкого применения Кораксана в лечении не только больных ССЗ, но и пациентов, нуждающихся в метаболически нейтральном лекарственном средстве, которое могло бы контролировать ЧСС. Это является стратегически важной целью в терапии ССЗ, прежде всего при наличии у пациентов СД [33, 34]. Это предположение было подтверждено в исследовании BEAUTIFUL, в котором было показано, что применение Кораксана позволяет достоверно снизить риск фатального и нефатального острого ИМ, случаев нестабильной стенокардии и потребности в реваскуляризации [35, 36]. При этом наиболее чувствительными к терапии Кораксаном оказались пациенты с СД и ИБС [37].

Нами была поставлена цель исследования – изучить антиишемический эффект длительного приме-

нения Кораксана у больных ИБС и СД на фоне ранее назначенной стандартной терапии в реальной амбулаторной практике.

Материалы и методы

Из диспансерной группы больных СД (713 человек) были отобраны пациенты с диагнозом ИБС и СД. Из них были созданы 2 группы по 40 человек методом «закрытых конвертов». Группы пациентов были схожи по полу, возрасту, исходной ЧСС, уровню артериального давления (АД), длительности СД и ИБС [38]. Охват стандартной терапией в обеих группах не имел достоверных различий по частоте применения БАБ, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), диуретиков, антагонистов кальция, ацетилсалициловой кислоты. Рассматривая липидснижающую терапию, было установлено, что только 20,7% пациентов 1-й группы (метопролол тартрат) и 28% больных в 2-й (Кораксан) получали статины ($p=0,53$). Все пациенты принимали сахароснижающие таблетизированные препараты. Во 2-й группе кроме базисной терапии титровался Кораксан, в 1-й – БАБ.

Дизайн исследования представлен был ранее [38]. В дизайне исследования пациенты 2-й группы в целях более эффективного контроля ЧСС получала комбинацию препаратов БАБ и Кораксана с визита 0. При этом каждый третий больной ИБС и СД в данной группе получал монотерапию Кораксаном (32% пациентов). Дозировка Кораксана титровалась с 10 до 15 мг/сут на 2-м или 3-м визите с тем расчетом, чтобы было получено достоверное снижение ЧСС. При этом начальная титрационная дозировка Кораксана составляла 10 мг/сут. Параллельно в 1-й группе с 1-го до 3-го визита проводилась титрация БАБ (метопролол тартрат) в целях достижения оптимальной ЧСС.

На 14-й день терапии больному назначали суточное холтеровское мониторирование, в целях определения средней ЧСС за сутки, максимального пульса при физической нагрузке, различных нарушений ритма, изучения числа и продолжительности болевых и безболевых эпизодов ишемии миокарда, интенсивности депрессии сегмента ST. Повторное исследование холтеровского мониторирования проводили на 8-м визите через 184 дня терапии по аналогичному протоколу 1-го визита.

Обработка данных осуществлялась в среде Windows XP с использованием приложений MS Office 2002 (MS Access, MS Excel). Применялись статистические программные продукты – Statistika 6.0, SPSS 13.0. Для определения достоверности различий непараметрических показателей использовался тест χ^2 по методу Мак Намара. За статистически значимое принимали $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ антиишемического эффекта был проведен по данным суточного холтеровского мониторирования на 1-м визите через 14 дней и на 8-м визите через 184 дня. Исходно в исследовании средняя ЧСС по группам была высокой. Через 14 дней после назначения Кораксана в дозе 10 мг/сут и увеличения дозы метопролола во 2-й группе средний ритм установился в дневное время $83,1 \pm 11,4$, а в 1-й – $88,5 \pm 12,0$ уд/мин, при этом достоверных различий изучаемого показателя не получено ($p=0,19$). В течение 6 мес лечения отмечено недостоверное снижение среднего ритма днем в 1-й группе, которое составило $85,4 \pm 10,0$ уд/мин ($p=0,26$). На терапии Кораксаном было получено достоверное уре-

Рис. 2. Показатели максимальной ЧСС при физической нагрузке у больных ИБС и СД при длительной терапии Кораксаном + БАБ или БАБ (по данным холтеровского мониторинга).

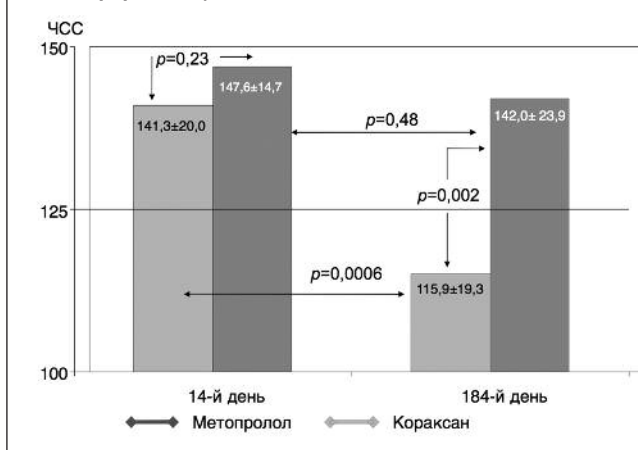
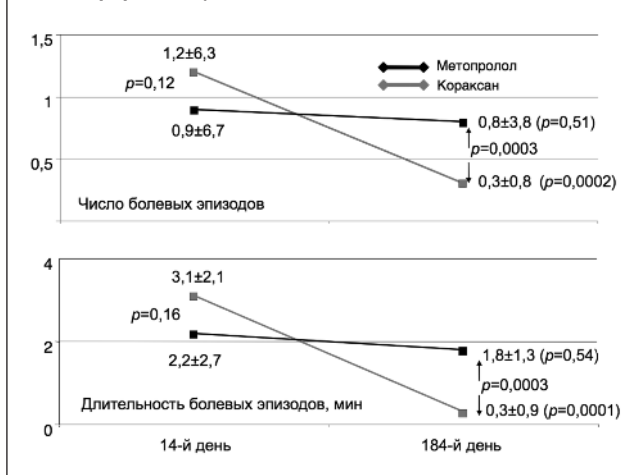


Рис. 3. Динамика числа и длительности болевых эпизодов у больных ИБС и СД в течение суток при длительной терапии Кораксаном + БАБ или БАБ (по данным холтеровского мониторинга).



жение средней ЧСС днем до 66,9±32,4 уд/мин ($p < 0,01$). Необходимо отметить, что в группе комбинации с Кораксаном урежение средней ЧСС днем составило 16,2 уд/мин. У ряда больных (18%) данный показатель почти не изменился в процессе титрации Кораксана, возможно, за счет тяжелого течения СД и наличия его осложнений. Урежение средней частоты ритма в дневное время в течение полугодовой терапии на БАБ было достоверно слабее против группы пациентов, принимающих Кораксан ($p < 0,01$).

Ночью средняя частота ритма составила во 2-й группе 68,4±9,3 уд/мин, что сравнимо с изучаемым показателем в 1-й группе – 71,5±13,0 уд/мин ($p = 0,44$). При сравнении этого показателя со средней ЧСС днем он оказался достоверно ниже в обеих группах. В процессе полугодового лечения БАБ ритм ночью никак не изменился и составил 72,4±9,5 уд/мин. Это связано с тем, что в нашем исследовании мы использовали наиболее часто назначаемый в поликлинических условиях БАБ метопролол тартрат, который по своей сути является короткодействующим. Данные холтеровского мониторинга показали, что на фоне терапии метопрололом тартратом формируется синдром внутрисуточной отмены эффективности контроля ЧСС за счет пре-

ращения его фармакологического действия в ранние утренние часы. Исходя из этого, мы видим, что в течение 6 мес терапии и увеличения дозы БАБ (от 50 до 121 мг/сут) отмечается учащение ритма ночью на 1 уд/мин ($p = 0,75$). Совершенно другая закономерность была выявлена у пациентов в группе с Кораксаном. Достоверное и значительное снижение среднего показателя ЧСС ночью до 58,6±6,6 уд/мин, что составило 14,3% ($p = 0,0008$). Обращает на себя внимание тот факт, что ни у одного пациента не было получено выраженной брадикардии ночью. Снижение ЧСС во 2-й группе на протяжении полугодовой терапии оказалось более выраженными в ночное время, чем в дневное. Сравнивая обе группы после 6-месячной терапии, отметим, что более эффективным был контроль среднего ритма сокращений днем и ночью у пациентов на комбинации с Кораксаном (рис. 1).

Наиболее интересным был раздел наблюдения реакции ритма на физическую нагрузку и определения максимальной ЧСС при ней. Рассматривая, максимальный пульс при физической нагрузке, отметим, что он также исходно был высоким, как в двух группах. Оказалось, что на 14-й день титрации лекарственных средств максимальный пульс при физической нагрузке был сравним в обеих группах и составил в 1-й – 147,6±14,7 уд/мин, а во 2-й – 141,3±20,0 уд/мин. Высокий ритм при физической нагрузке – это показатель низкой толерантности и значительного риска тяжелого функционального класса (ФК) стенокардии и хронической систолической или диастолической сердечной недостаточности. Показатели высокого уровня максимальной ЧСС на протяжении первых 2 нед титрации Кораксана или БАБ не дают значительного контролируемого уровня, что определяет отсутствие антиангинального клинического эффекта.

В 1-й группе через 6 мес лечения показатель максимальной ЧСС на физическую нагрузку оказался почти неизменным: снижение искомого показателя произошло всего на 5 уд/мин и составило 142±23,9 уд/мин ($p = 0,48$). Иная закономерность была выявлена у пациентов, принимающих Кораксан. У них отмечен более жесткий контроль ритма при физической нагрузке, что подтверждается снижением его в среднем на 26 уд/мин. ЧСС при физической нагрузке, несомненно, будет ассоциироваться со снижением числа приступов болевой и безболевой ишемии. Средний максимальной ритм при физической нагрузке у пациентов в группе с Кораксаном составил 115,9±19,3 уд/мин и различия против показателя 1-го визита оказались высокодостоверными ($p = 0,0006$). Сравнение двух групп через 6 мес лечения оказалось также высокодостоверным в пользу использования Кораксана в комбинации с БАБ ($p = 0,002$). Полученные данные говорят о положительном эффекте комбинированной терапии в отношении эффективного контроля максимальной ЧСС при физических нагрузках, что предопределяет повышение толерантности к ним (рис. 2).

