

CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

Научно-практический рецензируемый журнал РосОКР

ТЕМА НОМЕРА: ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ, НЕ СВЯЗАННЫЕ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Критерии диагностики и распространенность кардиального синдрома X по данным трех стационаров Санкт-Петербурга

Оптимизация ранней диагностики стрессорной кардиомиопатии вследствие хронического психоэмоционального перенапряжения

Пролапс митрального клапана: диагностика, стратификация факторов риска, первичная профилактика

Обзор литературы. Варианты поражения сердечно-сосудистой системы при сифилисе

Результаты санаторно-курортной реабилитации пациентов с дисплазией соединительной ткани

КАРДИОПРОФИЛАКТИКА

Эффективность фиксированной комбинации лозартана и гидрохлоротиазида у больных артериальной гипертензией при разном типе ремоделирования левого желудочка в наблюдательной программе ПРОГНОЗ

Проблема профилактики инсульта в реальной клинической практике

Фибрилляция предсердий: эпидемиология, особенности течения разных форм и выживаемость больных на северо-западе России

Фармакоэкономические аспекты применения препарата Зокардис® (зофеноприл) у российских пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Плейотропные эффекты статинов на современном этапе их изучения (фокус на аторвастатин). Часть I
Роль статинов в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы)

СОЧЕТАННАЯ ПАТОЛОГИЯ

Сердечно-сосудистые заболевания, кардиореабилитация и сексуальная активность. Часть I: общие рекомендации, физические тренировки и сердечно-сосудистые препараты

Гиполипидемическая и гепатопротекторная эффективность фиксированной комбинации эссенциальных фосфолипидов с метионином на фоне терапии аторвастатином у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом типа 2, страдающих гиперлипидемией (исследование ОЛИМП, часть I).

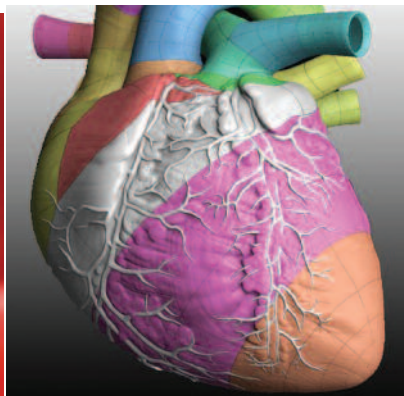
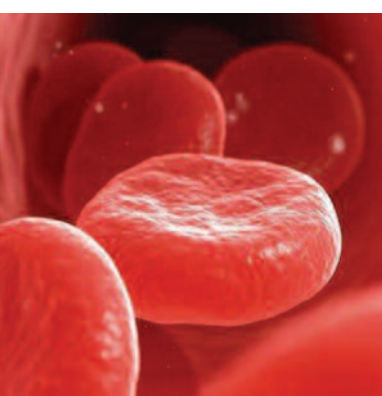
Возможности коррекции гиперурикемии аторвастатином при метаболическом синдроме

ИНФОРМАЦИЯ

Заключение экспертов Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР) об обоснованности повышения доз статинов в клинической практике

Последипломное образование врачей в ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава РФ

Информационное письмо





ГЛЮКОМЕТР

без кодирования –
проще
простого!

Высокая точность измерений • Не требует кодирования • Фермент нового поколения

Сахарный диабет относится к числу наиболее распространенных болезней цивилизации. Диабет даже называют эпидемией 21 века. Но сегодня можно жить с ним долго и добиваться успехов в жизни. Надо только научиться управлять диабетом. А чтобы им эффективно управлять, надо знать свой уровень сахара крови. Для этого существуют так называемые средства самоконтроля, а проще говоря, глюкометры. Но какой выбрать, какой лучше, точнее, проще в использовании?

Давайте обратимся к производителям. А кто вообще придумал глюкометр?

Первый переносной глюкометр был предложен немецкой компанией «Байер». И случилось это в 1969 г. А в 1985 г. компания «Байер» разработала и вывела на рынок следующую новинку – глюкометр, который впервые позволял сохранять результаты измерений в памяти, предоставляя возможность их сравнивать.

Вскоре компания «Байер» предложила технологию, позволившую уменьшить размер капли крови для тестирования и не делать анализ столь травмирующим. Эта технология основана на капиллярном всасывании крови тест-полоской.

Последняя инновация от компании «Байер» – это технология **«Без кодирования»**.

Эта технология используется в работе нового глюкометра – **«Контур ТС» (CONTOUR TS)**, Технология «Без кодирования» уникальна тем, что пациенту больше не надо вводить чип или цифры при открывании каждого нового флакона тест-полосок. Как оказалось, колоссальное число людей при выполнении этой процедуры ошибаются по самым разным причинам: из-за своей невнимательности или из-за того, что недопоняли, что и как надо делать. Они забывают о необходимости введения кода или вводят его неправильно. Соответственно, они получают неверный результат. Неправильно кодированный прибор может давать результат с ошибкой до 43% и выше – это очень значимо, особенно для людей с лабильным диабетом или находящихся на инсулине, ведь ошибки в дозе инсулина могут быть опасны для жизни.

Каждая тест-полоска к глюкометру **«Контур ТС»** содержит в себе специальный дополнительный электрод, который и позволяет глюкометру определять ее свойства. Поэтому пациенту не надо задумываться, правильно ли закодирован прибор. Тестирование с помощью глюкометра **«Контур ТС»** очень простое – нужно только вставить тест-полоску в порт и поднести палец с крошечной капелькой крови к кончику полоски. Даже на кнопки не надо нажимать! **«Контур ТС»** прост в применении и точен, т.к. исключаются ошибки, связанные с неправильным кодированием. В тест-полосках используется фермент нового поколения, исключая нежелательные влияния на результат неглюкозных сахаров, лекарственных препаратов, кислорода и пр. Время измерения составляет всего 8 сек, что позволяет пользоваться прибором на работе, дома, в дороге.

www.bayerhealthcare.ru

Телефон бесплатной горячей линии по глюкометрам «Байер» 8 800 200 44 43

CardioСоматика
(КардиоСоматика)
№ 3, 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.

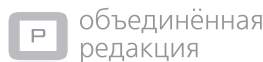
В статьях могут быть указаны коммерческие названия
лекарственных препаратов компаний-рекламодателей.

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.



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

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.

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

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

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

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. 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)

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: ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ, НЕ СВЯЗАННЫЕ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Критерии диагностики и распространенность кардиального синдрома X по данным трех стационаров Санкт-Петербурга	5
M.G.Kolesnichenko, S.A.Bolduyeva, I.A.Leonova, D.V.Ryzhkova, A.V.Kecherukova, D.V.Teplyakov, A.O.Nesterko, A.S.Lipunova, O.V.Zakharova	
Criteria of diagnostic and prevalence of cardiac X syndrome according to three hospitals of St. Petersburg	5
M.G.Kolesnichenko, S.A.Bolduyeva, I.A.Leonova, D.V.Ryzhkova, A.V.Kecherukova, D.V.Teplyakov, A.O.Nesterko, A.S.Lipunova, O.V.Zakharova	
Постановка диагноза стрессорной кардиомиопатии вследствие хронического психоэмоционального перенапряжения	12
С.А.Бондарев, В.С.Василенко	
Optimisation of Early Diagnosis of Stress-induced Cardiomyopathy Caused with Chronic Psychoemotional Strain	12
S.A.Bondarev, V.S.Vasilenko	
Пролапс митрального клапана: диагностика, стратификация факторов риска, первичная профилактика	17
Л.Т.Пименов, М.Ю.Сметанин, С.Ю.Андреев	
Mitral valve prolapse: Diagnosis, stratification of risk factors, primary prevention	17
L.T.Pimenov, M.Yu.Smetanin, S.Yu.Andreyev	
Обзор литературы. Варианты поражения сердечно-сосудистой системы при сифилисе	22
Е.А.Дегтярева, Л.А.Захарова	
Review of Literature. Types of involvement of the cardiovascular system in syphilis	22
E.A.Degtyareva, L.A.Zakharova	
Результаты санаторно-курортной реабилитации пациентов с дисплазией соединительной ткани	28
Г.С.Дубилей, А.С.Исаева, О.А.Фомина, И.Ю.Горева	
The results of sanatorium-and-spa aftertreatment of patients with connective tissue dysplasia	28
G.S.Dubilej, A.S.Isaeva, O.A.Fomina, I.Yu.Goreva	

КАРДИОПРОФИЛАКТИКА

Эффективность фиксированной комбинации лозартана и гидрохлоротиазида у больных артериальной гипертензией при разном типе ремоделирования левого желудочка в наблюдательной программе ПРОГНОЗ	32
М.Г.Бубнова, Д.М.Аронов (от имени исследователей)	
Efficacy of a fixed-dose combination of losartan and hydrochlorothiazide in hypertensive patients with different types of left ventricular remodeling in the observational PROGNOSIS program	32
M.G.Bubnova, D.M.Aronov (on behalf of investigators)	
Проблема профилактики инсульта в реальной клинической практике	41
И.М.Марусенко, Ю.А.Кутюва, Н.Н.Везикова	
The problem of stroke prevention in real clinical practice	41
I.M.Marusenko, Yu.A.Kutovaya, N.N.Vezikova	
Фибрилляция предсердий: эпидемиология, особенности течения разных форм и выживаемость больных на северо-западе России	45
Е.В.Сердечная, С.В.Юрьева, Б.А.Татарский	
Atrial fibrillation: Epidemiology, specific features of the course of its different forms and survival of patients in the North-West of Russia	45
E.V.Serdechnaya, S.V.Yuryeva, B.A.Tatarsky	
Фармакоэкономические аспекты применения препарата Зокардис® (зофеноприл) у российских пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями	51
В.В.Ряженев	
Use of Zocardis® (zofenopril) in Russian patients with cardiovascular diseases	51
V.V.Ryazhenov	

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Плейотропные эффекты статинов на современном этапе их изучения (фокус на аторвастатин). Часть I	55
Д.М.Аронов, М.Г.Бубнова	
Pleiotropic effects of statins at the present stage of their study (focus on atorvastatin). Part I	55
D.M.Aronov, M.G.Bubnova	
Роль статинов в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы)	64
Р.А.Еганян	
Role of statins in the primary prevention of cardiovascular diseases (a review of literature)	64
R.A.Eganyan	

СОЧЕТАННАЯ ПАТОЛОГИЯ

Сердечно-сосудистые заболевания, кардиореабилитация и сексуальная активность. Часть I: общие рекомендации, физические тренировки и сердечно-сосудистые препараты	70
М.Г.Бубнова, Д.М.Аронов	
Cardiovascular diseases, cardiac rehabilitation, and sexual activity. Part I: general recommendations, physical trainings, and cardiovascular agents	70
M.G.Bubnova, D.M.Aronov	
Гиполипидемическая и гепатопротекторная эффективность фиксированной комбинации эссенциальных фосфолипидов с метионином на фоне терапии аторвастатином у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом типа 2, страдающих гиперлипидемией (исследование ОЛИМП, часть I).	82
М.Г.Бубнова, Д.М.Аронов, В.А.Евдаков	
The hypolipidemic and hepatoprotective efficacies of a fixed-dose combination of essential phospholipids with methionine during atorvastatin therapy in hyperlipidemic patients with cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus (OLYMP trial, Part 1)	82
M.G.Bubnova, D.M.Aronov, V.A.Evdakov	
Возможности коррекции гиперурикемии аторвастатином при метаболическом синдроме	93
С.В.Недогода, Е.В.Чумачок, А.А.Ледяева, В.В.Цома, А.С.Саласыук	
Possibilities for correcting hyperuricemia with atorvastatin in metabolic syndrome	93
S.V.Nedogoda, E.V.Chumachok, A.A.Ledyeva, V.V.Tsoma, A.S.Salasyuk	

ИНФОРМАЦИЯ

Заключение экспертов Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР) об обоснованности повышения доз статинов в клинической практике	98
Opinion of the Experts of the National Society of Atherosclerosis Study (NSAS), Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention (RSCRSP), on the substantiation of increasing statin dosages in clinical practice	98
Последипломное образование врачей в ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава РФ	102
Postgraduate education of physicians at the State Research Center of Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation	102
Информационное письмо	102
Information Letter	102

Критерии диагностики и распространенность кардиального синдрома X по данным трех стационаров Санкт-Петербурга

М.Г.Колесниченко¹, С.А.Болдуева¹, И.А.Леонова¹, Д.В.Рыжкова², А.В.Кечерукова¹, Д.В.Тепляков³, А.О.Нестерко⁴, А.С.Липунова¹, О.В.Захарова¹

¹ГОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова Минздрава РФ, Санкт-Петербург; ²ФГБУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Минздрава РФ, Санкт-Петербург; ³ГБУЗ Городская Покровская больница, Санкт-Петербург; ⁴Городская многопрофильная больница №2, Санкт-Петербург

Резюме. Цель – изучить распространенность кардиального синдрома X (КСХ) в трех кардиологических стационарах Санкт-Петербурга и разработать алгоритм диагностики данного заболевания.

Материалы и методы: на этапе скрининга проанализированы 11 192 истории болезни пациентов с болями в грудной клетке, которым была выполнена коронарография. Среди 1343 пациентов с неизменными коронарными артериями у 220 (16,4%) больных при выписке установлен диагноз КСХ. После проведения нагрузочных тестов из этой группы были выделены 63 пациента, у которых тест был положительным и диагноз КСХ был наиболее вероятным. Указанной группе больных были проведены позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) миокарда в покое, пробы с дипиридамолом и холодного теста.

Результаты: на основании данных ПЭТ при пробе с дипиридамолом у всех обследуемых пациентов не было выявлено нарушений резерва эндотелийнезависимой вазодилатации (РЭНВ). По результатам холодовой пробы пациенты были разделены на 2 группы: лица с наличием нарушений резерва эндотелийзависимой вазодилатации (РЭЗВ) – 35 человек и пациенты без нарушений РЭЗВ – 28 больных. Таким образом, нарушения перфузии миокарда, связанные со снижением коронарного резерва вследствие микроциркуляторных нарушений, были выявлены только у 35 (55,6%) пациентов, следовательно, диагноз КСХ верифицирован только у этих больных. На основании показателей миокардиального кровотока в покое и на фоне холодовой пробы, полученных при ПЭТ, разработана математическая модель, которая позволяет эффективно диагностировать КСХ. В клинической практике наблюдается гипердиагностика КСХ. Для подтверждения данного диагноза необходимо верифицировать нарушения перфузии миокарда.

Ключевые слова: кардиальный синдром X, микроваскулярная стенокардия, нагрузочный тест, позитронно-эмиссионная томография.

Criteria of diagnostic and prevalence of cardiac X syndrome according to three hospitals of St. Petersburg

M.G.Kolesnichenko¹, S.A.Bolduyeva¹, I.A.Leonova¹, D.V.Ryzhkova², A.V.Kecherukova¹, D.V.Teplyakov³, A.O.Nesterko⁴, A.S.Lipunova¹, O.V.Zakharova¹

¹North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov Ministry of Public Health and Social Development, St. Petersburg; ²Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg; ³Pokrovskaya Municipal Hospital, St. Petersburg; ⁴City multi-profile Hospital №2, St. Petersburg

Summary. The purpose – to evaluate prevalence of cardiac X syndrome (CSX) in three cardiologic clinics of St. Petersburg and to develop the algorithm of diagnostics of this disease.

Materials and methods: at a stage of screening 11 192 records of patients with chest pain and coronarography were analyzed. Among 1343 patients with normal coronary arteries at 220 (16,4%) patients CSX diagnosis was established before discharge. After carrying out of stress-tests 63 patients with probable diagnosis of CSX were allocated. This group of patients was referred to PET of a myocardium in rest, during tests with dipiridamol and cold test.

Results: by data of PET at test with dipiridamol at all surveyed patients it was not revealed violations of a reserve of endothelium-independent vasodilatation. By results of cold test patients were divided into 2 groups: persons with existence of violations of a reserve of endothelium-dependent vasodilatation – 35 people, and patients without reserve of endothelium-dependent vasodilatation violations – 28 patients. Thus, violations of a perfusion of the myocardium, connected with decrease of coronary reserve due to micro-circulation disturbance were revealed only at 35 patients; therefore, the diagnosis «cardiac X syndrome» is verified only at these patients. On the basis of such results, received at PET, the mathematical model which allows diagnosis cardiac X syndrome is developed.

Key words: cardiac X syndrome, microvascular angina pectoris, stress-test, positron-emission tomography.

Сведения об авторах

Колесниченко Мария Георгиевна – зочный аспирант каф. факультетской и госпитальной терапии СЗГМУ им. И.И.Мечникова

Болдуева Светлана Афанасьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской и госпитальной терапии СЗГМУ им. И.И.Мечникова

Леонова Ирина Анатольевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской и госпитальной терапии СЗГМУ им. И.И.Мечникова

Рыжкова Дарья Викторовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ РНЦРХТ

Кечерукова Ася Владимировна – зав. отд-нием функциональной диагностики СЗГМУ им. И.И.Мечникова

Тепляков Дмитрий Валентинович – ангиохирург, зав. отд-нием рентгенохирургии Городской Покровской больницы

Нестерко Андрей Онуфриевич – д-р мед. наук, зам. глав. врача по терапии ГМПБ №2

Липунова Алена Сергеевна – аспирант каф. факультетской и госпитальной терапии СЗГМУ им. И.И.Мечникова

Захарова Ольга Владимировна – аспирант каф. факультетской и госпитальной терапии СЗГМУ им. И.И.Мечникова

Введение

С внедрением в кардиологическую практику метода коронарографии (КАГ) у пациентов с ангинозными болями все чаще выявляются неизменные коронарные артерии (КА). По разным литературным данным, количество таких больных составляет 15–30% от всех лиц, которым выполняется КАГ [1–5].

Впервые данную патологию описал в 1973 г. Н.Кетр, который собрал данные о 200 пациентах с болями в грудной клетке, признаками ишемии миокарда по результатам стресс-теста и нормальными КА. Именно по его предложению стенокардию, развивающуюся при отсутствии спазма и коронарографических признаков поражения крупных (эпикардальных) КА, стали называть «кардиальным синдромом Х» (КСХ) [3, 6, 7]. КСХ обычно относят к одной из клинических форм ишемической болезни сердца (ИБС), поскольку понятие «ишемия миокарда» включает все случаи дисбаланса между поступлением кислорода и потребностью миокарда в нем независимо от причин, его вызывающих [1, 2, 4]. К общепринятым критериям диагностики КСХ в настоящее время относятся боли в грудной клетке ангинозного характера, положительный нагрузочный тест, неизменные по данным КАГ КА [1, 2, 4–6, 8–10].

До недавнего времени клиническая значимость КСХ казалась довольно ограниченной. Во-первых, представлялось, что КСХ встречается только у относительно небольшой группы больных. Во-вторых – что прогноз для жизни у больных с КСХ более благоприятный, чем у лиц с классическим атеросклеротическим поражением эпикардальных артерий сердца [11]. Тем не менее в последние годы получены данные о том, что больные с КСХ в 5–20% случаев переносят инфаркт миокарда [4, 12, 13]. По первым результатам крупного международного исследования WISE (2004 г.), у 74 женщин с КСХ в течение 3 лет наблюдений не было зафиксировано ни одного случая смерти и развития инфаркта миокарда [14, 15], однако, по данным последнего анализа результатов WISE (2006–2009 гг.), в котором пациентки с КСХ сравнивались со здоровыми женщинами, сердечно-сосудистые события, включая инсульт, острый инфаркт миокарда и госпитализации по поводу сердечной недостаточности в три раза чаще встречались в группе КСХ. Не было выявлено статистической разницы по частоте смерти от сердечно-сосудистых причин в обеих группах, но смертность от всех причин была более высокой в группе женщин с КСХ [14–17].

Данной проблеме в России с каждым годом уделяется все больше внимания, соответствующие исследования проводятся в отдельных научных исследовательских центрах, однако они пока немногочисленны – информации о распространенности КСХ в нашей стране нет.

Несмотря на существование множества патогенетических теорий, в настоящее время наиболее убедительной представляется точка зрения, согласно которой в основе КСХ лежат микроваскулярные нарушения. В имеющейся литературе приводятся различные объяснения причин микроваскулярной стенокардии: эндотелиальная дисфункция микроваскулярного звена коронарного русла, приводящая к снижению коронарного резерва, концепция преартериолярной дисфункции (теория Maseri и соавт.), первичная патология гладких мышц сосудов (микрососудистый спазм), нарушения метаболизма кальция, накопление аденозина, гиперинсулинемия, гипергомоцистеинемия, повышенная агрегация тром-

боцитов, эритроцитов, эстрогеновая недостаточность и др. [1, 2, 4–6, 8, 11].

Такой инвазивный метод, как КАГ, до последнего времени считался «золотым стандартом» в диагностике КСХ [1, 3–6, 8]. Однако КАГ не дает возможности оценить миокардиальную перфузию. В последние годы для определения резервов коронарного кровотока рекомендуется внутрикоронарное введение аденозина и ацетилхолина [18]. Но в нашей стране в настоящее время эта методика используется крайне редко, в Санкт-Петербурге пока такой возможности нет. Таким образом, необходим поиск других методов, желательного неинвазивных, позволяющих оценить миокардиальную перфузию при КСХ.

В последние годы для диагностики ИБС все шире используется позитронная эмиссионная томография (ПЭТ). Посредством ПЭТ возможно оценить перфузию миокарда и коронарный кровоток по магистральным и интрамиокардиальным КА. Функциональные пробы (холодовая, дипиридамоловая проба) позволяют определить коронарный резерв, а также исключить спазм эпикардальных КА [19, 20, 21]. Имеющиеся в настоящее время в литературе сведения, касающиеся оценки миокардиального кровотока с помощью ПЭТ при КСХ, противоречивы. До настоящего момента не сформулированы ПЭТ-критерии диагноза КСХ, нет единого мнения о наиболее информативном варианте нагрузочной пробы, позволяющей диагностировать КСХ.

Целью настоящего исследования явились оценка распространенности КСХ по данным трех стационаров Санкт-Петербурга за период с 2005 по 2010 г. и разработка критериев диагностики данного заболевания.

Материалы и методы

Информация о встречаемости КСХ была получена после анализа 11 192 историй болезни за 2005–2010 гг. в трех кардиологических отделениях Санкт-Петербурга, где есть возможность выполнения КАГ: кардиологическом отделении СЗ ГМУ им. И.И.Мечникова, кардиологическом отделении ГМПБ №2, кардиологическом отделении Покровской больницы.

На первом этапе – этапе скрининга – с целью выявления больных с ангиографически неизменными коронарными артериями (НКА) нами были проанализированы истории болезни пациентов с болями в грудной клетке, которым была выполнена КАГ. Больные с НКА в данных стационарах составили 12% (1343 человека) от числа всех пациентов, которым была выполнена КАГ. При анализе историй болезни лиц с НКА выявлено, что 220 пациентам (16,4%) перед выпиской был установлен диагноз КСХ. Остальные 1123 пациента с НКА были отнесены в группу больных с коронарными артериями, после обследования им были установлены диагнозы, представленные в табл. 1.

В группе пациентов с НКА КАГ у 42% больных была выполнена по экстренным показаниям без предварительного обследования, так как эти пациенты были госпитализированы с диагнозом «острый коронарный синдром». Остальные 779 (58%) больных направлялись на КАГ с диагнозом «ИБС: стенокардия напряжения», но из них только 164 (21,1%) прошли тест с физической нагрузкой (ФН) для определения показаний к КАГ.

На втором этапе нами были проанализированы истории болезни 220 пациентов, которым был установлен диагноз КСХ. Обращало на себя внимание, что только у 112 (50,9%) пациентов из этой группы диагноз КСХ был установлен на основании трех суще-

Таблица 1. Диагнозы больных с НКА при выписке из стационара

Диагноз	Число больных (n)	%
ГБ	476	35,4
Дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника	154	11,5
Язвенная болезнь	76	5,7
Эрозивный гастрит	51	3,8
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	128	9,6
Миокардит	57	4,2
Перикардит	115	8,6
Плеврит	26	1,9
Тревожно-депрессивные расстройства	40	2,9
КСХ	220	16,4

ствующих критериев: боли в грудной клетке, положительный стресс-тест с ФН, НКА по данным КАГ. У остальных 108 (49,1%) больных для постановки диагноза использовались только два критерия: боли в грудной клетке и НКА по данным КАГ; ишемию миокарда у этой группы лиц в большинстве случаев верифицировали только по данным суточного мониторирования электрокардиографии (ЭКГ).

В дальнейшем для подтверждения диагноза мы пригласили больных, которым был установлен диагноз КСХ, на обследование в нашу клинику. К сожалению, по организационным причинам (неверные телефоны, неточные адреса, смена места жительства, отказ) нам удалось повторно обследовать только 92 больных из 220 пациентов с предварительным диагнозом КСХ. Всем этим пациентам нами был проведен стресс-тест с ФН. Диагностический нагрузочный тест на тредмиле под контролем ЭКГ выполнялся по протоколу Bruce или MOD Bruce на фоне отмены антиангинальной терапии (β-блокаторы, нитраты). Оценка абсолютных и относительных критериев прекращения нагрузочной пробы производилась по общепринятым стандартам. Положительным стресс-тест оказался только у 72 (78,3%) пациентов из 92. У всех пациентов при пробе выявлялись ишемические изменения ЭКГ, у 42 (58,3%) больных они сопровождались болями в грудной клетке.

На следующем этапе нашего обследования из 72 больных с положительным нагрузочным тестом 63 пациентам была проведена ПЭТ с ⁸²Rубидием (⁸²Rb) хлоридом для оценки перфузии миокарда в покое и с функциональными пробами (холодовая проба, проба с дипиридамолом).