Мы проанализировали влияние двух стратегий на нарушения ритма, в частности на желудочковые и наджелудочковые нарушения по данным холтеровского мониторинга. Говоря о нарушениях ритма в первые 2 нед от начала исследования, хотелось бы отметить, что у пациентов обеих групп наиболее часто выявлялись желудочковые нарушения ритма, количество которых составило 40,8±61,9 и 29,3±60,2 сокращений соответственно в 1-й и 2-й группе

($p=0,17$). Отмечая результаты полугодичного лечения, хотелось бы отметить, что снижение числа желудочковых экстрасистол достоверно снизилось в обеих группах. В 1-й группе они составили $6,1 \pm 7,4$ случая ($p=0,04$), во 2-й – $4,2 \pm 6,9$ случаев ($p=0,03$). Наличие Кораксана в терапии больных ИБС и СД не повлияло на число экстрасистол, и при сравнении с 1-й группой мы не получили через 6 мес достоверных различий ($p=0,28$). Снижение числа экстрасистол в 1-й группе произошло в 6,7 раза, а во 2-й – в 7,0 раза. Урежение частоты экстрасистол во 2-й группе произошло за счет более жесткого контроля ритма. Результаты нашего исследования сопоставимы с международными, где было выявлено отсутствие эффекта Кораксана на нарушение ритма. Наджелудочковые нарушения ритма были редкими, что не представляет интереса в плане анализа и обсуждения результатов.

Основной задачей исследования было проведение анализа динамики количества и продолжительности приступов стенокардии, ассоциированных со снижением сегмента ST по данным холтеровского мониторирования. Не менее важной проблемой в нашем исследовании стало изучение динамики эпизодов безболевой ишемии у больных ИБС и СД.

При анализе частоты приступов болевой ишемии было выявлено, что через 14 дней лечения их количество в 1-й группе было $0,9 \pm 6,7$ случая, а во 2-й – $1,2 \pm 6,3$, причем различия оказались недостоверными ($p=0,12$). Обращает на себя внимание то, что за сутки до постановки холтеровского мониторирования число приступов стенокардии оказалось значительно меньше: в 1-й группе – $0,72 \pm 0,90$ случая, а во 2-й – $0,78 \pm 0,90$, различия по данным показателям недостоверны ($p=0,80$). Можно предполагать, что постановка холтеровского мониторирования является провоцирующим стрессовым фактором для больных ИБС, что было выявлено при проведении анализа. Иная тенденция при сравнении групп была выявлена через 6 мес лечения. В 1-й группе отмечено снижение числа приступов стенокардии до $3,5 \pm 3,8$ случая, но изменения оказались недостоверными ($p=0,51$). Во 2-й группе выявлено значительное и достоверное снижение числа приступов стенокардии в течение 184 дней терапии до $0,33 \pm 0,76$ случая ($p=0,0002$). Эти данные подтверждают эффективность влияния БАБ на приступы стенокардии за счет повышения толерантности к физическим нагрузкам и улучшения качества жизни. Однако необходимо отметить, что в группе БАБ и Кораксана имелось высокодостоверное снижение числа приступов стенокардии против тактики монотерапии БАБ ($p=0,0003$). Комбинация двух препаратов у пациентов с ИБС и СД приводит к значительному антиишемическому эффекту, что проявляется снижением приступов болевой ишемии за счет эффективного контроля ЧСС. Применение метаболически нейтральных хрононегативных препаратов у больных ИБС и СД в амбулаторной практике приоритетно в отношении безопасности и эффективности терапии.

Рассматривая вопрос о продолжительности одного приступа стенокардии, отметим, что в 1-й группе достоверных различий не было выявлено через 6 мес. Снижение продолжительности одного приступа произошло с $2,2 \pm 2,7$ до $1,8 \pm 1,3$ мин ($p=0,54$). В группе Кораксана и БАБ выявлены высокодостоверные различия с $3,08 \pm 2,08$ до $0,33 \pm 0,86$ мин ($p=0,0001$). При сравнении обеих групп на начало терапии достоверных различий в отношении про-

Для широкой клинической практики

Кораксан®

Ивабрадин



● в монотерапии при непереносимости или противопоказаниях к бета-блокаторам^{1,2}

● в комбинации с бета-блокаторами при их недостаточной эффективности³

● при хронической сердечной недостаточности⁶

Кораксан:

- устраняет приступы стенокардии¹
- улучшает переносимость физических нагрузок^{2,3}
- снижает риск коронарных осложнений^{4,5}
- достоверно уменьшает риск госпитализаций и смерти от ХСН⁶

Независимо от предшествующей терапии!

Состав: Делимые таблетки, покрытые оболочкой, содержащие каждая 5 мг или 7,5 мг ивабрадина гидрохлорида. **Дозировка и способ применения:** Стартовая дозировка 5 мг – 1 таблетка 2 раза в сутки, во время еды: завтрак и ужин. Дозировка может быть увеличена до 7,5 мг 2 раза в сутки через 1 месяц терапии, в зависимости от терапевтического ответа. При снижении ЧСС менее 50 ударов в минуту в покое дозировка должна быть уменьшена до 2,5 мг 2 раза в сутки. **Фармакологическое действие:** Кораксан действует только на снижение ЧСС, благодаря селективной и специфической ингибции ионных токов I_с синусового узла, контролирующей спонтанную диастолическую деполаризацию синусового узла и частоту сердечных сокращений. Кораксан снижает ЧСС в зависимости от дозировки и обеспечивает высокую антиишемическую и антиангинальную эффективность.



Регистрационный номер ЛС-000885 от 18.08.2010



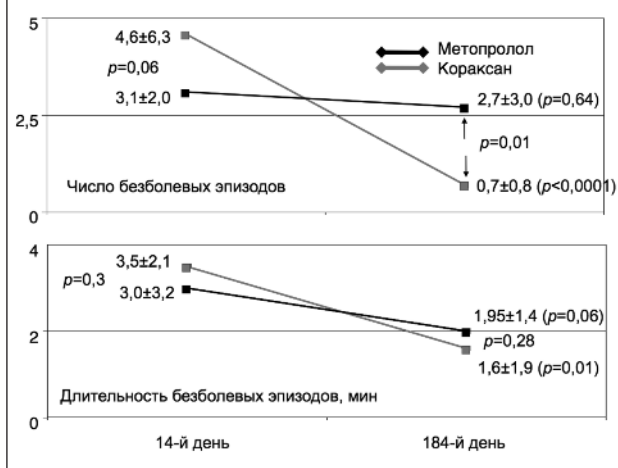
115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
Тел.: (495) 937 07 00; факс: (495) 937 07 01.

на правах рекламы

1. Tardif J.C. et al. *Eur Heart J.* 2005;26:2529-2536.
2. Borer J.S. et al. *Circulation.* 2003; 107:817-823.
3. Tardif J.C. et al. *Eur Heart J.* 2008; 29 (suppl) 386.
4. Fox K. et al. *Lancet on line.* 31 August, 2009.
5. Fox K. et al. *European Heart Journal doi:* 10.1093/eurheartj/ehp358.
6. Swedberg K., Komajda M., Bohm M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376: 875-885.

1 таблетка утром,
1 таблетка вечером

Рис. 4. Динамика числа и длительности безболевых эпизодов у больных ИБС и СД в течение суток при длительной терапии Кораксаном + БАБ или БАБ (по данным холтеровского мониторирования).

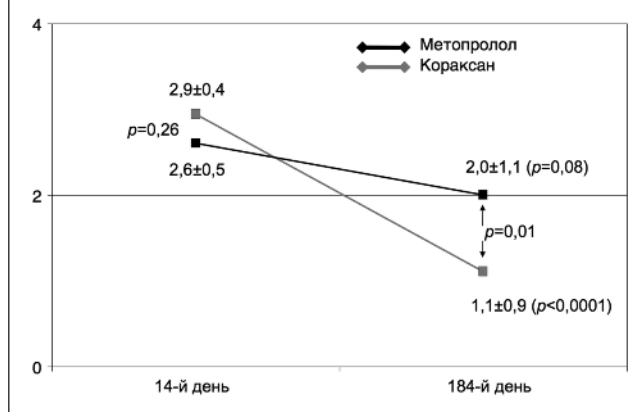


должительности приступа стенокардии не было выявлено ($p=0,16$). Через 6 мес лечения наблюдаются высокодостоверные различия продолжительности изучаемого показателя ($p=0,0003$) в пользу 2-й группы. Особо хочется отметить антиишемический эффект во 2-й группе, где была выявлена продолжительность стенокардии менее 1 мин. Этот показатель является результатом значительного урежения ритма, особенно при максимальных физических нагрузках у пациентов с ИБС и СД (рис. 3).

По данным холтеровского мониторирования мы проанализировали динамику числа безболевой ишемии в процессе двух тактик лечения по интенсивности горизонтального смещения сегмента ST, связанной с физической нагрузкой. Число эпизодов безболевой ишемии при физических нагрузках среди пациентов 1-й группы на 14-й день составило $3,06 \pm 2,0$, а во 2-й – $4,6 \pm 2,7$. При холтеровском мониторировании на 14-й день терапии число эпизодов безболевой ишемии в группе Кораксана было на 1,6 эпизода больше, чем в 1-й группе. Различия оказались недостоверными, но близки к достоверным результатам при $p=0,06$. Более тяжелую клиническую картину имели пациенты из 2-й группы, хотя мы не можем объяснить выше названный показатель ЧСС, так как средняя частота ритма днем и ночью была одинакова в обеих группах на 14-й день лечения. Вероятно, этот показатель оказался более выраженным из-за наличия во 2-й группе большего числа пациентов с ИБС III ФК, что подтверждается большим числом болевых приступов стенокардии при анализе холтеровского мониторирования, представленном выше.