ПЭТ миокарда выполнялась на аппарате «Ecat-Exact-47» (Siemens), процедура включала в себя трансмиссионное и эмиссионное сканирование. Исследование выполнялось в покое, на фоне холодной пробы и фармакологической пробы с дипиридамолом. Антиангинальные препараты короткого действия отменялись за 24 ч до проведения исследования, пролонгированного действия – за 48 ч. В день исследования из пищевого рациона исключали кофе и чай, так как кофеин выступает в роли функционального антагониста дипиридамола, являясь блоком эндотелиальных аденизиновых рецепторов.

Исследование перфузии миокарда выполнялось по протоколу «покой–холодовая проба–фармакологическая проба». Временной интервал между инъекциями радиофармпрепарата (РФП) составлял 12 мин (10 периодов полураспада ⁸²Rb). ⁸²Rb-хлорид вводили внутривенно струйно с помощью автоматической дозирующей инъекционной системы, подключенной к генератору ⁸²Sr/⁸²Rb. Автоматическая дозирую-

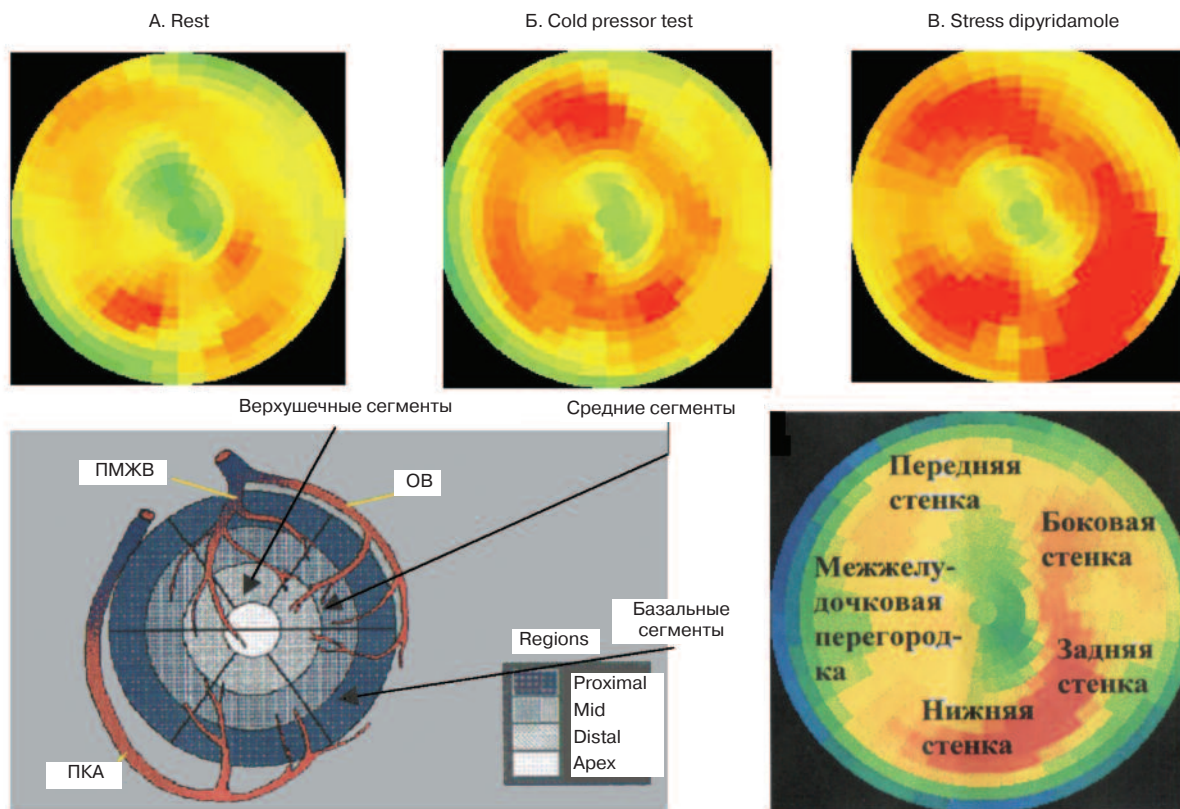
щая система была разработана в ФГУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий (положительное решение на выдачу патента от полезную модель по заявке № 210134039 от 13.08.2010). Активность РФП при выполнении одного исследования составила 500 МБк/м² поверхности тела. Эмиссионное сканирование начиналось сразу после инъекции ⁸²Rb-хлорида. Сбор данных для всех видов исследований осуществлялся в динамическом режиме по протоколу: 12 кадров по 10 с, 4 кадра по 30 с, 6 кадров по 60 с.

Холодовая проба выполнялась по методике R.Campisi (2002 г.), модифицированной в ФГБУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий. Правая нижняя конечность пациента погружалась до верхней трети голени в холодную воду со льдом и через 45 с после погружения выполнялась инъекция ⁸²Rb-хлорида в левую кубитальную вену. После инъекции РФП проба продолжалась еще 60 с. Во время пробы дважды проводилось измерение артериального давления, проба сопровождалась постоянным мониторингом ЭКГ и частоты сердечных сокращений. Эмиссионное сканирование начиналось сразу после инъекции РФП.

Фармакологическая проба с дипиридамолом: дипиридамолом (из расчета 0,56 мг вещества на 1 кг массы тела пациента) вводился внутривенно струйно в течение 4 мин. Инъекция РФП выполнялась на 6-й минуте от начала инфузии дипиридамола или в момент появления типичного ангинозного приступа или эквивалентов стенокардии (инспираторная одышка, чувство нехватки воздуха), нарушений ритма, а также ишемических изменений на ЭКГ. Сбор данных в динамическом режиме начинался непосредственно после инъекции РФП по указанному выше протоколу.

Реконструкция исходных данных проводилась с использованием метода обратной проекции с Zoom=2,5 и фильтром Hanning 1,0. Расчет удельного миокардиального кровотока осуществлялся с помощью программного пакета «Carimas 2.0.0.», разработанного в 2010 г. в ПЭТ-центре г. Турку (Turku, PET-centre) [22]. Поворот нативного трансаксиального изображения левого желудочка (ЛЖ) осуществлялся автоматически с формированием покадровой серии срезов по трем осям. Затем автоматически наносились «зоны интереса» на область миокарда ЛЖ. «Зоны интереса» автоматически в соответствии с бассейнами КА переносились на все кадры, и строились графики «активность/время». Для расчета динамики концентрации ⁸²Rb-хлорида в плазме крови в центре полостей правого желудочка и ЛЖ на следующих друг за другом срезах по короткой оси на

Рис. 1. ПЭТ сердца с ⁸²Rb-хлоридом в покое (А), на фоне холодной пробы (Б) и пробы с дипиридамолом (В). Пациентка Н., 56 лет, предварительный диагноз: ГБ 2-й степени. В покое отмечается неравномерное накопление РФП в области верхушки. При проведении холодной пробы сохраняются гипоперфузия верхушки ЛЖ и равномерное распределение РФП. При выполнении фармакологической пробы с дипиридамолом – равномерное увеличение накопления РФП в миокарде.



Примечание. ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь, ОВ – огибающая ветвь.

Таблица 2. Коронарный РЭНВ (проба с дипиридамолом) у обследованных больных (норма более 2,5)

Артерия	M±σ
Передняя межжелудочковая артерия	3,5±0,9
Огибающая артерия	3,4±1,0
ПКА	3,5±0,9

Таблица 3. Динамика коронарного кровотока при ПЭТ с холодной пробой у обследованных пациентов

Диагноз	MBF в покое	MBF при холодной пробе	p
1-я (n=28)	102,1±35,9	142,9±52,7	<0,001 (0,000098)
2-я (n=35)	101,3±37,0	95,7±34,1	0,38

Примечание. Показатели (M±σ).

уровне базальных отделов автоматически с помощью программного обеспечения «Carimas 2.0.0.» нанесли «зоны интереса» площадью не более 50 мм². Абсолютные значения миокардиального кровотока рассчитывались автоматически с использованием методики однокамерного моделирования для ⁸²Rb-хлорида, входящей в программный пакет «Carimas 2.0.0.» [9, 23].

Резерв эндотелийнезависимой вазодилатации (РЭНВ) определялся по формуле [9]:

$$CFR = (MBF_{stress} / MBF_{baseline}),$$

где MBF_{baseline} – абсолютные значения миокардиального кровотока в покое;

MBF_{stress} – абсолютные значения миокардиального кровотока на пике пробы с вазодилататором. РЭНВ считался сниженным при значениях менее 2,5.

Резерв эндотелийзависимой вазодилатации (РЭЗВ) оценивался по степени увеличения миокардиального кровотока на фоне холодной пробы (MBF_{cold}) и

выражен в процентах по сравнению с исходным миокардиальным кровотоком (MBF_{baseline}). РЭЗВ считался сниженным при увеличении коронарного кровотока в ответ на холодную стимуляцию менее чем на 25% от исходного уровня кровотока.

Для статистической обработки результатов использовался пакет программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc. США). Достоверность данных оценивалась по t-критерию Стьюдента и U-критерию Манна–Уитни. Различия считались достоверными при p<0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе полученных данных было отмечено, что во всех кардиологических отделениях начиная с 2005 г. количество выполненных КАГ увеличивалось и достигло своего максимума к 2010 г., с каждым годом росла и частота постановки диагноза КСХ. Однако обращал на себя внимание факт, что при направлении пациентов на КАГ-исследование у «стабиль-

Таблица 4. Характеристика обследованных больных с верифицированным диагнозом КСХ

Признак	Основная группа, n=35 (%)
Возраст, лет	56,0±7,0
Мужчины	2 (5,7)
Женщины	33 (94,3)
Отягощенная наследственность по ИБС	22 (68,6)
Отягощенная наследственность по ГБ	26 (73,4)
Число женщин в менопаузе	28 (84,8)
Число женщин с сохраненной менструальной функцией	5 (15,2)
ГБ	28 (80,0)
Острый инфаркт миокарда	3 (8,6)
ОНМК	2 (5,7)
Сахарный диабет	3 (8,6)

Примечание: ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

ных» больных пробы с ФН выполнялись только в 21% случаев, причем в последние годы они проводились даже реже, чем в 2005–2007 гг. Следует также отметить, что диагноз КСХ при выписке из стационара был поставлен 220 больным, что составило 16,4%, однако пробы с ФН с целью выявления ишемии миокарда были проведены только у 1/2 больных. У остальных пациентов в качестве теста, верифицирующего ишемию миокарда, использовались данные суточного мониторирования ЭКГ. Как показали результаты настоящего исследования, положительная предсказательная ценность для диагностики КСХ этого метода составила лишь 29%. Мы повторили тест с ФН 92 больным, и он оказался положительным только у 72 пациентов. Таким образом, становится очевидным, что в клинической практике диагноз КСХ далеко не всегда ставится с достаточными основаниями.

При выполнении ПЭТ сердца с ⁸²Rb-хлоридом 63 больным, имевшим все формальные критерии для постановки диагноза КСХ, были получены следующие результаты. У всех пациентов было выявлено несколько сниженное накопление РФП в покое в области верхушки, что может встречаться и в норме. При проведении функциональных проб оказалось, что во время теста с дипиридамолом у всех 63 пациентов было выявлено равномерное увеличение накопления РФП в миокарде, что свидетельствовало об увеличении миокардиального кровотока, рассчитанный коронарный резерв был в норме (более 2,5), РЭНВ – сохранен (табл. 2).

При проведении холодовой пробы ни у одного из пациентов признаков вазоспазма эпикардиальных КА получено не было. По результатам пробы больные разделились на две группы. У 1-й группы – 28 человек (44,4%) – при проведении холодовой пробы сохранялись незначительная гипоперфузия верхушки ЛЖ и равномерное распределение РФП в других бассейнах КА (рис. 1); прирост коронарного кровотока при проведении пробы составлял 25% и более от исходного, что соответствует норме.

У 2-й группы – 35 пациентов (55,6%) – отмечались более выраженное снижение накопления РФП в области верхушки, появление диффузной гипоперфузии миокарда в бассейнах трех КА, коронарный кровоток во время пробы либо снижался, либо его прирост был незначительным, не более 25% (рис. 2). Характер изменений кровотока при холодовой пробе представлен в табл. 3.

Таким образом, ПЭТ с ⁸²Rb-хлоридом в условиях нагрузочных проб позволила оценить функциональ-

ное состояние микрососудистого русла у обследуемых больных с предполагаемым КСХ. На основании полученных данных при пробе с дипиридамолом у всех пациентов не было выявлено нарушений РЭНВ. По результатам холодовой пробы исследуемые разделились на 2 группы: пациенты, у которых имелись нарушения перфузии миокарда и снижение коронарного резерва за счет нарушений РЭЗВ (2-я группа – 35 больных), – этим больным мы могли с полным основанием диагностировать КСХ; а также пациенты без нарушений перфузии миокарда и коронарного резерва (1-я группа – 28 больных), у которых отсутствовали данные в пользу КСХ.