Титрация БАБ в 1-й группе определила в течение полугодовой терапии незначительное снижение числа эпизодов безболевой ишемии до $2,7 \pm 3,0$ случая ($p=0,64$). У больных на фоне комбинации Кораксана и БАБ число безболевой ишемии значительно снизилось до $0,7 \pm 0,77$ случая ($p < 0,0001$), что можно объяснить не только достоверным снижением ЧСС днем и при физических нагрузках, но и метаболически нейтральным воздействием Кораксана на ДАН. Можно предполагать, что Кораксан за счет влияния на ритм без фармакологического воздействия на сосудистое коронарное русло позволяет значительно активнее повлиять на обменные процессы в миокарде за счет достовер-

Рис. 5. Динамика интенсивности снижения сегмента ST при длительной терапии Кораксаном + БАБ или БАБ у больных ИБС и СД (по данным холтеровского мониторирования).



ного удлинения диастолы. При сравнении двух стратегий через 6 мес динамика снижения эпизодов безболевой ишемии оказалась достоверной в пользу 2-й группы ($p=0,01$). Таким образом, комбинированная терапия и жесткий контроль ЧСС значительно снижают количество эпизодов безболевой ишемии у больных ИБС и СД в амбулаторной практике.

В процессе нашего исследования нами анализировался такой показатель, как длительность одного эпизода безболевой ишемии. Продолжительность эпизода рассматривалась во временном аспекте в минутах на высоте физической нагрузки, ассоциированной со снижением сегмента ST более чем 2,0 мм. У пациентов 1-й группы длительность безболевой ишемии в среднем составила $3,0 \pm 3,2$ мин, а во 2-й – $3,5 \pm 2,1$ мин ($p=0,30$). Это указывает, что в среднем выдержанную физическую нагрузку больные ИБС и СД могут выдержать не более 3–5 мин, вероятно, в последующем с формирующейся одышкой и слабостью, которые заставляют приостановить физические нагрузки. Продолжительность эпизода безболевой ишемии оказалась несколько длительнее времени болевого приступа, который связан с развитием болевого синдрома и скоростью действия нитратов.

Через 6 мес наблюдения в 1-й группе отмечается значительное, но недостоверное снижение длительности одного эпизода безболевой ишемии до $1,95 \pm 1,4$ мин. Это связано с протективным влиянием БАБ при длительной терапии у больных ИБС [17–20]. Но отсутствие достоверного снижения времени эпизода предопределяется воздействием БАБ на метаболизм миокарда при СД. Во 2-й группе было выявлено достоверное снижение длительности одного эпизода безболевой ишемии до $1,6 \pm 1,9$ мин ($p=0,01$). При сравнении изучаемого показателя в группах оказалось, что длительное лечение в течение 6 мес не дало достоверных различий в продолжительности безболевой ишемии ($p=0,28$). Во 2-й группе отмечено снижение продолжительности изучаемого показателя на 54,3%, а в 1-й – на 35%. Вероятно, отсутствие различий в продолжительности эпизодов безболевой ишемии слабее зависит от ЧСС, а больше зависит от агрессивности стенозирующего атеросклероза коронарных сосудов. Поэтому урежение ЧСС снижает риск развития эпизодов ишемии, а на его продолжительность влияет суммарное количество патологических изменений (рис. 4).

Анализировалась также максимальная глубина депрессии сегмента ST на холтеровским монитори-

вании ЭКГ в первые 2 нед через 6 мес лечения. Изначально у больных обеих групп была выраженная средняя максимальная глубина депрессии сегмента ST, которая составила в 1-й группе $2,2 \pm 0,73$ мм и во 2-й – $2,94 \pm 0,43$ мм. Различия по группам оказались высокостатистически значимыми ($p=0,0009$). У пациентов 2-й группы глубина депрессии сегмента ST имела более значимые показатели, что является подтверждением о явно более выраженном атеросклерозе коронарных сосудов, что мы подтвердили данными анамнеза (53% больных III ФК). Мы объясняем выраженное снижение сегмента ST у больных ИБС и СД за счет имеющегося у пациентов с СД повышения порога болевой чувствительности, которое связано с изменением нейронального компонента противоболевой ингибиторной системы, включающей не только проводники болевой чувствительности, но и периферические рецепторы в миокарде [33, 34].

При анализе этого показателя через 6 мес лечения отмечаем, что на фоне проведенной комбинированной терапии с Кораксаном наблюдается значительное снижение максимальной глубины сегмента ST до $1,1 \pm 0,9$ у пациентов 2-й группы, что является подтверждением антиишемического и протективного метаболического действия препарата ($p < 0,0001$). Проводя параллельное сравнение обеих групп к 184-му дню лечения, выявлены достоверные различия по данному показателю в пользу группы лечения комбинации ($p=0,01$), рис. 5.

Все вышесказанное подтверждается клиническими данными в виде снижения частоты приступов стенокардии и потребности в нитроглицерине. Это связано с достоверным снижением средней ЧСС днем и при максимальной физической нагрузке, уменьшением длительности одного приступа как при болевой, так и при безболевой ишемии, что ассоциируется с улучшением качества жизни. Для врача амбулаторной практики показателем эффективности проводимой терапии у больных ИБС и СД является все перечисленное, что, несомненно, приведет к снижению сердечно-сосудистой смертности и осложнений, связанных с наличием данных заболеваний, что станет базисом увеличения продолжительности жизни столь сложных пациентов.

Выводы

1. Применение Кораксана и БАБ у больных ИБС и СД типа 2 в амбулаторно-поликлинических условиях приводит к достоверному снижению частоты и длительности приступов болевой и эпизодов безболевой ишемии.
2. Снижение вышеперечисленных показателей ассоциировано с достоверным снижением максимальной глубины депрессии сегмента ST.
3. Максимальный эффект Кораксана в комбинации с БАБ выявлен в отношении стабилизации ритма на максимальных физических нагрузках.
4. Сравнение тактики лечения БАБ против комбинации их с Кораксаном показало, что через 6 мес комбинация имеет значительное преимущество в отношении клинических показателей и данных холтеровского мониторирования.

Литература

1. Kempler P. *Neuropathies. Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy.* Springer, 2002.
2. Aaron IV, Raelene EM, Braxton DM et al. *Diabetic Autonomic Neuropathy, Diabetes Care* 2003; 26: 1553–79.

3. Vinik AL. *Diabetic neuropathy: pathogenesis and therapy.* *Am J Med* 1999; 107: 175–26S.
4. Niakan E, Harati Y, Rolak LA et al. *Silent myocardial infarction and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy.* *Arch Intern Med* 1986; 146: 2229–30.
5. Hume L, Oakley GD, Boulton AJ et al. *Asymptomatic myocardial ischemia in diabetes and its relationship to diabetic neuropathy: an exercise electrocardiography study in middle-aged diabetic men.* *Diabetes Care* 1986; 384–8.
6. Murray DP, O'Brien T, Mulrooney R. *Autonomic dysfunction and silent myocardial ischaemia on exercise testing in diabetes mellitus.* *Diabet Med* 1990; 7: 580–4.
7. Langer A, Freeman MR, Josse RG et al. *Detection of silent myocardial ischemia in diabetes mellitus.* *Am J Cardiol* 1991; 67: 1073–8.
8. O'Sullivan JJ, Conroy RM, MacDonald K et al. *Silent ischemia in diabetic men with autonomic neuropathy.* *Br Heart J* 1991; 66: 313–5.
9. Koistinen MJ, Airaksinen KE, Huikuri HV et al. *Asymptomatic coronary artery disease in diabetes: associated with autonomic neuropathy?* *Acta Diabetol* 1992; 28: 199–202.
10. Hartmann A, Schlotz B, Jungmann E et al. *Somatic pain threshold and reactive hyperemia in autonomic diabetic neuropathy and silent myocardial ischemia.* *Int J Cardiol* 1991; 42: 121–73.
11. Jermendy G, Davidovits Z, Kboor S. *Silent coronary artery disease in diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy.* *Diabetes Care* 1994; 17: 1231–2.
12. Zarich S, Waxman S, Freeman RT et al. *Effect of autonomic nervous system dysfunction on the circadian pattern of myocardial ischemia in diabetes mellitus.* *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 956–62.
13. Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD) Group. *Prevalence of unrecognized silent myocardial ischemia and its association with atherosclerotic risk factors in noninsulin-dependent diabetes mellitus.* *Am J Cardiol* 1997; 79: 134–9.
14. Jalal S, Alai MS, Khan KA et al. *Silent myocardial ischemia and cardiac autonomic neuropathy in diabetics.* *J Assoc Physicians India* 1999; 47: 767–9.
15. Valensi P, Sachs RN, Harfouche B et al. *Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia.* *Diabetes Care* 2001; 24: 339–43.
16. Haiat R, Leroy G. *Cardiovascular therapeutics: cross-sectional analysis of major clinical trials.* Paris: Editions Frison-Roche, 1999.
17. Pepine CJ, Cohn PF, Deedwania PC et al. *Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent ischemia Study (ASIST).* *Circulation* 1994; 90: 762–8.
18. Widimsky J, Kremer HJ, Jerie P, Ublir O. *A randomized, placebo and active-controlled, double-blind multicentre trial in patients with congestive heart failure. (CASSIS).* *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 49: 95–102.
19. Amin T. *Prognostic significance of transient ischemic episodes: response to treatment shows improved prognosis. Results of the Total ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS) follow-up.* *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 20–4.
20. Dargie HJ, Ford I, Fox KM. *Total ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of ischaemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina.* *Eur Heart J* 1996; 17: 104–12.
21. The Beta-Blocker Pooling Project Research Group. *The Beta-Blocker Pooling Project (BBPP): subgroup findings from randomized trials in post infarction patients.* *Eur Heart J* 1988; 9: 8–16.
22. Оганов ПГ. *Развитие профилактической кардиологии в России. Кардиоваск. тер. и профилактика.* 2004; 3 (3). ч. 1: 10–4.
23. Braman N. Singh. *Morbidity in Cardiovascular Disorders; Impact of Reduced Heart Rate.* *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001; 6: 4: 313–31.
24. Di Francesco D, Camm A. *Heart rate Lowering by Specific and Selective If Current Inhibition with Ivabradin.* *Drugs* 2004; 64 (16): 1757–65.
25. Kjekshus J. *Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term myocardial infarction intervention trials.* *Am J Cardiol* 1986; 57: 43F–9.