На следующем этапе работы для построения алгоритма диагностики КСХ был использован линейный дискриминантный анализ. Исходными данными для его выполнения были показатели, полученные при ПЭТ. При проведении пошаговой процедуры с последовательным включением параметров были отобраны наиболее значимые для дискриминации предикторы, включенные в дискриминантное уравнение: показатели кровотока по передней межжелудочковой и правой КА (ПКА) в покое и при холодовой пробе, а также уровень кровотока по огибающей артерии при пробе с дипиридамолом.

Дискриминантная функция f имеет следующий вид:

$$f = -0,0433 \times \text{MBF RCA}(x) + 0,0432 \times \text{MBF LAD}(x) + 0,0764 \times \text{MBF RCA}(n) - 0,0719 \times \text{MBF LAD}(n) - 0,6252$$

$$(1) f_{\text{пороговое}} = 0,14$$

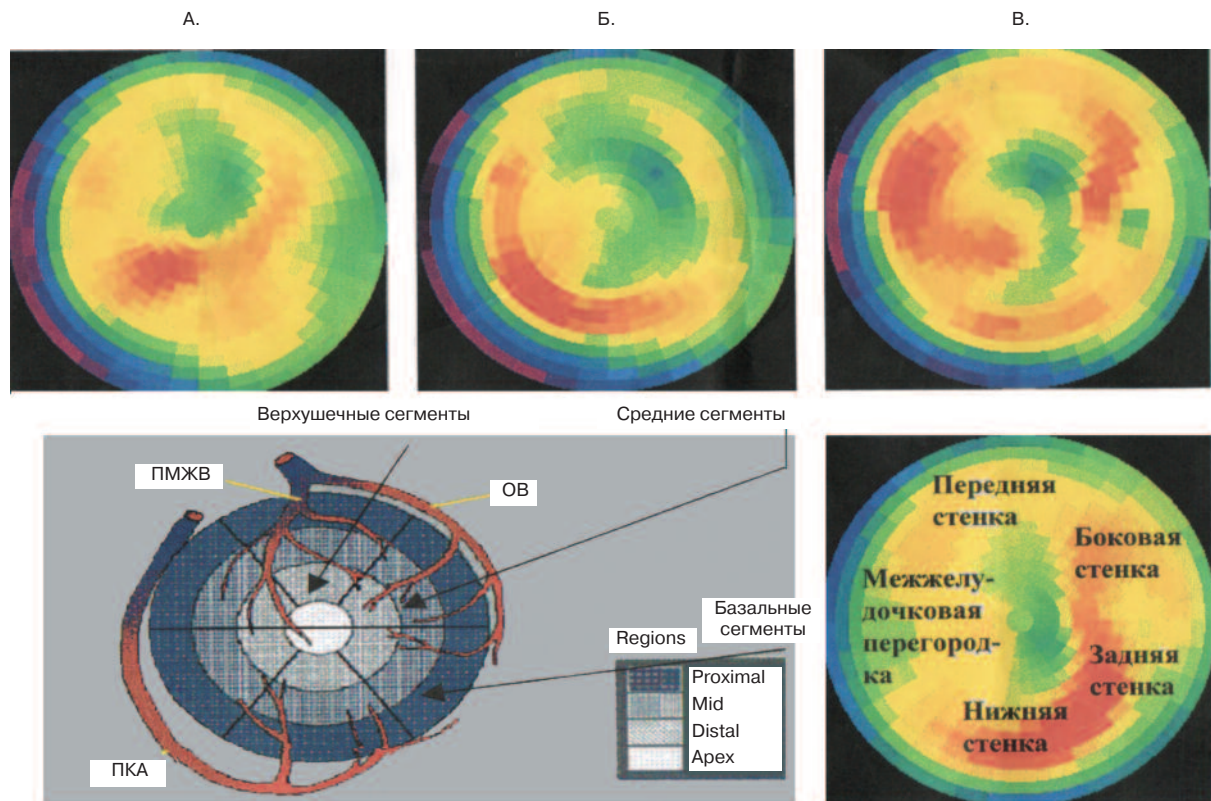
Чувствительность метода составила 91,4%, специфичность – 85,7%, точность – 88,9%.

Для практического применения разработанного алгоритма нужно для каждого больного вычислить значение дискриминантной функции в соответствии с выражением (1), полученное значение $f_{\text{больного}}$ сравнить с пороговым значением $f_{\text{порог}}$. Если $f_{\text{больного}} > f_{\text{порог}}$, то наиболее вероятный диагноз – КСХ, в противном случае с высокой степенью вероятности этот диагноз можно исключить.

Итак, изменения перфузии миокарда, связанные со снижением коронарного резерва вследствие микроциркуляторных нарушений, а именно – эндотелий-зависимой вазодилатации, были выявлены нами только у 35 пациентов, следовательно, диагноз КСХ верифицирован только у этих больных. Характеристика пациентов с подтвержденным диагнозом КСХ приведена в табл. 4.

Все обследованные 35 пациентов с верифицированным КСХ описывали типичный болевой синдром, однако мы обратили внимание на то, что боли

Рис. 2. ПЭТ сердца с ^{82}Rb -хлоридом в покое (А), на фоне холодовой пробы (Б) и пробы с дипиридамолом (В). Пациентка К., 50 лет, предварительный диагноз: ИБС, КСХ. В покое отмечается неравномерное накопление РФП в области верхушки. При проведении холодовой пробы – выраженное снижение накопления РФП в области верхушки, появление диффузной гипоперфузии миокарда в бассейнах трех КА. При выполнении фармакологической пробы с дипиридамолом – равномерное увеличение накопления РФП в миокарде.



в грудной клетке у этих лиц имеют ряд следующих особенностей. У 77,1% больных наблюдалась вариабельность длительности болевого синдрома: боли могли длиться от 2–4 до 20 мин. У 23% пациентов имела место изменчивость переносимости ФН: иногда боли возникали при небольшой ФН, иногда переносимость ФН была хорошей. Почти у 1/2 пациентов (48,6%) эффект нитратов также был изменчив: у одного и того же больного в одних случаях они могли подействовать через 1–2 мин, в других наблюдался отсроченный эффект через 10–15 мин. У 42,9% больных наблюдались боли в покое. Следует подчеркнуть, что в последние годы практически все исследователи, занимающиеся данной проблемой, отмечают, что болевой синдром при КСХ не носит столь очерченный характер, как при стенокардии напряжения вследствие атеросклеротического поражения КА [1, 2, 5, 7]. Ряд авторов предлагают называть его «атипичным болевым синдромом» [5, 7, 8]. Мы считаем, что такая вариабельность болевого синдрома может быть обусловлена микроваскулярными нарушениями, в том числе микрососудистым спазмом.

Возникал вопрос, каким же образом оценить состояние тех 28 больных, у которых не были выявлены признаки микроваскулярной дисфункции при ПЭТ? Мы тщательно проанализировали жалобы больных этой группы, их истории болезни, вновь всем повторили нагрузочные пробы. У всех этих пациентов имел место анамнез гипертонической болезни (ГБ), хотя признаков гипертрофии ЛЖ не было (этот признак был критерием исключения при отборе больных на ПЭТ). По ЭКГ-критериям при

пробе с нагрузкой у 23 пациентов наблюдалась конисходящая депрессия сегмента *ST* в отведениях V4–V6, которую мы расценили как систолическую нагрузку на фоне повышения частоты сердечных сокращений и артериального давления, болевой синдром без изменений ЭКГ наблюдался у 5 больных. В результате мы пришли к заключению, что у пациентов данной группы наблюдались кардиалгии на фоне артериальной гипертензии, и стресс-тест, выполненный до ПЭТ, был ложноположительным. В целом положительная предсказательная ценность нагрузочного теста для диагностики КСХ по нашим показателям составила 55,6%.

Таким образом, с учетом полученных данных нам представляется целесообразным дополнить диагностический алгоритм обследования пациентов с КСХ ПЭТ миокарда в покое и при холодовой пробе и использовать разработанную нами математическую модель.

Заключение

Как показали результаты настоящего исследования, по данным КАГ из 11 192 пациентов с болями в грудной клетке ангинозного характера у 12% больных выявлялись неизменные КА, что соответствует данным литературы. Из этой группы (1343 человек) диагноз КСХ при выписке был установлен 220 (16,4%) больным, однако такой диагностический критерий, как тест с ФН, при постановке диагноза использовался только у 1/2 больных. Для верификации ишемии миокарда в большинстве случаев применялись результаты суточного мониторинга ЭКГ, положительная предсказательная ценность которых для по-

становки КСХ, по нашим данным, составила 29%. Таким образом, у 1/2 пациентов диагноз КСХ не был подтвержден еще до проведения ПЭТ.

Исследование миокардиальной перфузии с помощью ПЭТ, проводимой в покое и при диагностических пробах (холодовая и с дипиридамолом), показало, что только у 55,6% больных, у которых до исследования были все формальные признаки КСХ (болевой синдром, положительная нагрузочная проба и НКА при КАГ), выявлялись нарушения перфузии миокарда, расцененные как проявления микроваскулярной стенокардии, связанной с изменениями эндотелийзависимой вазодилатации.

Таким образом, в клинической практике имеет место гипердиагностика КСХ. Для верификации данного диагноза, во-первых, еще до проведения КАГ, необходимо выполнять стресс-тесты с ФН, что, безусловно, снизит процент необоснованных КАГ. Во-вторых, ввиду того, что положительная предсказательная ценность тестов с ФН при КСХ также оказалась не очень высока, при подозрении на КСХ больным необходимо выполнять методики, подтверждающие нарушения перфузии миокарда. Таким неинвазивным методом является ПЭТ с ⁸²Rb-хлоридом, которая в условиях диагностических проб позволяет оценить функциональное состояние коронарного русла у пациентов с КСХ, исключить вазоспазм и выявить нарушения эндотелийзависимой вазодилатации. Математическая модель, разработанная с учетом показателей миокардиального кровотока в покое и на фоне холодной пробы, позволяет эффективно диагностировать КСХ (чувствительность – 91,4%, специфичность – 85,7% и точность – 88,9%).

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что по мере роста числа ангиографических исследований в нашей стране будет наблюдаться все больше пациентов, у которых при наличии болей в грудной клетке выявляются НКА. Очевидно, что без строгих подходов к диагностике КСХ будет наблюдаться его гипердиагностика, что небезразлично как для наших пациентов, так и для отечественного здравоохранения. Известно, что в США ежегодно из 1,7 млн выполняемых КАГ выявляется от 170 до 500 тыс. пациентов без признаков атеросклероза КА, приводятся данные, что около 3 млн женщин в США страдают КСХ, и затраты на их обследование и лечение составляют 767 тыс. долларов в год [16, 17].

Литература

1. Полтавская МГ, Аллилуев ИГ. Синдром X – особая форма ишемической болезни сердца? *Клин. медицина.* 1993; 71 (4): 57–8.
2. Калягин АН. Кардиалгический X-синдром. *Сибирский мед. журн.* 2001; 25 (2): 9–14.
3. Kemp HG, Vokonas PS, Cobn PF et al. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms. Report of a six year experience. *Am J Med* 1973; 54: 735–42.
4. Cannon RO III, Epstein SE. «Microvascular angina» as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1338–43.
5. Иоселиани ДГ, Ключников ИВ, Смирнов МИ. Синдром X. Определение, клинические аспекты, диагностика, прогноз и лечение. *Кардиология.* 1993; 33 (2): 80–5.

6. Kemp HG. Left ventricular function in patients with anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1973; 32: 375–6.
7. Тыренко ВВ. Кардиальный синдром X. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб: ВМедА, 2004.
8. Алексеева ОП, Долбин ИВ. Кардиальный синдром X. Особенности патогенеза и лечения. Н. Новгород, 2007.
9. Chareonthaitawee P, Kaufmann PA, Rimoldi O, Camici PG. Heterogeneity of resting and hyperemic myocardial blood flow in healthy humans. *Cardiovasc Res* 2001; 50: 151–61.
10. Guidelines on the management of stable angina pectoris: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2006; 27 (11): 1341–81.
11. Вермель АЕ. Кардиальный синдром X. *Клин. медицина.* 2006; 6: 5–9.
12. Buus NH, Botcher M, Botker HE. Reduced vasodilator capacity in syndrome X related to structure and function of resistance arteries. *Am J Cardiol* 1999; 83 (2): 149–54.
13. Cannon RO III, Bonow RO, Bacharach SL. Left ventricular dysfunction in patients with angina pectoris, normal epicardial coronary arteries, and abnormal vasodilator reserve. *Circulation* 1985; 15: 50–60.
14. Humphries KH, Gao M, Carere RG et al. Angina with «normal» coronary arteries: sex differences in outcomes. *Am Heart J* 2008; 155: 375–81.
15. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. *Arch Intern Med* 2009; 169: 843–50.
16. Johnson BD, Shaw LJ, Buchthal SD et al. Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease: results from the National Institutes of Health–National Heart, Lung, and Blood Institute–Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation* 2004; 109: 2993–9.
17. Shaw LJ, Merz CN, Pepine CJ et al. The economic burden of angina in women with suspected ischemic heart disease: results from the National Institutes of Health–National Heart, Lung, and Blood Institute–Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Circulation* 2006; 114: 894–904.
18. Pijls NH, Muller O, Trana C et al. Fractional flow reserve for the assessment of nonculprit coronary artery stenoses in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3 (12): 1274–81.
19. Meeder JG, Blanksma PK, Willemsen AT. Coronary vasomotion in patients with syndrome X: evaluation with positron emission tomography and parametric myocardial perfusion imaging. *Eur J Nucl Med* 1997; 25 (4): 530–7.
20. Bonow RO. The hibernating myocardium: Implications for management of congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 75: 17–25.
21. Di Carli MF, Davidson H, Little R et al. Value of metabolic imaging with positron emission tomography for evaluating prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1994; 73: 527–35.
22. Методика ПЭТ с ⁸²Rb-хлоридом. www.turkupetcentre.fi/carimas
23. Lortie M, Beanlands RSB, Yoshinaga K et al. Quantification of myocardial blood flow with ⁸²Rb dynamic PET imaging. *Eur J Nucl Med* 2007; 34: 1765–74.
24. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2008.

Постановка диагноза стрессорной кардиомиопатии вследствие хронического психоэмоционального перенапряжения

С.А.Бондарев, В.С.Василенко

Кафедра госпитальной терапии ГБОУ ВПО Санкт-Петербургская педиатрическая медицинская академия Минздрава РФ

Резюме. Обследованы 53 мужчины с диагностированной хронической стрессорной кардиомиопатией с целью рационализировать выбор и анализ диагностических показателей, характеризующих стрессорную кардиомиопатию вследствие хронического психоэмоционального перенапряжения (СКМП ПЭП). Регистрация хотя бы двух из перечисленных далее изменений позволяет диагностировать СКМП ПЭП: нарушения процессов реполяризации на электрокардиограмме, соединительнотканная дисплазия сердца, диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка в виде снижения времени изоволюметрического расслабления левого желудочка, умеренное или выраженное нарушение захвата радиофармпрепарата на однофотонной эмиссионной компьютерной томограмме.

Ключевые слова: Стрессорная кардиомиопатия, алгоритм диагностики, психоэмоциональное перенапряжение, диастолическая дисфункция, однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

Diagnosis statement of Stress-induced Cardiomyopathy Caused with Chronic Psychoemotional Strain

S.A.Bondarev, V.S.Vasilenko

Saint-Petersburg Pediatric Academy

Summary: The rationalization of the most significant diagnostic indices characterizing presence of stress-induced cardiomyopathy caused with chronic psychoemotional strain and to unite them into a diagnostic algorithm.

Identification of, at least, one of the signs mentioned below provides basis to diagnose stress-induced cardiomyopathy caused with chronic psychoemotional strain: impaired repolarization ECG signs, connective tissue cardiac dysplasia, diastolic dysfunction of the left ventricle myocardium exhibited as decreased time for the LV isovolumic relaxation, moderate to severe impairment of radiopharmaceutical agent uptake at SPECT-imaging.

Key words: stress-induced cardiomyopathy, a diagnostic algorithm, chronic psychoemotional strain, diastolic dysfunction of the left ventricle myocardium, Cardiac Single-photon Emission Computed Tomography (SPECT).

Сведения об авторе

С.А.Бондарев – доц. каф. госпитальной терапии ГБОУ ВПО Санкт-Петербургская педиатрическая медицинская академия Минздрава РФ. E-mail: sa_bondarev@mail.ru

Актуальность

Несмотря на активно проводящиеся исследования, многообразие форм и отсутствие полноценных знаний на сегодняшний день не позволяют в полной мере охарактеризовать встречаемые клинические варианты кардиомиопатий. Группа экспертов американской кардиологической ассоциации, опираясь на совокупность современных знаний о кардиомиопатиях, предлагают выделять первичные и вторичные, наследственные или приобретенные кардиомиопатии (В.Марон, 2007).

В ряду первичных приобретенных кардиомиопатий описывается стресс-спровоцированная кардиомиопатия как наиболее изученный вариант патологии миокарда вследствие острого психоэмоционального стресса. Однако экспертами не учтены варианты развития хронической кардиомиопатии вследствие хронического психоэмоционального стресса. И это при том, что значительное число отечественных и зарубежных сообщений не позволяет сомневаться в существовании таких вариантов поражения миокарда. В нашей стране наибольшее признание получила формулировка острой и хронической стрессорной кардиомиопатии, предложенная в 1993 г. профессором Э.В.Земцовским: «Стрессорная кардиомиопатия (СКМП) – это невоспалительное некоронарогенное заболевание миокарда, обусловленное воздействием

стресса и/или низкой стресс-устойчивостью организма и проявляющееся нарушением электрогенеза миокарда, аритмиями и/или развитием систолической и диастолической дисфункции».

В ряду кардиомиопатий особый интерес представляет кардиомиопатия, развивающаяся на фоне хронического психоэмоционального стресса, так как именно такое воздействие на человека является в современном мире наиболее распространенным и все возрастающим. Проблема касается больших групп людей, регулярно испытывающих хроническое психоэмоциональное перенапряжение (ПЭП). Это касается работников таких профессий, как летчики, водители, управляющие быстро движущимся транспортом, машинисты железных дорог, сотрудники полиции и Министерства чрезвычайных ситуаций, сотрудники скорой помощи и многие другие. При этом остро встает вопрос профессионального отбора и критериев допуска к работе. Поскольку для лиц, испытывающих хроническое ПЭП, такие критерии не разработаны, их диагностика в основном строится на принципах исключения иных заболеваний.

В связи с изложенным особый интерес представляет разработка критериев ранней диагностики СКМП вследствие хронического ПЭП (СКМП ПЭП) и оптимизация их оценки с созданием доступного для практического применения алгоритма.

Таблица 1. Данные ЭКГ в покое, при ВЭМ, СМ, послужившие критериями включения в основную группу (n=53)

Нарушения ритма и проведения	ЭКГ в покое		ЭКГ при ВЭМ		СМ ЭКГ	
	частота	%	частота	%	частота	%
ПЭ*	6	11	1	2	17	31
ЖЭ	13	24	5	9	30	54
Из них парная ЖЭ	0	0	0	0	7	13
ПНЖТ	4	7	1	2	11	20
Нарушения СА проведения	0	0	0	0	2	4
Нарушение АВ проведения	6	11	0	0	5	9
НПР**	29	53	0	0	19	35
ЖТ	0	0	0	0	1	2

*ПЭ – предсердная экстрасистолия, **НПР – нарушение процессов реполяризации.

Материал

В качестве модели изучена группа, в состав которой вошли 53 мужчины в возрасте $32,5 \pm 1,6$ года, работающие в профессии машиниста локомотивного движения на железных дорогах и регулярно испытывающие психоэмоциональное напряжение.

Критериями включения в основную группу явились:

1. Результаты психологического тестирования с выявлением достоверных отклонений в психоэмоциональной сфере.
2. Профессиональная принадлежность к машинистам локомотивов.
3. Данные электрокардиографии (ЭКГ) в покое, во время суточного мониторирования (СМ), при проведении велоэргометрии (ВЭМ) по протоколу Брюса (R.Bruce, 1971) с регистрацией постоянных или транзиторных нарушений процессов реполяризации, нарушений ритма и проведения.

Значимой считали регистрацию на ЭКГ в покое и при ВЭМ экстрасистолии, пароксизмов тахикардии и нарушений проведения импульса. На мониторе ЭКГ – выявление наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) более 5 в час и/или транзиторных нарушений проведения импульсов в синоатриальных (СА) или атриовентрикулярных (АВ) соединениях, и/или парной и групповой желудочковой экстрасистолии, пароксизмов наджелудочковой тахикардии (ПНЖТ) и желудочковой (ЖТ). Под нарушением процессов реполяризации понимали регистрацию постоянной или транзиторной инверсии или двухфазность зубцов *T* в двух или более смежных ЭКГ-отведениях (табл. 1).

Критерии исключения из основной группы:

1. Клиника одной из форм ишемической болезни сердца или текущего миокардита.
2. Указание на нефизиологические подъемы артериального давления.
3. Наличие острых воспалительных заболеваний.
4. Наличие хронических форм заболеваний.
5. Системная патология.
6. Злоупотребление алкоголем.
7. Известные причины нарушения электролитного баланса организма.

Контрольную группу составили 32 здоровых мужчины, работающих машинистами локомотивного движения на железной дороге (средний возраст 32 ± 1 год). Статистических различий с основной группой по показателю «возраст и стаж работы в профессии» получено не было ($p > 0,05$).

Обследование пациентов контрольной и основной групп было аналогичным. Сколько-нибудь значимых отклонений от общепринятых норм при обследова-

нии у пациентов контрольной группы получено не было. Включение в контрольную группу производилось с учетом критериев исключения, принятых для основной группы.

Методы исследования

Были использованы наиболее популярные методики, максимально приближенные к рекомендациям Европейских экспертов при стрессорной кардиомиопатии физического перенапряжения (2005 г.).

- Психический статус оценен с использованием четырех методик психодиагностики: тесты для оценки ситуативных личностных характеристик, восьмицветный тест Люшера (В.И.Тимофеев, Ю.И.Филимоненко, 1985; M.Lusher, 1993), шкала самооценки Ч.Д.Спилбергера, Ю.Л.Ханина (Ю.Л.Ханин, 1976), уровень депрессивности (в модификации Т.И.Балашовой, 1978), а также профессиональные психологические тесты – готовность к экстренному действию (ГЭД) и эмоциональная устойчивость – ЭУ (табл. 2).
- Исследован липопротеидный спектр крови.
- Проведено кардиоритмографическое исследование на аппарате фирмы «Валента» (Россия).
- Выполнена ЭКГ в состоянии покоя, при стандартной ВЭМ-нагрузочной пробе по протоколу Брюса (1971 г.) и при СМ по Холтеру (на аппарате «Кардиотехника 4000», Россия).
- ЭхоКГ выполнялась на аппарате «Vingmed Vivid Five» (General Electric) в режимах М, В (проводилась оценка размеров и ультразвуковых характеристик структур и полостей сердца), постоянно-волновых, импульсных и цветных доплеровских режимах. Изучалась диастолическая функция левого желудочка (ЛЖ) сердца с оценкой времени изоволюмического расслабления миокарда (IVRT), времени замедления раннего трансмитрального потока $E (T_{dec})$, соотношения скоростей быстрого и медленного трансмитральных потоков крови E/A .
- Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) сердца выполнялась на аппарате «ЕСАМ» с использованием аппаратной компьютерной обработки. В качестве радиофармпрепарата (РФП) использовался Tc^{99m} технеция тетрафосфин («Myoview») – Nycomed, Англия – 0,23 мг, липофильный катионный комплекс, маркер повреждения митохондриальных мембран. Этот препарат включается в кардиомиоциты пассивным транспортом и диффузией, что позволяет косвенно оценить транспортные функции и состояние эндотелия коронарных сосудов, биологических мембран кардиомиоцита, особенности митохондриального синтеза.

Таблица 2. Результаты теста Люшера

Показатели	Основная (n=53)	Контрольная (n=32)	p
СО*	18,7±4,8	15,4±4,9	<0,001
ВК**	0,76±0,34	0,98±0,38	<0,01

*СО – суммарное отклонение, **ВК – вегетативный коэффициент.

Таблица 3. Показатели теста САН и шкалы депрессивности

Показатели	Основная (n=53)	Контрольная (n=32)	p
РТ	32,3±7,5	22,9±5,7	<0,001
ЛТ	42,2±7,8	33,2±5,5	<0,001
УД	33,2±5,8	29,1±4,6	<0,001

Таблица 4. Данные профессиональных психологических тестов

Показатели	Основная (n=53)	Контрольная (n=32)	p
ГЭД	141,5±39,4	124±37,1	<0,01
ЭУ	30,1±16,1	23,2±15	<0,02

Таблица 5. Показатели степени выраженности захвата РФП ЛЖ по секторам по отношению к максимально активному очагу

Захват РФП, %	Основная группа, количество секторов	Контрольная группа, количество секторов	p
>70	11,0±5,3	16,5±0,19	<0,01
69–55	4,7±4,3	0,4±0,19	<0,001
54–45	1,1±1,7	0	<0,0001
44–30	0,2±0,5	0	<0,0001

Результаты исследования

Активных жалоб пациенты основной группы не предъявляли.

Результаты липидологического анализа крови, а также кардиоритмографии статистически значимых различий с основной группой не дали. В связи с этим они могут быть рекомендованы только как вспомогательные методики при исключении актуальных нарушений в липидном обмене и вегетативной регуляции сердечной деятельности.

Результаты психологического обследования. Эти данные определяли включение в основную группу.

Как видно из табл. 2, по тесту Люшера были выявлены достоверные различия показателей СО и ВК ($p<0,001$ и $p<0,004$ соответственно).

При анализе показателей теста САН – реактивной тревожности (РТ), личностной тревожности (ЛТ), а также уровня депрессивности (УД) были выявлены изменения (табл. 3).