26. Kjeksbu J, Gilpin E, Blackey AR et al. Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1990; 11: 43–50.
27. Sawicki PT, Siebenhofer A. Beta-blocker treatment in diabetes mellitus. *J Intern Med* 2001; 250: 11–7.
28. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG et al. for the COMET Investigators. Comparison of carvedilol or metoprolol in the Carvedilol European Trial (Comet): randomized Controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7–13.
29. Malmberg K, Herlitz J, Hjalmarson A, Ruden L. Effects of metoprolol on mortality and late infarction in diabetics with suspected acute myocardial infarction. Retrospective data from two large scale studies. *Eur Heart J* 1989; 10: 423–8.
30. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, Krum H. Are B-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure: A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am Heart J* 2003; 146: 848–53.
31. Management of stable angina pectoris. recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1997; 18: 394–413.
32. Williams SV, Fibn SD, Gibbons RJ et al. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: diagnosis and risk stratification. *Ann Intern Med* 2001; 135: 530–47.
33. Monnet X, Gbaleh B, Colin P et al. Effects of heart rate reduction with ivabradine on exercise induced myocardial ischemia and stunning. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 284: 1133–9.
34. Fox K, Ford I, Steg PG et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61170-8.
35. Reil JC, Bobm M. BEAUTIFUL results—the slower, the better? *Lancet* 2008. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61172-1.
36. Fox K, Ford I, Steg PG et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008. DOI:10.1016/S0140-6736(08)61171-X.
37. Жаров ЕИ, Казанков ЮН, Лагуткин ДИ. Безболевая ишемия миокарда у больных сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 1993; 8: 73–7.
38. Кондратьев ВВ, Бочкарева ЕВ, Кокурина ЕВ. Безболевая ишемия миокарда. Современное состояние проблемы и клинически значимые аспекты ее развития. II. Механизмы формирования безболевой ишемии миокарда. *Кардиология*. 1997; 2: 90–5.
39. Фомин ИВ, Валикулова ФЮ. Антиангинальный эффект длительного применения Ивабрадина у больных ИБС и СД в условиях амбулаторной практики. *Кардиология*. 2009; 3: 5–15.

Консенсус Совета экспертов Национального общества по изучению атеросклероза (НОА); Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР)

Место низких доз статинов в современной клинической практике

Состав Совета экспертов: проф. Д.М.Аронов (Москва), проф. М.Г.Бубнова (Москва), проф. А.С.Галевич (Казань), проф. С.Р.Гиляревский (Москва), проф. В.С.Гуревич (Санкт-Петербург), проф. Ю.А.Карпов (Москва), проф. В.О.Константинов (Санкт-Петербург), проф., чл.-кор. РАМН В.В.Кухарчук (Москва), д-р мед. наук А.В.Сусеков (Москва).

Рабочая группа по подготовке текста заключения Консенсуса Совета экспертов к публикации: проф. М.Г.Бубнова, проф. Ю.А.Карпов, чл.-кор. РАМН В.В.Кухарчук.

The consensus of the Board of Experts

of the National Atherosclerosis Society (NAS) and the Russian Society of Cardiac Somatic Rehabilitation and Secondary Prevention (RosSCR)

Place of low-dose statins in current clinical practice

Members of the Board of Experts: Prof. D.M.Aronov (Moscow); Prof. M.G.Bubnova (Moscow), Prof. A.S.Galyavich (Kazan), Prof. S.R.Gilyarevsky (Moscow), Prof. V.S.Gurevich (Saint Petersburg), Prof. Yu.A.Karpov (Moscow), Prof. V.O.Konstantinov (Saint Petersburg), Prof. V.V.Kukharchuk, Corr. Member of the Russian Academy of Medical Sciences (Moscow), A.V.Susekov, MD (Moscow).

Working Group for Preparing of the Text of the Consensus of the Board of Experts for Publication: Prof. M.G.Bubnova, Prof. Yu.A.Karpov, Prof. V.V.Kukharchuk, Corr. Member of the Russian Academy of Medical Sciences

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), наиболее распространенным из которых является ишемическая болезнь сердца (ИБС), – основная причина смерти людей среднего и пожилого возраста в большинстве стран Европы [1]. В Российской Федерации (РФ) 31,3 млн пациентов с ССЗ, из них 7,16 млн страдают ИБС [2]. По данным эпидемиологических исследований, ведущую роль в развитии атеросклероза и клинических проявлений заболеваний, связанных с атеросклерозом (ИБС, острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, мозгового инсульта и т.д.), играет повышение в крови уровней общего холестерина (ХС) и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Тесная связь гиперхолестеринемии (ГХС) с высоким риском развития ССЗ была установлена в разных популяциях и во многих странах мира [3–5]. Результаты метаанализа рандомизированных клинических исследований с включением более 170 тыс. пациентов, который был выполнен членами объединенной группы исследователей гиполипидемической терапии (Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration), показал, что снижение уровня ХС ЛПНП на 1,0 ммоль/л (~40 мг/дл) сопровождается снижением частоты развития осложнений ССЗ и смертности от ССЗ на 22%, риска смерти от всех причин на 10% и развития инсульта на 17% [6].

Современные Российские (ВНОК/НОА, 2009) и Европейские (EAS/ESC, 2011) рекомендации рассматривают снижение уровня ХС ЛПНП в сыворотке крови в качестве главной цели (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) терапии, направленной на коррекцию атерогенных гипер- и дислипидемий (ГЛП и ДЛП), снижение риска сердечно-сосудистых (СС) событий и замедление прогрессирования атеросклероза. Уровень общего ХС как цель терапии должен применяться только в случае невозможности анализа липопротеидных фракций плазмы крови (EAS/ESC, 2011, IIa A).

В настоящее время для первичной и вторичной профилактики ССЗ наиболее часто применяют ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-A (ГМГ-КоА)-редуктазы – статины. Имеются убедительные доказательства их эффективности по снижению риска ССЗ, обусловленных атеросклерозом. Статины хорошо переносятся и редко вызывают побочные явления и осложнения [7–10].

Метаанализ результатов исследований по первичной профилактике ССЗ показал, что применение статинов приводит к уменьшению случаев смерти от всех причин на 7–12%, основных коронарных – на 15–30% и других ССЗ – на 11–19%. В исследовании по первичной профилактике WOSCOPS у пациентов, получавших правастатин, через 10 лет после его завершения было обнаружено достоверное снижение риска смерти от всех причин на 12% и от СС причин на 19%. В исследовании JUPITER (Обоснование применения статинов для первичной профилактики: интервенционное исследование по оценке розувастатина) с участием 17 802 пациентов розувастатин статистически значимо снижал относительный риск развития СС осложнений на 44% ($p < 0,001$) [11]. Иными словами, результаты клинических исследований оправдывают назначение статинов с целью первичной профилактики ССЗ.

В настоящее время требования к целевому уровню ХС ЛПНП ужесточились. Достижение очень низких значений этого липидного показателя требует применения статинов в более высоких дозировках, что,

в свою очередь, ставит на повестку дня вопрос о безопасности долгосрочной липидснижающей терапии в высоких дозах [12]. Известно, что частота побочных эффектов зависит от дозы гиполипидемического препарата [13]. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) рекомендовало ограничить применение симвастатина в дозе 80 мг, после того как в исследовании SEARCH нашли сравнительно высокую частоту миопатий и рабдомиолиза. 28 февраля 2012 г. FDA потребовала внести поправки в описание препаратов группы статинов, касающиеся главным образом безопасности их применения в отношении повышения риска развития миопатий/рабдомиолиза и сахарного диабета (СД)/гипергликемии [14]. Сегодня в контексте применения статинов и их доз в первичной и вторичной профилактике крайне важно найти баланс соотношения польза–риск–стоимость.

Реальная клиническая практика

В России частота назначений статинов, а также приверженность этой терапии у пациентов с ГЛП при любой величине СС риска крайне низкая. Статины или не назначаются совсем, или назначаются курсами (только 39,8% пациентов постоянно принимают статины, по данным Российского исследования ЭФФОРТ) [15]. В реальной практике часто применяются низкие дозы статинов даже у больных высокого СС риска. По данным Российского исследования ПЕРСПЕКТИВА, у пациентов с ИБС среднесуточная доза симвастатина составила 18,5 мг, аторвастатина – 14,2 мг и розувастатина – 12,3 мг [16].

Итогом назначения врачами низких доз статинов в клинической практике является недостаточная эффективность лечения. Пациенты с ИБС достигают рекомендуемого (EAS/ESC, 2011) целевого уровня ХС ЛПНП (<1,8 ммоль/л) в 4% случаев (ПЕРСПЕКТИВА, 2010). В исследовании по первичной профилактике EURIKA целевое значение общего ХС <5,0 ммоль и ХС ЛПНП <3,0 ммоль/л достигали только 24,3% пациентов. Обращает на себя внимание и непродолжительность терапии статинами в России. Так, по данным исследования ЭФФОРТ, статины принимали до 1 года 30%, до 5 лет – 27% и более 5 лет – только 7% пациентов. Основными причинами такой низкой приверженности терапии статинами (по данным опроса врачей и пациентов в российских исследованиях ПОРА и ЭФФОРТ) являются боязнь развития побочных эффектов и отсутствие быстрого клинического эффекта от терапии (на это указывает каждый десятый пациент).

Клиническая практика в РФ требует дифференцированного подхода к выбору статина и его дозы, но особенно остро стоит вопрос об использовании низкой дозы препарата. Так как доля применения низких доз статинов в России высока, то существует необходимость оптимизации лечения пациентов с ГЛП и определение групп пациентов, которым действительно достаточно назначения низких доз статинов.

Применение ряда статинов в низких дозах, например, больными высокого СС риска (ИБС, инсульт, периферический атеросклероз и т.д.), приводит к недостаточному снижению уровня ХС ЛПНП (до 25%) и недостижению его целевого уровня, что повышает остаточный (резидуальный) СС риск. При неадекватной терапии статинами частота повторного инфаркта миокарда и других осложнений может достигать 20–30%.

Таблица 1. Процент снижения (от исходного) ХС ЛПНП, требуемый для достижения его целевого значения (адаптировано EAS/ESC, 2011)

Исходное значение ХС ЛПНП, ммоль/л	% снижения ХС ЛПНП для достижения целевых значений при разных категориях СС риска		
	<1,8 ммоль/л	<2,5 ммоль/л	<3,0 ммоль/л
>6,2	>70	>60	>55
5,2–6,2	65–70	50–60	40–55
4,4–5,2	60–65	40–50	30–45
3,9–4,4	55–60	35–40	25–30
3,4–3,9	45–55	25–35	10–25
2,9–3,4	35–45	10–25	<10
2,3–2,9	22–35	<10	–
1,8–2,3	<22		

Таблица 2. Снижение уровней ХС ЛПНП на фоне низких и средних доз статинов у пациентов с ГЛП (метаанализ, исследование VOYAGER [16])

Статин		Снижение ХС ЛПНП, %
Название	Доза, мг	
Розувастатин	5	-39
	10	-44
Аторвастатин	10	-36
	20	-41
Симвастатин	10	-27
	20	-33
	40	-39

Основные положения

1. Стратегия гиполипидемического вмешательства с позиции общего СС риска и уровня ХС ЛПНП в сыворотке крови.

Врачей часто интересует вопрос: при каком уровне СС риска следует начинать проведение лечебно-профилактических мероприятий? Установить такой порог бывает непросто, поскольку все имеющиеся у человека факторы риска (например, уровень общего ХС) действуют непрерывно.

Эксперты пришли к мнению, которое совпадает с позицией, изложенной в Европейских рекомендациях по ДЛП 2011 г., что начало терапии статинами и ее интенсивность (выбор доз) зависят от исходной величины СС риска и уровня ХС ЛПНП. Пациентов с ИБС, ее эквивалентами, СД, сниженной скоростью клубочковой фильтрации почек относят к категории высокого и очень высокого СС риска. У пациентов без клинических проявлений ССЗ (первичная профилактика) величина СС риска в течение ближайших 10 лет определяется по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation for Disease Control).

Эксперты считают, что целевой уровень ХС ЛПНП, которого следует достичь в процессе проведения лечебных и профилактических мероприятий, зависит от категории СС риска конкретного пациента (с учетом рекомендаций EAS/ESC, 2011):

- <1,8 ммоль/л при очень высоком СС риске и/или снижение исходного уровня ХС ЛПНП на $\geq 50\%$ при невозможности достижения целевого значения (класс рекомендаций I, уровень доказательности A), общий ХС <4,0 ммоль/л;
- <2,5 ммоль/л при высоком СС риске (IIa, A), общий ХС <4,5 ммоль/л;
- <3,0 ммоль/л при умеренном СС риске (IIa, C), общий ХС <5,0 ммоль/л.

Эксперты предлагают следующий алгоритм назначения статинов в клинической практике:

1. Оценить общий СС риск у конкретного пациента.
2. Обсудить с пациентом возможные пути и особенности профилактики ССЗ.
3. Определить целевой уровень ХС ЛПНП в соответствии с категорией СС риска.
4. Подсчитать в процентах степень снижения ХС ЛПНП для достижения целевого значения по формуле:

$$\frac{\text{исходный уровень ХС ЛПНП} - \text{целевой уровень ХС ЛПНП}}{\text{исходный уровень ХС ЛПНП}} \times 100$$

или воспользоваться табл. 1.

5. Выбрать статин и его стартовую дозу, которая обеспечит достижение целевого уровня ХС ЛПНП.
6. Учитывая вариабельность ответа на терапию статинами, при отсутствии или недостаточности гиполипидемического эффекта дозу следует титровать до достижения целевого уровня ХС ЛПНП.
7. Если монотерапия статинами в максимальной дозе не позволяет достичь цели, необходимо рассмотреть вопрос о назначении комбинированной терапии.
8. При выборе статина и его дозы следует учитывать пол, возраст, клиническое состояние пациента, факторы, повышающие риск осложнений, прием сопутствующих лекарственных средств и переносимость лечения.

2. Перспективы применения низких доз статина с учетом современных тенденций доказательной медицины и реальной клинической практики.

Появление статинов с высокой гипохолестеринемической активностью и реальная клиническая практика указывают на необходимость определения конкретного места низких доз статинов в гиполипидемической терапии. Это позволит обеспечить пере-

ход к адекватному лечению статинами в первую очередь пациентов очень высокого СС риска и избежать ошибок уже на старте терапии.

Назначение статина в низкой дозе должно соответствовать исходным показателям липидного спектра крови и возможности достижения на этой дозе целевого уровня ХС ЛПНП в соответствии с величиной СС риска пациента.

Как видно из табл. 2, у пациента с ГЛП для снижения уровня ХС ЛПНП в сыворотке крови на 40% достаточно назначить очень низкую (5 мг) дозу розувастатина, или низкую (10 мг) дозу аторвастатина, или среднюю (20/40 мг) дозу симвастатина. Низкая стартовая доза розувастатина позволяет быстро достигать адекватного снижения уровня ХС ЛПНП (до целевого значения).

Эксперты подчеркивают: пациенты с ССЗ, относящиеся к группам очень высокого и высокого СС риска, нуждаются в активной и немедленной монотерапии статинами высокими и средними дозами или в комбинированной терапии при любом уровне ХС ЛПНП в сыворотке крови.

3. Целевая популяция пациентов для низкой дозы статина.

Как **считают эксперты**, низкая доза – 5 мг розувастатина – может применяться в следующих случаях:

- у пациентов, нуждающихся в снижении уровня ХС ЛПНП в диапазоне до 40% [17, 18];
- у пациентов, нуждающихся в первичной профилактике СС осложнений [19, 20];
- у пациентов с умеренно повышенным (до 3,9 ммоль/л) уровнем ХС ЛПНП и с атеросклеротическим поражением сосудов [19, 20];
- у пациентов с низким (<2,0 ммоль/л) уровнем ХС ЛПНП и с атеросклеротическим поражением сосудов [20, 21];
- у пожилых пациентов, пациентов с факторами риска развития миопатии, такими как гипотиреоз, семейный анамнез миопатий, предшествующий анамнез мышечной токсичности при приеме других статинов, чрезмерное употребление алкоголя, монголоидная раса, умеренные нарушения функции почек (клиренс креатинина <60 мл/мин), прием циклоспорина, варфарина [20, 21];
- у пациентов, нуждающихся в комбинированной терапии статинами с фибратами, никотиновой кислотой, ингибитором абсорбции холестерина (эзетимибом) [12, 20].

4. Диета и польза раннего назначения низких доз статинов.

У пациентов с низким и умеренным СС риском в качестве эффективной гиполлипидемической стратегии могут использоваться нелекарственные вмешательства, например, липидснижающая диета, систематическая физическая нагрузка умеренной интенсивности, прекращение курения и нормализация массы тела.

Совет экспертов подчеркивает важность диеты как неотъемлемой части лечения нарушений липидного обмена. Следует помнить, что даже строгое соблюдение диеты позволяет снизить уровень ХС не более чем на 10–15% [22]. Поэтому у большинства пациентов для достижения целевого уровня липидов и липопротеидов сыворотки крови требуется добавление лекарственной терапии. Раннее назначение статинов вместе с диетой показано пациентам высокого и очень высокого СС риска.

5. Долгосрочная безопасность низких доз статинов.

Результаты исследования статинов с участием более 470 тыс. пациентов продемонстрировали, что все используемые в настоящее время статины, включая розувастатин, сравнимы по профилю безопасности и характеризуются хорошей переносимостью и низкой частотой развития нежелательных явлений [23–26]. Вероятность развития протеинурии на фоне 5 мг розувастатина низкая (0,2%) и сопоставима с другими статинами [14].

По данным метаанализа 13 рандомизированных исследований (91 140 пациентов) терапия статинами ассоциировалась с повышением риска развития СД на 9%, т.е. это 1 случай СД на 255 пациентов, получавших лечение статинами в течение 4 лет (чаще у пожилых). Однако клиническая эффективность статинов по снижению СС риска значительно перевешивает вероятность развития СД. Абсолютный риск развития СД среди пациентов, получавших статины, низкий – 1 случай на 1000 пациентов-лет лечения [26, 27]. Низкие дозы статинов, включая розувастатин, хорошо переносятся и, как правило, не вызывают побочных эффектов.

Заключение

С учетом высокой заболеваемости и смертности от ССЗ в РФ определение рациональных подходов к лекарственной терапии, обеспечивающей снижение частоты развития осложнений и улучшение прогноза заболевания, приобретает все большее значение. Статины – неотъемлемая часть терапии пациентов с высоким и очень высоким СС риском. Статины показаны и пациентам с умеренным СС риском, у которых, несмотря на немедикаментозную терапию, сохраняется повышенный уровень ХС ЛПНП.

Поиск места низких доз статинов в рутинной клинической практике обусловлен не проблемами безопасности средних и высоких доз статинов, а необходимостью предоставления врачам больших возможностей в выборе дозировок этих препаратов и их корректного применения для профилактики ССЗ.