Из табл. 3 видно, что было выявлено достоверное увеличение показателей РТ, ЛТ и УД у пациентов основной группы по сравнению с контрольной ($p<0,01$, $p<0,01$ и $p<0,01$). Это можно расценивать и как устойчивую характеристику личности пациентов основной группы. По данным шкалы депрессивности у всех пациентов основной и контрольной групп УД не превышал 50 баллов, что расценивается как состояние без депрессии. Однако в основной группе было выявлено достоверное увеличение отмеченного показателя по сравнению с пациентами контрольной группы (33,2±5,8 и 29,1±4,6, $p<0,001$), что подтверждает ухудшение эмоционально-психологического благополучия.

Готовность к экстремному действию (ГЭД, $p<0,01$) и эмоциональная устойчивость (ЭУ, $p<0,05$) были оценены на основании профессиональных тестов (табл. 4).

При анализе уровней ГЭД и ЭУ было отмечено, что все показатели не выходят за пределы нормы, однако также было выявлено достоверное увеличение отме-

ченных показателей в основной группе ($p<0,01$ и $p<0,02$ соответственно), что может говорить о большей эмоциональной напряженности пациентов группы.

Для лиц основной группы были характерны непродуктивная нервно-психическая напряженность, переутомление, связанное с постоянно действующим волевым контролем, а также ухудшение общего эмоционального фона, характеризующегося склонностью к повышенной возбудимости, тревожности, неуверенности, низкой стресс-устойчивости и психофизиологической беспомощности организма, высокий показатель тревожности в момент исследования, эмоциональная напряженность.

При выполнении ЭКГ-исследований изменения на ЭКГ явились критерием включения в основную группу (см. табл. 1).

При этом клинически значимой частотой за сутки ПЭ и ЖЭ явились значения 728 и 798 соответственно.

Данные ЭхоКГ-обследования в М- и В-режимах контрольной и основной групп статистически значимых различий не дали.

Получены достоверные различия в показателях диастолической функции ЛЖ между пациентами основной (84±2,5 мс) и контрольной групп (76±3,9 мс) по IVRT на значимом уровне. Увеличение этих значений свидетельствует о замедлении расслабления миокарда ЛЖ. Это является одним из проявлений трофических нарушений миокарда вследствие стрессорного воздействия. При проведении ЭхоКГ в основной группе в 19% выявлялись диспластические изменения, малые аномалии сердца, под которыми подразумевается выявление добавочных хорд, гемодинамически незначимого пролапса клапанов сердца, что, по мнению многих авторов, свидетельствует о наличии генетической предрасположенности к развитию СКМП (Э.В.Земцовский, 1989).

Результаты исходного обследования при выполнении ОЭКТ сердца в состоянии покоя изложены в табл. 5.

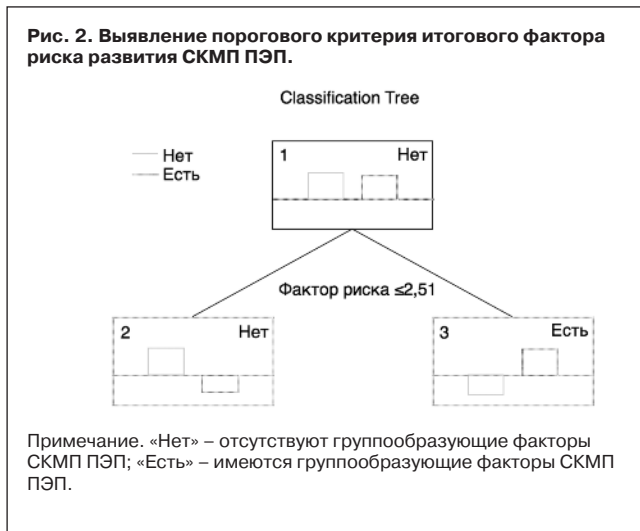
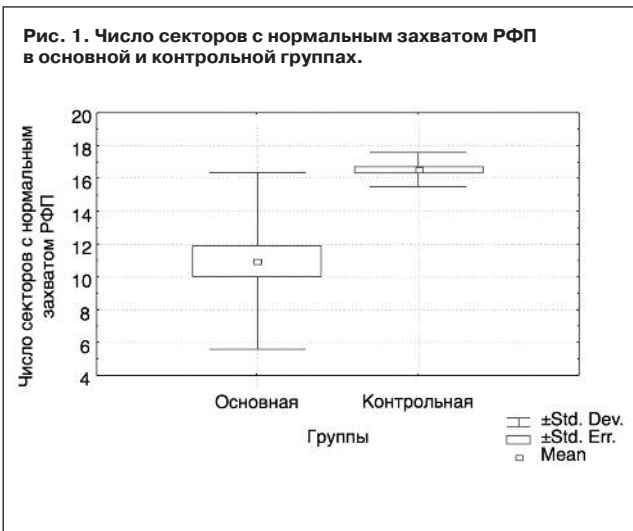


Таблица 7. Трафарет алгоритма оценки риска развития СКМП

Параметр	Диапазон	Оценочный балл	Фактический балл
T_{dec} , мс	$170 \leq 192$	0	
	$170 > 192$	1	
Наличие дисплазии сердца	Нет	0	
	Есть	1	
Число секторов с захватом РФП более 70%	Больше 15	0	
	11–15	1	
	Меньше 11	2	
Число секторов с захватом РФП=60–55%	Нет	0	
	До 5	1	
	Больше 5	2	
НПР на ЭКГ в покое	Нет	0	
	Есть	2	
Всего			

Как следует из данных таблицы, между основной и контрольной группами имеются статистически значимые различия по числу секторов с нормальным (>70%), умеренно сниженным (69–55%) и сниженным (54–45%) захватом РФП. В основной группе преобладало умеренное нарушение захвата указанного вещества. В контрольной группе захват препарата колебался в пределах нормальных значений (рис. 1).

На основе проведенных исследований был разработан диагностический алгоритм, позволяющий выявить основные группообразующие факторы, определяющие риск развития СКМП на фоне ПЭП, и основные диагностические факторы, позволяющие с высокой долей вероятности диагностировать СКМП на фоне ПЭП.

Некоторые группообразующие параметры были представлены в единичных случаях, что позволяло их использовать для формирования групп, но не допускало включения в прогностический алгоритм. По этой причине в комплексе прогностических параметров в работе представлены те факторы, которые измерены у значительного числа пациентов, когда возможны не только построение алгоритма, но и его оценка.

На основании проведенного многофакторного анализа нарушения процессов реполяризации на ЭКГ покоя, СМ ПЭ при СМ ЭКГ, а также НПР, ПЭ и ЖЭ во время ВЭМ-нагрузки явились группообразующими факторами (на уровне $p < 0,001$; 0,01; 0,01; 0,05 соответственно).

Среди всего многообразия проведенных исследований для выявления ведущих параметров, позволяющих диагностировать риск развития СКМП на высоком уровне значимости, был использован метод построения классификационных деревьев. При помощи этого метода были определены показатели и их пороговые значения, использованные в разработке алгоритма оценки риска развития СКМП. В табл. 7 изложен трафарет алгоритма оценки риска развития СКМП. Как видно из таблицы, диагностическая балльная оценка может находиться в пределах 0 ± 8 .

По методу построения классификационных деревьев получено пороговое значение баллов риска 2,51 ($p < 0,001$) для прогнозирования риска развития СКМП, округляемое при практическом применении до 3. На рис. 2 дана графическая интерпретация этого результата.

Используя полученные пороговые значения, были выявлены результаты определения специфичности и достоверности предлагаемой к клиническому использованию шкалы прогноза развития СКМП. Чувствительность алгоритма равна 84%, специфичность – 90%, диагностическая точность – 87%.

Заключение

При выявлении нарушения диастолической дисфункции сердца, признаков малой соединительнотканной дисплазии сердца, нарушений захвата РФП

миокардом, а также нарушений процессов реполяризации на ЭКГ в состоянии покоя у лиц с низкой психоэмоциональной устойчивостью, испытывающих хроническое психоэмоциональное напряжение, с высокой долей вероятности можно поставить диагноз СКМП ПЭП.

Такие заключения могут быть корректными при отсутствии данных за известное воспалительное, коронарогенное заболевание сердца или артериальную гипертензию.

Предложенный алгоритм диагностики СКМП ПЭП требует дальнейшего совершенствования по мере накопления данных об изучаемой патологии.

Список использованной литературы

1. Айрапетянц М.Г. Психоэмоциональный стресс и нейрогуморальные реакции. *Психоэмоциональный стресс: Сб. ст. М., 1992, 103–111.* (Труды Научного совета по экспериментальной и прикладной физиологии РАМН; т. 1).
2. Анохин П.К. *Очерки по физиологии функциональных систем.* М.: Медицина, 1975.
3. Аракелов Г.Г. Индивидуальные особенности эмоциональных реакций человека в стрессовой ситуации. Под ред. Г.Г.Аракелова, О.Ю.Свергуна. *Психоэмоциональный стресс: Сб. ст. М., 1992; с. 159–65.* (Труды Научного совета по экспериментальной и прикладной физиологии РАМН; т. 1).
4. Аронов Д.М. Функциональные пробы в кардиологии. Под ред. Д.М.Аронова, В.П.Луфанова. М.: Медпресс-информ, 2002.
5. Бокерия Л.А. Желудочковые аритмии. Под ред. Л.А.Бокерия, А.Ш.Ревизивили, А.В.Ардашева, Д.З.Кочович. М.: Медпрактика-М, 2002.
6. Вороненко Е.С. Изучение клинико-генетической гетерогенности лиц со стрессорной кардиомиопатией. Под ред. Е.С.Вороненко, М.А.Богдановой, В.И.Ларионовой, Э.В.Земцовского. Юбилейная научно-практическая конференция, посвященная 90-летию Дорожной клинической больницы. Сб. материалов. СПб, 2004; с. 83.
7. Гаврилова Е.А. Стрессорная кардиомиопатия у спортсменов: Дистрофия миокарда физ. перенапряжения. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб, 2001.
8. Дембо А.Г. Спортивная кардиология: Рук. для врачей. Под ред. А.Г.Дембо, Э.В.Земцовского. Л.: Медицина, 1989.
9. Земцовский Э.В. Клиника, диагностика и лечение ДМФП (стрессорной кардиомиопатии). Под ред. Э.В.Земцовского, Е.А.Гавриловой. Рос. нац. конгресс кардиологов: Сб. тез. М., 2001; с. 146.
10. Земцовский Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца. 2-е изд., испр. и доп. СПб: Политекс, 2000.
11. Земцовский Э.В. Спортивная кардиология. СПб: Гиппократ, 1995.
12. Земцовский Э.В. Стрессорная КМП или дистрофия миокарда физического перенапряжения? Под ред. Э.В.Земцовского, Е.А.Гавриловой. *Вестн. аритмологии.* 2002; 25: 507.
13. Карелин А.А. *Психологические тесты.* Т.1. М.: Владос, 1999.
14. Кушаковский М.С. *Метаболические болезни сердца.* СПб: Фолиант, 2000.
15. Лобанов М.Ю. Ранняя доплер-эхокардиографическая диагностика нарушений диастолической функции сердца у лиц молодого возраста. Автореф. дис. ... канд. мед. наук: Спец. 14.00.06. С.-Петербург. педиатр. мед. акад. СПб, 2000.

16. Люшер М. *Сигналы личности: Ролевые игры и их мотивы.* Воронеж: НПО Модэк, 1993. (Психотерапия новой волны).
17. Меерсон Ф.З. *Феномен адаптационной стабилизации структур и защита сердца.* М.: Наука, 1993.
18. *Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: МКБ-10: Десятый пересмотр: в 3 т. Т. 1, ч. 1.* М.: Медицина, 1995.
19. Пуни А.И. *Регулятивный аспект проблемы психических резервов спортсмена.* Под ред. А.И.Пуни, П.М.Касьяника. Пути мобилизации функциональных резервов спортсмена: Сб. науч. тр. Л.: ГДОИФК, 1984; с. 115–22.
20. Фурланелло Ф. *Тактика наблюдения за молодыми спортсменами, перенесшими успешную реанимацию по поводу остановки сердца во время соревнований.* Под ред. Ф.Фурланелло, А.Бертальди, Ф.Фернандо. *Вестн. аритмологии.* 1998; 7: 5–11.
21. Ханин Ю.Л. *Русский вариант соревновательной личностной тревожности.* *Стресс и тревога в спорте: Междунар. сб. науч. ст. М.: Физкультура и спорт, 1983; с. 145–56.*
22. Шиллер Н.Б. *Клиническая эхокардиография.* Под ред. Н.Б.Шиллера, М.А.Осипова. 2-е изд. М.: Практика, 2005.
23. Шубик Ю.В. *Суточное мониторирование ЭКГ при нарушениях ритма и проводимости сердца.* СПб: Инкарт, 2001.
24. Braunwald E, Zipes D, Libby P. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine.* 6-th ed. - Philadelphia: WB Saunders Co Ltd 2001.
25. Corrado D, Pelliccia A, Bjornstad H, Thiene G. *Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol: reply.* *Eur Heart J* 2005; 26 (17): 1804–5.
26. Corrado D, Basso C, Thiene G. *Essay: Sudden death in young athletes.* *Lancet* 2005; 366 (Suppl. 1): S47–S48.
27. Corrado D, Pelliccia A, Bjornstad H et al. *Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology.* *Eur Heart J* 2005; 26 (5): 516–24.
28. Maron BJ, Thompson PD, Puffer JC et al. *Cardiovascular preparticipation screening of competitive athletes: addendum: an addendum to a statement for health professionals from the Sudden Death Committee (Council on Clinical Cardiology) and the Congenital Cardiac Defects Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young), American Heart Association.* *Circulation* 1998; 97 (22): 2294.
29. Maron BJ, Thompson PD, Ackerman MJ et al. *Recommendations and considerations related to preparticipation screening for cardiovascular abnormalities in competitive athletes: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation.* *Circulation* 2007; 115 (12): 1643–55.
30. Maron BJ. *The young competitive athlete with cardiovascular abnormalities: causes of sudden death, detection by preparticipation screening, and standards for disqualification.* *Card Electrophysiol Rev* 2002; 6 (1, 2): 100–3.
31. Maskbulia L, Chabasvili N, Akbalkatsi V, Chutkerashvili T. *Left ventricular morphological changes due to vigorous physical activity in highly trained football players and wrestlers: relationship with aerobic capacity.* *Georgian Med News* 2006; 133: 68–71.