Литература

1. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D on behalf of the Task Force. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J* 1997; 18: 1231–48.
2. Российский статистический ежегодник. 2009: Стат. сб. Росстат. М., 2009.
3. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994; 308: 367–72.
4. Law MR, Wald NJ. An ecological study of serum cholesterol and ischaemic heart disease between 1950 and 1990. *Eur J Clin Nutr* 1994; 48: 305–25.
5. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 1423.
6. Cholesterol Treatment Trialists' (CIT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–81.
7. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–9.
8. Shepberd J. Resource management in prevention of coronary heart disease: optimising prescription of lipid-lowering drugs. *Lancet* 2002; 359: 2271–3.

9. Wilt TJ, Bloomfield HE, MacDonald R et al. Effectiveness of statin therapy in adults with coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1427–36.
10. Vaughan CJ, Gotto AM Jr. Update on statins: 2003. *Circulation* 2004; 110: 886–92.
11. Ridker P et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Eng J Med* 2008; 359: 2195–207.
12. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–818.
13. Golomb BA, Evans MA. Statin Adverse Effects. A Review of the Literature and Evidence for a Mitochondrial Mechanism. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008; 8 (6): 373–418.
14. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm>
15. Бубнова МГ, Аронов ДМ. (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; 3: 13–22.
16. Бубнова МГ, Аронов ДМ, Оганов РГ. и др. (От имени исследователей). Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной практике. Российское исследование «ПЕРСПЕКТИВА» (часть I). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010; 6: 47–56.
17. Nicholls S et al. Meta-analysis of Comparative Efficacy of Increasing Dose of Atorvastatin Versus Rosuvastatin Versus Simvastatin on Lowering Levels of Atherogenic Lipids (from VOYAGER). *Am J Cardiol* 2010; 105: 69–75.
18. Blasetto JW, Stein EA, Brown WV et al. Efficacy of rosuvastatin compared with other statins at selected starting doses in hypercholesterolemic patients and in special population groups. *Am J Cardiol* 2003; 91 (Suppl.): 3C–10C.
19. Ridker P et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Eng J Med* 2008; 359: 2195–207.
20. Инструкция по медицинскому применению препарата Крестор. Рег. удостов. ЛП-000226 от 16.02.2011.
21. Underhill HR et al. Effect of Rosuvastatin Therapy on Carotid Plaque Morphology and Composition in Moderately Hypercholesterolemic Patients: A High-Resolution Magnetic Resonance Imaging. *Am Heart J* 2008; 155: 584 e1–e8.
22. Национальные рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2007; 6 (6). Прил. 3.
23. Bays H. Statin Safety: An Overview and Assessment of the Data - 2005. *Am J Cardiol* 2006; 97 (8, suppl. 1): 6C–26C.
24. Law M, Rudnicka A. Statin Safety: A systematic Review. *Am J Cardiol* 2006; 97 (8, suppl. 1): 52C–60C.
25. Jacobson T. Statin Safety: Lessons from New Drug Applications for Marketed Statins. *Am J Cardiol* 2006; 97 (8, suppl. 1): 44C–51C.
26. Cziraky M, Willey V, McKenney J et al. Statin Safety: An Assessment Using an Administrative Claims Database. *Am J Cardiol* 2006; 97 (8, suppl. 1): 61C–6C.
27. Sattar N et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet Published Online* 2010.

Согласованное мнение экспертов о целесообразности использования миокардиального цитопротектора триметазида (Предуктала МВ) в комплексной терапии больных с хроническими формами ишемической болезни сердца

Комитет экспертов: проф. Д.М.Аронов, проф. Г.П.Арутюнов, акад. РАМН, чл.-кор. РАН Ю.Н.Беленков, проф. М.Г.Бубнова, проф. Ю.А.Васюк, проф. С.Р.Гиляревский, проф. М.Г.Глезер, проф. Ю.А.Карпов, проф. Н.А. Козиолова, проф. Ю.М.Лопатин, проф. В.Ю.Мареев, акад. РАМН Р.Г.Оганов, проф. Н.Б.Перепеч, проф. А.Б.Хадзегова, проф. А.И.Чесникова, проф. С.С.Якушин

Expert consensus on the expediency of using the myocardial cytoprotector trimetazidine (Preductal MB) in the combination therapy of patients with chronic coronary heart

Expert Committee: Prof. D.M.Aronov, Prof. G.P.Arutyunov, Acad. of the Russian Academy of Medical Sciences and Corr. Member of the Russian Academy of Sciences Yu.N.Belenkov, Prof. M.G.Bubnova, Prof. Yu.A.Vasyuk, Prof. S.R.Gilyarevsky, Prof. M.G.Glezer, Prof. Yu.A.Karpov, Prof. N.A.Kozioлова, Prof. Yu.M.Lopatin, Prof. V.Yu.Mareyev, Acad. of the Russian Academy of Medical Sciences R.G.Oganov, Prof. N.B.Perepetch, Prof. A.B.Khadzegovа, Prof. A.I.Chesnikova, Prof. S.S.Yakushin

Вклад заболеваний системы кровообращения в общую смертность населения России на протяжении последних десятилетий стабильно превышает 50%. Каждый второй случай смерти от сердечно-сосудистых заболеваний обусловлен ишемической болезнью сердца (ИБС) [1]. Риск смерти больных ИБС возрастает при формировании хронической сердечной недостаточности (ХСН), развивающейся в связи с прогрессированием кардиосклероза, причинами которого являются острые коронарные синдромы и хроническая коронарная недостаточность.

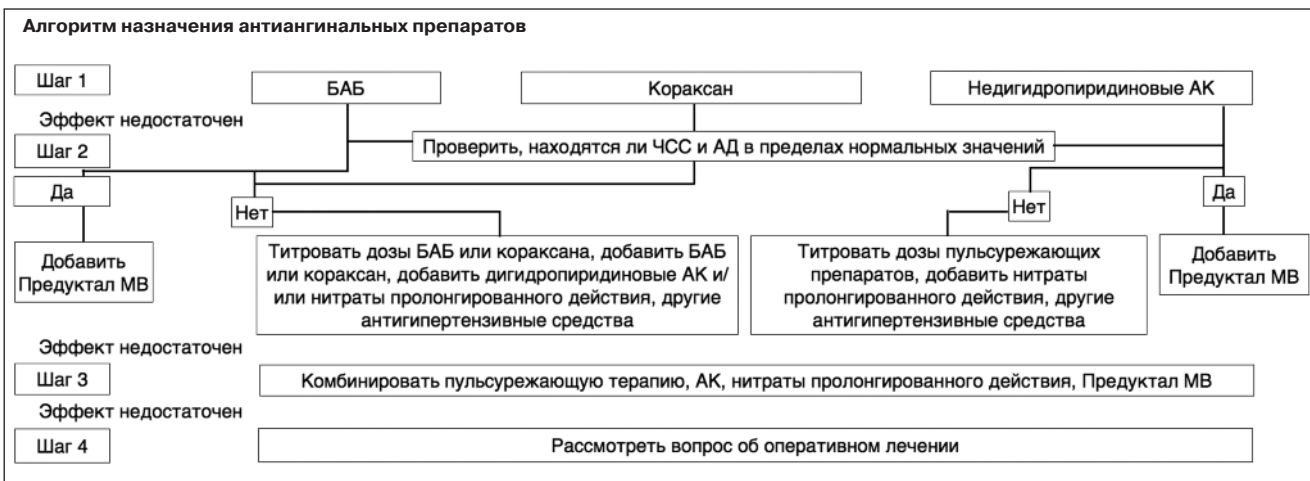
Несмотря на совершенствование медицинской помощи больным ИБС в Российской Федерации (увеличение частоты применения операций коронарного шунтирования, чрескожных коронарных вмешательств, препаратов с доказанным положительным влиянием на прогноз), в целом у пациентов сохраняется высокая частота приступов стенокардии, госпитализаций, снижение трудоспособности, инвалидизация и низкое качество жизни [2, 3].

С целью улучшения ситуации, учитывая новые данные, полученные в ходе клинических исследований, Совет экспертов считает необходимым обратить внимание врачей на возможность повышения эффективности терапии ИБС путем более частого использования миокардиального цитопротектора триметазидина. Триметазидин способен устранять (уменьшать) ишемию миокарда на ранних этапах ее развития (на уровне метаболических нарушений) и тем самым предотвращать возникновение ее более поздних проявлений – ангинозной боли, нарушений ритма сердца, снижения сократительной способности миокарда. В основе антиишемического действия триметазидина лежит его способность повышать синтез аденозинтрифосфорной кислоты в кардиомиоцитах при недостаточном поступлении кислорода за счет частичного переключения метаболизма миокарда с окисления жирных кислот на менее кислородозатратный путь – окисление глюкозы.

Как средство фармакотерапии ИБС триметазидин (Предуктал и Предуктал МВ) обладает хорошей доказательной базой.

- Результаты клинических исследований показывают, что использование триметазидина в составе комплексной терапии ИБС обеспечивает высокую антиангинальную и антиишемическую эффективность: увеличивает время до развития ишемических изменений на электрокардиограмме, уменьшает их выраженность, а также снижает частоту приступов стенокардии на 40–70% [3–7].