*

Пролапс митрального клапана: диагностика, стратификация факторов риска, первичная профилактика

Л.Т.Пименов¹, М.Ю.Сметанин², С.Ю.Андреев³

¹Ижевская государственная медицинская академия; ²Клинико-диагностический центр Министерства здравоохранения Удмурдской республики; ³МУЗ Городская больница №3, Ижевск

Резюме. На основании анализа современных данных литературы представлены сведения о диагностических критериях пролапса митрального клапана, являющегося проявлением дисплазии соединительной ткани. Приведена современная классификация пролапса митрального клапана, учитывающая выраженность миксоматозной дегенерации и наличие митральной недостаточности. Подробно освещены рекомендации по ранней диагностике осложнений при пролапсе митрального клапана, профилактике инфекционного эндокардита, а также методы терапевтической коррекции.

Ключевые слова: пролапс митрального клапана, миксоматозная дегенерация, митральная регургитация, инфекционный эндокардит, лечение, профилактика.

Mitral valve prolapse: Diagnosis, stratification of risk factors, primary prevention

L.T.Pimenov¹, M.Yu.Smetanin², S.Yu.Andreyev³

¹Izhevsk State Medical Academy; ²Clinical Diagnostic Center, Ministry of Health of Udmurt Republic

Summary. Analysis of the current literature has provided information on the diagnostic criteria for mitral valve prolapse that is a manifestation of connective tissue dysplasia. The present mitral valve prolapse classification allowing for the degree of myxomatous degeneration and the presence of mitral insufficiency is given. Recommendations for the early diagnosis of complications due to mitral valve prolapse, for the prevention of infective endocarditis, and methods for therapeutic correction are described in detail.

Key words: mitral valve prolapse, myxomatous degeneration, mitral regurgitation, infective endocarditis, treatment, prevention.

Сведения об авторах

Пименов Леонид Тимофеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. врача общей практики и внутренних болезней с курсом клинической иммунологии ИГМА. Тел.: 8 (3412) 66–11–33.

Сметанин Михаил Юрьевич – канд. мед. наук, врач ультразвуковой диагностики клинико-диагностического центра Министерства здравоохранения УР. E-mail: Misha1977@rambler.ru

Андреев Сергей Юрьевич – врач-терапевт МУЗ ГБ №3. E-mail: Varezhka@e-izhevsk.ru

Пролапс митрального клапана (ПМК) определяется как систолический прогиб на 2 мм и более одной или обеих створок митрального клапана (МК) в левое предсердие (ЛП) выше плоскости митрального кольца в парастернальном доступе по длинной оси или из другого доступа с или без митральной регургитации (МР) [1].

История. Феномен систолического щелчка и позднесистолического шума был известен клиницистам уже в XIX в., однако предполагалось, что подобная аускультативная картина имеет экстракардиальное происхождение и связана с наличием плеврокардиальных спаек. ПМК был впервые описан в 1963 г. J.Barlow и D.Pockock, продемонстрировавшими при коронароангиографии систолическое провисание митральных створок в полость ЛП, совпадающее по времени с зарегистрированным на фонокардиограмме у данного пациента дополнительным высокочастотным звуком. Термин ПМК предложен J.Griley и соавт. в 1966 г. [2; 3].

Актуальность данной проблемы обусловлена широкой распространенностью ПМК, представляющего самую частую форму сердечной патологии – от 3 до 17% в разных популяциях [3; 4]. По данным исследований, пациенты с ПМК составляют 21–30% кардиологических больных в стационаре [5].

Определение. Первичный (идиопатический) ПМК представляет собой самостоятельный наследственный синдром с аутосомно-доминантным типом наследования, сформировавшийся в результате врожденного нарушения фибриллогенеза [6]. В классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов он включен в группу изолированных аномалий, обусловленных врожденным нарушением соединительной ткани [3]. Молекулярно-генетическими исследованиями идентифицирован ген аутосомно-доминантного миксоматозного ПМК (157 700), локализованный на коротком плече 16-й хромосомы – 16p11,2–12,1 [7]. При вторичных формах ПМК пролабирование развивается на фоне других заболеваний сердца – дисфункции папиллярных мышц и прилегающих отделов миокарда при ишемической болезни сердца (ИБС), уменьшении размеров левого желудочка (ЛЖ) при гипертрофической кардиомиопатии, дефекте межпредсердной перегородки, гиповолемии [1]. У пациентов с ИБС, по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), ПМК выявляется в 16–32% случаев, что, вероятно, связано с дисфункцией папиллярных мышц, асинергией миокарда и дилатацией атриоventрикулярных колец [2; 8; 9].

Распространенность. Ранние исследования распространенности показывали результаты 5–15%

встречаемости ПМК с большей распространенностью у женщин и у лиц молодого возраста. Очевидно, полученные данные были завышены из-за использования неоднородных и неспецифических критериев ЭхоКГ-диагностики. На столь высокую частоту встречаемости оказывала влияние седловидная форма митрального кольца в апикальном доступе, что принималось за ПМК [10]. Применение более специфичного парастерального доступа по длинной оси показало распространенность ПМК в пределах 1,6–2,4% в общей взрослой популяции [11]. При использовании более специфичных критериев в диагностике ПМК не было выявлено половых или возрастных различий в распространенности заболевания [11]. Тем не менее считается, что ПМК с увеличенной частотой встречается при синдроме Марфана и других болезнях соединительных тканей, а также при дефектах грудной клетки [12].

Классификация. Единой классификации ПМК в настоящее время не существует. О.А.Мутафьян и Т.И.Кадурина предлагают следующую рабочую классификацию [7; 13]. **Этиология:** первичный пролапс – семейный, несемейный, синдром Марфана и другие наследственные заболевания соединительных тканей; вторичный пролапс – ревматизм, кардиомиопатии, врожденные пороки сердца, ИБС, инфаркт миокарда.

Локализация пролабирования: передняя, задняя, обе створки.

Степень пролабирования: 1-я степень – 3–6 мм, 2-я степень – 6–9 мм, 3-я степень – более 9 мм.

Степень МР: 1-я степень – регургитационный поток менее 4 см² или проникает в полость ЛП более чем на 20 мм; 2-я степень – регургитационный поток от 4 до 8 см² или проникает не более чем на 1/2 длины ЛП; 3-я степень – регургитационный поток более 8 см² или проникает более чем на 1/2 длины ЛП, но не достигает его «крыши»; 4-я степень – регургитационный поток достигает задней стенки, заходит за ушко ЛП или в легочные вены. **Осложнения:** нарушения ритма сердца, синкопальные состояния, инфекционный эндокардит (ИЭ), разрыв хорды или перфорация створки клапана, прогрессирующая МР и трансформация в недостаточность МК, сердечная недостаточность, внезапная сердечная смерть.

Патогенез. ПМК может быть обусловлен миксоматозным изменением и разрыхлением соединительнотканых структур клапана и их неполноценностью. Гистологическими и гистохимическими исследованиями у 1/2 больных с ПМК выявлено миксоматозное перерождение не только клапанных структур сердца, но и внутрисердечных нервных волокон проводящей системы сердца [2; 7]. Миксоматозная дегенерация (МД) проявляется диффузным поражением фиброзного слоя, деструкцией и фрагментацией коллагеновых волокон, усиленным накоплением гликозаминогликанов во внеклеточном матриксе, а в пораженных створках обнаруживают избыточное накопление коллагена 3-го типа. Все это приводит к значительному снижению плотности миксоматозно измененной ткани. Макроскопически створки клапана увеличены, утолщены и соединены с фрагментарно утолщенными (с участками надрывов) и часто удлинненными хордами [7; 14; 15].

Определенную роль в развитии ПМК играют электролитные нарушения, в частности, внутритканевый дефицит магния, выраженность которого коррелирует с тяжестью клинических проявлений. Внутритканевый дефицит магния, вероятно, способствует выра-

ботке фибробластами неполноценного коллагена в створках МК. Эту концепцию подтверждает благоприятный клинико-морфологический и функциональный эффект лечения ПМК солями магния [16].

Степень МД может быть самой вариательной в разных сегментах митральных створок, однако даже при минимальных проявлениях в конечном итоге общее увеличение площади створок и удлинение хорд может приводить к неравномерному распределению гемодинамической нагрузки, дальнейшему их растяжению с последующим увеличением степени пролабирования и даже к разрывам хорд [10].

Клиника и диагностика. Клинические проявления ПМК весьма вариательны и включают как клинику вегетососудистой дистонии с астенодепрессивным и тревожно-депрессивным синдромом, так и клинику развернутой сердечной недостаточности, переходящих нарушений мозгового кровообращения, нарушений ритма сердца (НРС) и даже внезапной смерти у лиц с манифестными формами заболевания [10].

Большинство больных с ПМК предъявляют многочисленные жалобы неврогенного характера, связанные с вегетативной астенией и сосудистой дистонией. Это прежде всего жалобы на головные боли, головокружение, слабость и снижение толерантности к физической нагрузке, ощущение сердцебиения и нехватки воздуха, одышку, склонность к возникновению обморочных состояний, эпизоды снижения артериального давления, связанного с приемом вертикального положения, а также разные жалобы астено-неврогического характера. Одной из ведущих считается жалоба на боли в сердце. Боли, как правило, колющего, режущего – сжимающего характера, локализуются в области соска, не иррадируют, усиливаются при вдохе, кратковременные (от нескольких секунд до 2–5 мин), рецидивируют по нескольку раз в сутки, появляются преимущественно днем в периоды психоэмоционального напряжения [7]. Тем не менее столь широкий спектр и выраженность жалоб никак не связаны с клапанными нарушениями и долгосрочным прогнозом [10].

Первичная диагностика ПМК основана на характерных аускультативных признаках, выявляемых при объективном осмотре. Основная аускультативная особенность ПМК – средне- или позднесистолический щелчок, представляющий высокочастотный звук короткой продолжительности. Щелчки являются следствием внезапного натяжения клапанного аппарата во время систолы желудочков. Среднесистолический щелчок может сопровождаться позднесистолическим шумом, который лучше всего выслушивается в области верхушки сердца. Характер и интенсивность шума также изменяются при определенных состояниях – от слабого и почти неслышимого к голосистолическому и громкому. В этой связи динамическая аускультация часто полезна в диагностике синдрома ПМК. С другой стороны, ПМК может иметь место и в отсутствие этих классических аускультативных признаков [10; 12].

Из объективных методов диагностики можно отметить появление на электрокардиограмме неспецифических изменений сегмента ST, инверсии зубца T, отчетливых зубцов Q и удлинения интервала QT, в то же время нередко электрокардиограмма у пациентов с ПМК остается нормальной. Холтеровское мониторирование (ХМ) может быть полезным для выявления аритмий у лиц с жалобами на сердцебиение и не показано как рутинный тест у бессимптомных пациентов. В большинстве случаев выявленные аритмии

не угрожают жизни, с другой стороны, пациенты часто жалуются на чувство сердцебиения, тогда как ХМ покаывает отсутствие патологии [10].

Начиная с первой половины 70-х годов двухмерная ЭхоКГ и доплеровское исследование остаются самыми полезными неинвазивными тестами для диагностики ПМК. При этом предпочтение должно отдаваться парастернальному доступу по длинной оси. Надежность только апикального доступа в диагностике ПМК может быть сомнительной. Дело в том, что в этой плоскости естественная форма МК сходна с седловиной, поэтому возможна гипердиагностика заболевания [10; 12]. За плоскость клапанного кольца в парастернальном доступе по длинной оси принято считать линию, соединяющую точки прикрепления створок [11]. Помимо двухмерного режима, оценка пролабирования может быть произведена с помощью М-режима.