- Данные трех выполненных метаанализов 253 клинических исследований с участием 21 327 пациентов с ИБС свидетельствуют о том, что антиангинальная и антиишемическая эффективность триметазидина не отличается или даже несколько превосходит эффект антиангинальных препаратов, как влияющих на гемодинамические показатели (нитратов, дигидро- и недигидропиридиновых антагонистов кальция – АК, β -адреноблокаторов – БАБ, так и существенно не действующих на гемодинамику (никорандила, ранолазина) [8–10].
- Результаты клинических исследований и их метаанализы подтверждают хорошую переносимость терапии триметазидином, превосходящую переносимость антиангинальных препаратов с гемодинамическим действием [8, 9].
- Определяя место триметазидина в терапии больных с ИБС (см. рисунок), необходимо отметить, что антиангинальная и антиишемическая эффективность триметазидина, принимаемого в сочетании с БАБ, превосходит таковое действие пролонгированных нитратов и АК [11, 23]. Таким образом, при необходимости усиления антиангинальной терапии пациентам, получающим БАБ, к терапии целесообразно добавлять триметазидин.
- Выраженность положительного эффекта триметазидина возрастает по мере увеличения продолжительности лечения. При длительной терапии триметазидином увеличивается число больных, у которых улучшается функциональный класс стенокардии и/или достигается I функциональный класс, что считается одной из основных целей лечения больных со стенокардией [3, 11].
- Дополнительные преимущества терапии триметазидином могут быть получены у больных с систолической дисфункцией левого желудочка ишемической природы, в том числе после перенесенного острого инфаркта миокарда (ИМ). Препарат предотвращает снижение фракции выброса и способствует ее повышению за счет разных механизмов действия, в том числе через уменьшение объема гибернированного миокарда на фоне его длительной ишемии, а также снижение апоптоза и некроза кардиомиоцитов [3, 12–17]. Уменьшение частоты приступов стенокардии сопровождается улучшением функционального класса сердечной недостаточности, повышением толерантности (переносимости) физических нагрузок, улучшением показателей качества жизни, снижением числа сердечно-сосудистых осложнений после перенесенного ИМ (в том числе повторных ИМ и



- реваскуляризации), а также частоты госпитализаций [14–16, 24].
- При длительной терапии прием триметазидина улучшает выживаемость пациентов с дисфункцией ЛЖ [12, 18], в том числе и неишемического генеза.
 - Использование триметазидина до оперативных вмешательств на коронарных артериях (аортокоронарное шунтирование, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика) позволяет уменьшить выраженность повреждения миокарда во время проведения оперативного вмешательства [16–17, 19–21]. Длительное лечение триметазидином после оперативных вмешательств снижает вероятность возобновления приступов стенокардии и частоту госпитализаций по поводу острого коронарного синдрома, уменьшает выраженность ишемии, улучшает переносимость физических нагрузок и качество жизни [16–17].
 - При реабилитации больных после острого ИМ триметазидин потенцирует лечебные эффекты программы физических тренировок, а при самостоятельном его применении обладает способностью достоверно повышать физическую работоспособность больного и улучшать перфузию миокарда по данным изотопной скintiграфии миокарда [25, 26].
 - Проведенные фармакоэкономические исследования свидетельствуют об экономической целесообразности включения оригинального триметазидина МВ в комплексную терапию пациентов с ИБС [16, 22].
- Таким образом, включение миокардиального цитопротектора триметазидина МВ в схему лечения больных со стабильной стенокардией в соответствии с показаниями позволит существенно повысить эффективность терапии хронической ИБС.

Литература

1. Демографический ежегодник России. 2010. Стат. сб. Росстат. М., 2010.
2. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г., от имени исследователей – Рудоманов О.Г., Путьлина А.С. Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной клинической практике. Российское исследование «ПЕРСПЕКТИВА» (ч. I). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010; 6: 47–56.
3. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г., от имени исследователей – Рудоманов О.Г., Путьлина А.С. Новые возможности триметазидина МВ в лечении ишемической болезни сердца в условиях реальной клинической практики. Результаты Российского многоцентрового рандомизированного исследования «ПЕРСПЕКТИВА» (ч. II). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (6): 70–80.
4. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37: 279–88.
5. Dalla-Volta S, Maraglino G, DeHa-Valentina P, Desideri A. Comparison of trimetazidine with nifedipin in effort angina: a double-blind, cross-over study. *Cardiovasc Drug Ther* 1990; 4: 853–60.
6. Sellier P, Broustet JP. Assessment of antiischemic and antianginal effect at trough plasma concentration and safety of trimetazidine MR 35 mg in patients with stable angina pectoris: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3: 361–9.
7. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). *TRIMetazidine in Poland. Eur Heart J* 2001; 22: 2267–74.
8. Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized double-blind, controlled trials. *Coronary Artery Disease* 2003; 14: 171–9.
9. Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD003614.
10. Danchin N, Marzilli M, Parkbomenko O, Ribeiro JP. Efficacy Comparison of Trimetazidine with Therapeutic Alternatives in Stable Angina Pectoris: A Network Meta-Analysis. *Cardiology* 2011; 120: 59–72.
11. Оганов Р.Г., Глезер М.Г., Деев А.Д. (От имени исследователей). Результаты Российского исследования «ПАРАЛЛЕЛЬ»: Программа выявления пациентов с неэффективной терапией бета-блокаторами и сравнительной оценки эффективности добавления к терапии Предуктала МВ или изосорбида динитрата при стабильной стенокардии. *Кардиология*. 2007; 3: 4–13.
12. Gao D, Ning N, Niu X et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomized controlled trials in heart failure. *Heart* 2011; 97: 278–86.
13. Hu B, Li W, Hu T et al. Evaluation of trimetazidine in angina pectoris by echocardiography and radionuclide angiography: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Cardiol* 2011; 34 (6): 395–400.
14. Zhang L, Yizhou L, Hong J et al. Additional Use of Trimetazidine in Patients With Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; 59: 913–22.
15. Васюк Ю.А., Шальнова С.А., Школьник Е.Л., Куликов К.Г. Исследование ПРИМА: триметазидин с модифицированным высвобождением действующего вещества в лечении пациентов со стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда. Эпидемиологический и клинический этапы. *Кардиология*. 12 (8): 1–4.
16. Лопатин Ю.М., Дронова Е.Н. Клинико-фармакоэкономическая оценка длительного применения Предуктала модифицированного высвобождения у больных ишемической болезнью сердца, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2011, 10 (1): 67–72.
17. Lopatin Y, Dronova E. Beneficial effects of long-term trimetazidine modified-release therapy in patients having undergone percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2011; 32 (Abstract Suppl): 569.
18. Iyengar S, Rosamo G. Effects of antianginal drugs in stable angina in predicted mortality risk after surviving a myocardial infarction (METRO). *Am J Cardiovasc Drugs* 2009; 9 (5): 293–7.
19. Steg PG, Grollier G, Gally P et al. A randomized double-blind trial of intravenous trimetazidine as adjunctive therapy to primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2001; 77: 263–73.
20. Labrou A, Giannoglou G, Ziotas D et al. Trimetazidine administration minimizes myocardial damage and improves left ventricular function after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007; 7: 143–50.
21. Tinerir B, Colak O, Alatas O et al. Measurement of troponin T to detect cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 2173–6.
22. Фендрикова А.В., Скибицкий В.В. Эффективность оригинального препарата триметазидина МВ у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и сохраняющимися на фоне применения генериков триметазидина приступами стенокардии (исследование ЭТАЛОН). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011; 10 (4): 96–100.
23. Nesukay E. Assessment of the most effective combination of antianginal medications in the treatment of patients with stable angina pectoris. WCC-12-ABS-1257.
24. Kim J et al. Effect of trimetazidine therapy in AMI patients; from Korean Acute Myocardial Infarction Registry (KAMIR). WCC-12-ABS-1621.
25. Аронов Д.М., Тартаковский Л.Б., Новикова Н.К. Значение триметазидина в реабилитации больных после инфаркта миокарда. *Кардиология*. 2002, 42 (2): 14–20.
26. Belardinelli R. Benefits of the metabolic approach in cardiac rehabilitation. *Heart Metab* 2008; 39: 25–8.

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Российское общество кардиосоматической реабилитации
и вторичной профилактики (РосОКР)
ФБГУ «Государственный научно-исследовательский центр
профилактической медицины» Минздрава РФ
Российское кардиологическое общество (РКО)
Департамент здравоохранения г. Москвы

**X Российская научная конференция РосОКР с международным
участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии»**
Март 2013 г., Москва

Информационное письмо

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в объединенной X Российской научно-практической конференции Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии», которая состоится в марте 2013 г. в Москве.

Основная тематика конференции:

- Достижения, нерешенные вопросы кардиореабилитации в России.
- Лечение и реабилитация больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями с сопутствующей патологией других органов.
- Вторичная профилактика при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.
- Сочетанная реабилитация при кардиальной и сопутствующей соматической патологии.
- Медикаментозная терапия в кардиологической реабилитации и вторичной профилактике.
- Реабилитация больных после хирургических вмешательств в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.
- Реабилитация больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы на курортах и в санаториях, применение немедикаментозных методов.
- Патофизиологические аспекты физических нагрузок, физических тренировок у кардиальных и кардиосоматических больных.
- Методы диагностики и контроля в реабилитации и профилактике.

Правила оформления тезисов:

1. Тезисы принимаются оргкомитетом до 10 февраля 2013 г.
2. Объем тезисов – 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см. Пожалуйста, используйте шрифт Times New Roman 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.
3. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки – фамилия и инициалы авторов, без указания научных степеней и титулов; с новой строки – учреждение, город. Далее содержание тезисов: цель, методы исследования, полученные результаты, заключение. Не следует приводить ссылки на литературу. В названии тезисов не допускаются сокращения.
4. Тезисы принимаются только в электронном виде в формате Word на электронный адрес: E-mail: ERodzin-skaya@gnicpm.ru (Родзинская Елена Михайловна) либо по почте в конверте, на компакт-диске, в формате Word и на бумаге в двух экземплярах. На втором экземпляре тезисов следует указать адрес для переписки, телефон, факс, электронный адрес.

Внимание! Тезисы должны быть получены оргкомитетом до 10 февраля 2013 г.

Заявку на бронирование мест в гостинице направлять по адресу оргкомитета, старшему научному сотруднику Красницкому Владимиру Борисовичу.
Тел.: (495) 627–03–03; (499) 553–66–38; E-mail: VKrasnitsky@gnicpm.ru

Заявки на выступления направлять по адресу оргкомитета, зам. председателя Конференции д-ру мед. наук, проф. Бубновой Марине Геннадьевне:

факс: (495) 624–01–15; E-mail: MBubnova@gnicPM.ru

или д-ру мед. наук, проф. Аронову Давиду Мееровичу: E-mail: DAronov@gnicPM.ru

Организационный взнос в размере 300 руб. оплачивается при регистрации.

Информация о конференции размещена на сайте РосОКР www.rosokr.ru.

Адрес оргкомитета: 101990 Москва, Петроверигский пер., 10,

ФБГУ ГНИЦ профилактической медицины Минздрава РФ, оргкомитет научной конференции.

Тел./факс: (495) 624–01–15, 623–59–17.

Правила предоставления рукописей к публикации в журнале «CardioСоматика» (Кардиосоматика)

Уважаемые коллеги! Журнал РосОКР «CardioСоматика» (Кардиосоматика) готов принимать статьи к публикации

I. Общие требования к предоставляемым материалам

1. Статья должна соответствовать профилю и уровню научных публикаций журнала.
2. Язык публикуемых статей – русский.
3. Объем статьи не должен превышать 14 страниц (30 000 знаков). Список литературы следует ограничивать основными источниками (желательно не более двадцати).
4. Очередность публикации статей определяет редакция.
5. Статьи публикуются при положительном решении редакции. Автор может получить мотивированный отказ в публикации от главного редактора журнала по телефону или электронной почте.
6. К рассмотрению принимаются статьи, направленные в редакцию:
 - на электронном носителе (дискета, CD, DVD, флеш-диск);
 - посредством электронной почты по адресу: aronovdm@mail.ru проф. Аронову Д.М.Предоставление статьи на бумажном носителе не обязательно. Статьи, CD-диски и другие электронные носители не возвращаются.
7. Статья предоставляется в виде единого файла, включающего рисунки, таблицы, список литературы, резюме с ключевыми словами. Формат файла MS Word или rtf. Желательно использование популярных шрифтов (Times New Roman, Arial и т.д.), размер шрифта 12, межстрочный интервал полуторный. Таблицы следует оформлять средствами MS Word непосредственно в статье. Название графического материала необходимо приводить в ссылке на него, а нумерацию производить арабскими цифрами. По умолчанию графические материалы будут напечатаны в черно-белом исполнении, по возможности – в цвете.
8. Титульный лист должен содержать фамилию, имя и отчество автора; ученые степени, звания, должность и место работы; контактную информацию (почтовый адрес с индексом, телефон, адрес электронной почты). Если авторов несколько, необходимо указать информацию о каждом авторе.
9. Авторы несут ответственность за содержание статей и за сам факт их публикации.
10. Редакция не всегда разделяет мнения авторов и не несет ответственности за недостоверность публикуемых данных.
11. Редакция не несет ответственности перед авторами и/или третьими лицами и организациями за возможный ущерб, нанесенный публикацией статьи.
12. Научные статьи на усмотрение редакции могут быть подвергнуты независимой экспертизе (рецензированию). Рецензенты – специалисты ведущих российских клиник и институтов, доктора медицинских наук.

II. Требования ВАК к публикациям

Необходимо предоставить (дополнительно к вышеописанному):

- краткую аннотацию статьи на русском языке;
- перечень ключевых слов на русском языке.

В конце статьи обязателен библиографический список. Его оформление должно соответствовать ГОСТ 7.0.5-2008. «Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления».

В случае невыполнения указанных требований редакция оставляет за собой право отказать в публикации статьи.

КАРДИОГАЗЕТА

№1 2012

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

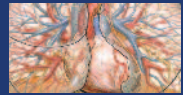


За последние годы производство энергетических напитков значительно увеличилось, в обширных рекламных кампаниях «энергетики» преподносятся как лучшее средство держать себя в тонусе. Однако подобные напитки могут причинить непоправимый вред здоровью. Стр. 2.

ГИПЕРТЕНЗИЯ



Единичный случай повышенного артериального давления на приеме у врача необязательно означает артериальную гипертензию. Стр. 8.



Инструментальная диагностика легочной гипертензии: какие существуют методы? Стр. 10.

РЕАБИЛИТАЦИЯ

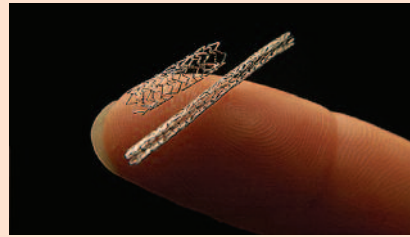


Проблема восстановления здоровья больных, перенесших инфаркт миокарда, в нашей стране уделяется большое внимание, и в системе реабилитации таких больных важное место занимает поликлинический этап. Стр. 23.

Современные технологии на службе лечения атеросклеротических поражений сосудов

Сердечно-сосудистые заболевания – ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия, инсульт головного мозга, окклюзионные поражения аорты и абдоминальных, периферических артерий – становятся наиболее частой причиной заболеваемости, смертности и инвалидизации населения индустриально развитых стран. В основе этих заболеваний лежит единый патологический процесс – атеросклероз.

Совсем недавно единственным хирургическим методом лечения ИБС была операция коронарного шунтирования. Сейчас многим больным удается избежать хирургического вмешательства благодаря использованию эффективных и малотравматичных эндоваскулярных методов. Наряду с медикаментозной терапией и хирургическим лечением ИБС в последнее десятилетие в интервенционной кардиологии активно внедряют в практику высокотех-



нологичные способы восстановления коронарного кровотока, наиболее эффективным из которых является коронарное стентирование.

Стентирование пораженных сегментов коронарных артерий имеет много преимуществ перед другими видами реваскуляризации. Прежде всего методика ко-

ронарного эндопротезирования позволяет эффективно восстанавливать кровоток у больных в первые часы острого инфаркта миокарда. Кроме того, использование стентирования при лечении больных пожилого возраста не увеличивает риск церебральных и других острых осложнений после вмешательства. → |стр. 20

ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

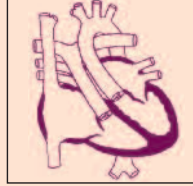
По данным популяционных исследований, примерно 30% взрослых людей хотя бы один раз в жизни перенесли кратковременную утрату сознания. Синкопальные состояния обычно вызывают серьезное беспокойство и настойчивость, поскольку большая часть фатальных исходов при синкопе обусловлена тяжестью сердечно-сосудистой патологии, нежели синкопе как таковым. Поэтому своевременная синдромологическая и нозологическая диагностика с целью уточнения прогноза и выбора адекватных методов терапии является главной для кардиологов задачей, решение которой призвано увеличить продолжительность и улучшить качество жизни пациента. Интервью с руководителем лаборатории кардионеврологии Научного центра неврологии РАМН, профессором А.В.Фонякиным читайте на стр. 3.

ВРОЖДЕННАЯ ПАТОЛОГИЯ

Корригированная транспозиция магистральных сосудов (КТМС) является относительно редким врожденным пороком и представляет собой врожденный порок бледного типа, при котором устье аорты располагается в морфологически правом желудочке, но физиологически – артериальном, а легочная артерия начинается в морфологически левом желудочке, но физиологически – венозном (рис. 1). Однако, несмотря на эти аномалии, сохраняется нормальное кровообращение.

Порок несколько чаще встречается среди лиц мужского пола. В большинстве случаев КТМС сочетается с другими врожденными пороками сердца, наиболее частые из которых: дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), недостаточность трехстворчатого клапана, аномалии Эбштейна. Из экстракардиальных аномалий КТМС часто сочетается с асплинией. → |стр. 22

Рис. 1. КТМС. Транспозиция магистральных сосудов, инверсия желудочков, интактная межжелудочковая перегородка, левосторонняя дуга аорты.



Газета зарегистрирована в Федеральном комитете Российской Федерации по печати.

Рег. номер ПИ № ФС77-47189

Тираж 15 000 экз.

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

Все права защищены. © 2012 г.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

В статьях представлены точные адреса авторов, которые могут не совпадать с адресом редакции.

«ОБЪЕДИНЕННАЯ РЕДАКЦИЯ»

Телефон факс: +7 (495) 509-38-43

E-mail: oob@med.ru

Медицинский директор:

Е.А. Фоменко

Исполнительный директор:

Э.А. Белова

Научные редакторы:

Д.А. Караев, А.В. Шутова (старший научный редактор)

Иллюстратор:

Э.А. Шадковский

«Медиа Медика»

Адрес: 115094, Москва, Земляной вал, стр. 19

Почтовый адрес: 127095, Москва, А/я 37

Телефон факс: +7 (495) 926-2983

E-mail: media@con-med.ru

Электронная версия: www.con-med.ru

Директор: Г.И. Сергеев

Менеджер по рекламе: Т.А. Романюк

Отдел по работе с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-2983 (пол. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru

Тираж: 15 000 экземпляров
Периодичность: 4 номера в год
Тип издания: медицинская газета
Целевая аудитория: кардиологи стационаров и амбулаторий

www.con-med.ru



MEDIA MEDICA

Медиа Медика



«Consilium Medicum»
 • для практикующих врачей
 • 12 номеров в год
 • каждый номер посвящен различным разделам медицины
 • тираж 55 000 экз.



«Справочник Поликлинического Врача»
 • для врачей поликлиник
 • 12 номеров в год
 • тираж 45 000 экз.



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



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



«Кардиогазета»
 • для кардиологов и терапевтов
 • 4 номера в год
 • тираж 15 000 экз.



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



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



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



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



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



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



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

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



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



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



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



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



«Дневник психиатра»
 • для психиатров
 • 4 номера в год
 • гл. редактор П.В.Морозов
 • тираж 15 000 экз.



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



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



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



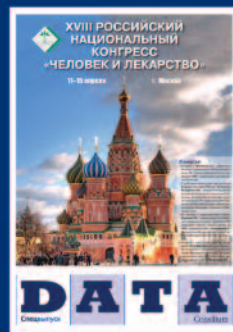
«ЖКТ»
 • для гастроэнтерологов
 • 4 номера в год
 • тираж 15 000 экз.



«Участковый Терапевт»
 • для терапевтов поликлиник
 • 6 номеров в год
 • тираж 35 000 экз.



«Участковый Педиатр»
 • для педиатров
 • 6 номеров в год
 • тираж 15 000 экз.



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