Следующим этапом в диагностике ПМК является определение наличия или отсутствия МД. Оценку МД производят в парастернальном доступе по длинной оси по толщине передней створки МК в самой толстой части, исключая фокальные области утолщения и хорды в фазе диастазиса [11].

Г.И.Сторожаков (2001 г.) предложил следующую эхокардиографическую классификацию МД:

- МД 0 – признаки миксоматозного поражения клапанного аппарата отсутствуют.
- МД 1-й степени – минимально выраженная МД; небольшое утолщение створок (от 3 до 5 мм), аркообразная деформация митрального отверстия в пределах 1–2 сегментов, смыкание створок, как правило, не нарушено.
- МД 2-й степени – умеренно выраженная МД; значительное утолщение (5–8 мм) и удлинение створок, деформация контура митрального отверстия на протяжении нескольких сегментов, имеются признаки растяжения хорд, реже – их единичные разрывы. Возможно умеренное растяжение митрального кольца, нарушение смыкания створок.
- МД 3-й степени – резко выраженная МД; митральные створки утолщены (более 8 мм) и удлинены, отмечается максимальная глубина пролабирования, имеются множественные разрывы хорд, значительное расширение митрального кольца, смыкание створок отсутствует, отмечается их значительная систолическая сепарация, возможны также многоклапанное пролабирование и дилатация корня аорты. Наличие МД 2–3-й степени практически всегда сопровождается развитием умеренной или выраженной МР [1].

После оценки степени пролабирования и наличия МД необходимо оценить функцию МК по степени регургитации, определить размеры левых отделов и оценить функцию ЛЖ [10].

Прогностическая оценка. Прогноз бессимптомного ПМК является гетерогенным. Хотя у большинства пациентов с ПМК прогноз остается доброкачественным, возможны неблагоприятные исходы с существенной заболеваемостью и смертностью [10]. Легкое пролабирование морфологически нормальных створок можно расценивать как вариант нормального развития, потому что риск их осложнений не отличается от общей популяции. Так, связанная с возрастом частота выживания и для мужчин, и для женщин с ПМК в целом сходна с выживаемостью для общей популяции лиц, не имеющих заболевания [12].

По данным Г.И.Сторожакова (2001 г.), результаты клиничко-эхокардиографического обследования при

ПМК и анализ развития наиболее частых его осложнений позволяют выделить следующие факторы риска:

- возраст старше 45 лет;
- наличие позднего систолического шума и выявляемых при ЭхоКГ признаков МР;
- увеличение камер сердца при клиническом и ЭхоКГ-исследовании, снижение параметров сократимости, мерцательная аритмия (МА);
- глубина ПМК более 10 мм;
- наличие МД 2–3-й степени;
- ЭхоКГ-признаки разрыва сухожильных хорд;
- артериальная гипертензия (АГ);
- транзиторные ишемические атаки, перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК);
- наличие очагов хронической инфекции в носоглотке, полости рта [1].

С возрастом постепенное увеличение МР может привести к прогрессивному расширению ЛП, что в свою очередь влияет на степень митральной недостаточности и в конечном счете может привести к систолической дисфункции ЛЖ и застойной сердечной недостаточности. Учитывая изложенные аргументы, самыми надежными предикторами сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности являются умеренная/выраженная МР и реге – систолическая дисфункция ЛЖ с фракцией выброса менее 50%. Наличие МД при утолщении створок на 5 мм или более также предсказывает осложнения, связанные с ПМК. В некоторых случаях после первоначально длительного бессимптомного интервала процесс декомпенсации может пойти ускоренным темпом в результате дисфункции и фиброза ЛП [12]. Кроме этого, независимыми показателями кардиоваскулярной смертности у лиц с ПМК являются возраст 50 лет, диаметр ЛП 40 мм, наличие «молотящей створки» и МА [17].

С целью стратификации пациентов с ПМК по степени риска осложнений и рекомендуемым терапевтическим мероприятиям Г.И.Сторожаков предлагает выделить следующие группы больных:

- *Группа низкого риска* – пациенты с наличием изолированного систолического щелчка, глубина ПМК менее 10 мм, клинические проявления отсутствуют или являются проявлениями синдрома психовегетативной дисфункции. Ожидаемая продолжительность жизни у них соответствует таковой в общей популяции. Рекомендуется проведение рациональной психотерапии, разъяснение доброкачественного характера имеющейся патологии, санация очагов хронической инфекции, активный образ жизни с регулярными аэробными нагрузками, уменьшающими выраженность проявлений вегетативной дисфункции. Профилактический осмотр – 1 раз в 3–5 лет. Повторное ЭхоКГ-исследование не показано.
- *Группа среднего риска* – пациенты с наличием изолированного систолического щелчка, глубина ПМК более 10 мм, МД 1–2-й степени по ЭхоКГ, возраст старше 45 лет, наличие АГ, очагов хронической инфекции, мигрени. Рекомендуется проведение антибиотикопрофилактики ИЭ при малых хирургических вмешательствах, динамическое наблюдение, включающее ЭхоКГ-контроль каждые 3–5 лет. Показано тщательное лечение сопутствующей патологии (АГ, санация очагов хронической инфекции).
- *Группа высокого риска* – пациенты с наличием систолического щелчка и позднего систолического шума, глубина ПМК более 12 мм, МД 2–3-й степени, МР 2–3-й степени, возраст старше 50 лет, наличие

МА, АГ. Имеется умеренная дилатация полостей сердца без снижения сократимости, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) не выше II функционального класса (ФК). Рекомендуются умеренное ограничение физической активности (тяжелая физическая работа, участие в соревнованиях), проведение профилактики ИЭ и тромбоэмболических осложнений, лечение ХСН, клинико-эхокардиографическое обследование не реже 1 раза в год.

- *Группа очень высокого риска* – пациенты с наличием систолического щелчка и позднего систолического шума/изолированного систолического шума, МД 3-й степени, МР 3-й степени. Наличие клинической картины острой митральной недостаточности и ЭхоКГ-признаков разрыва хорд, МА, увеличение камер сердца, ХСН III–IV ФК, снижение сократительной функции миокарда, транзиторная ишемическая атака или перенесенное ОНМК, перенесенный ИЭ или признаки текущего эндокардита. Рекомендуется профилактика ИЭ и тромбоэмболических осложнений, включая при необходимости прием непрямых антикоагулянтов, клинико-эхокардиографическое обследование не реже 1 раза в год. При наличии показаний – активное лечение ИЭ, тромбоэмболических осложнений, гемодинамических расстройств, включая хирургические методы (клапансохраняющие пластические операции и протезирование МК) [1].

Осложнения. Одним из грозных осложнений течения ПМК и МД является разрыв хорд с развитием «молотящего митрального клапана» (flail mitral valve) и развитием тяжелой МР. «Молотящий митральный клапан» определяется как отсутствие смыкания кончиков створок с быстрым систолическим движением пораженной створки в ЛП [18]. Как правило, при разрыве хорд поражается задняя створка – в 82% случаев, в 16% – передняя створка и в 2% – обе створки МК [19]. Клиническая картина складывается из появления интенсивного голосистолического шума и признаков острой МР. Феномен «молотящего митрального клапана» сопровождается эксцентрично направленной в противоположную от пораженной створки сторону струей регургитации при цветном доплеровском исследовании. При этом при разрыве хорд задней створки систолический шум проводится в аортальную зону и на сосуды шеи, а при разрыве передней – в аксиллярную область и на спину. Поступление дополнительно объема регургитирующей крови в неувеличенное ЛП с ригидными стенками приводит к значительному подъему давления в легочных венах. Выраженность острой митральной недостаточности может быть от незначительной регургитации с отсутствием существенных клинических проявлений до тяжелого отека легких и в большинстве случаев требует оперативного лечения. Обычно разрыв хорд возникает в зрелом возрасте. Предрасполагающим фактором может явиться тупая травма грудной клетки или чрезмерная физическая нагрузка [1].

Другим грозным осложнением ПМК является развитие ИЭ. Поскольку абсолютная частота ИЭ является чрезвычайно низкой для популяции лиц с ПМК, существуют определенные противоречия в оценке степени риска. Тем не менее профилактика антибиотиками для предотвращения ИЭ во время процедур, связанных с бактериемией, рекомендуется для большинства пациентов с определенным диагнозом ПМК, при наличии МР или МД, а также с расширением левых отделов [1; 10]. Экспертами Европейского общества кардиологов предложено выделять три ка-

тегории риска развития ИЭ, связанных с интракардиальными причинами. ПМК с регургитацией и/или с МД створок относится к категории умеренного (промежуточного) риска, без регургитации – к категории минимального риска. Профилактика ИЭ показана только для пациентов, имеющих высокую или среднюю степень риска. Стандартная схема антибиотикопрофилактики ИЭ при ПМК заключается в назначении амоксициллина в дозе 2 г внутрь за 1 ч до предполагаемого вмешательства, при невозможности приема внутрь ту же дозу препарата следует ввести внутримышечно за 30 мин до процедуры [20].

Внезапная смерть является редким осложнением ПМК. Вероятная причина внезапной смерти – желудочковые тахикардии, принимая во внимание наличие сложных желудочковых эктопий на ХМ у лиц с ПМК, у которых впоследствии наблюдалась внезапная смерть [21]. Кроме того, факторами риска внезапной смерти у пациентов с ПМК являются наличие выраженной МР и систолической дисфункции ЛЖ [12]. К сожалению, до сих пор остается неясным, влияет ли хирургическое вмешательство в МК на риск внезапной смерти.

Лечение. Учитывая в целом благоприятный прогноз, психотерапия является главной составляющей в ведении пациентов с ПМК. Большинству пациентов с ПМК показаны обычный образ жизни и регулярные физические тренировки. В особенности это относится к пациентам, у которых ПМК не сопровождается клинической симптоматикой. Ограничение больших физических нагрузок или занятий соревновательным спортом рекомендовано при наличии умеренной дилатации ЛЖ, его дисфункции, неконтролируемой тахикардии, удлинении интервала QT, синкопальных состояниях, расширении корня аорты [22]. Пациенты с ПМК и сердечбиением, связанным с умеренной тахикардией и болью в грудной клетке, часто хорошо реагируют на терапию β-адреноблокаторами [10]. Прием ацетилсалициловой кислоты (75–325 мг/сут) рекомендуется для пациентов с ПМК, имеющих синусовый ритм и зарегистрированные преходящие неврологические нарушения. Такие пациенты также должны избегать курения и приема гормональных контрацептивов. Пациентам, перенесшим ОНМК и имеющим ПМК с МР, МА или тромбозом ЛП, рекомендуется длительная терапия антикоагулянтами с международным нормализованным отношением в пределах 2,0–3,0. Кроме того, варфарин также рекомендуется пациентам с ПМК и МД створок, перенесшим ОНМК или транзиторную ишемическую атаку, несмотря на терапию ацетилсалициловой кислотой [10]. Необходимо отметить, что в настоящее время нет никакой известной терапии, которая благоприятно влияла бы на ткань створки при МД [23]. С учетом этого следует принимать во внимание, что возможное клиническое улучшение на фоне проводимой терапии никак не влияет на состояние створок и дальнейший прогноз [10].

Таким образом, ПМК является актуальной проблемой в повседневной практике ввиду его высокой распространенности, особенно у молодых людей, которых призывают в армию, и женщин фертильного возраста. Наличие ПМК указывает на необходимость углубленного клинико-инструментального обследования пациентов с целью определения ведущих симптомокомплексов, определяющих качество жизни и прогноз. Диагностика ПМК должна базироваться на четких стандартизированных ЭхоКГ-критериях.

Прогноз у пациентов с ПМК в подавляющем большинстве случаев благоприятный, однако у части из них могут развиваться такие осложнения, как выраженная МР, требующая хирургической коррекции, ИЭ, церебральные эмболические катастрофы, НРС. Рациональная тактика курации пациентов с ПМК заключается в проведении длительного динамического наблюдения с целью установления риска, предотвращения и своевременного выявления перечисленных осложнений. В случае развития последних требуется проведение адекватных лечебных мероприятий.

Литература

1. Сторожаков Г.И., Верещагина Г.С., Мальшиева Н.В. Стратификация риска и выбор клинической тактики у пациентов с пролапсом митрального клапана. *Сердечная недостаточность*. 2001; 1 (6): 23–31.
2. Романова Е.Н., Говорин А.В. Малые аномалии сердца: диагностика и клиническое течение. *Забайкальский медицинский вестник*. 2009; 2: 64–70.
3. Наследственные нарушения соединительной ткани. Проект Российских рекомендаций (разработан комитетом экспертов ВНОК, секция «Дисплазия соединительной ткани»). М., 2009.
4. Ansary A. Syndrome of mitral valve prolapsed: current perspectives. *Prog Cardiovasc Dis* 1999; 32: 31–72.
5. Zuppiroli A, Rinaldi M, Kramer-Fox R et al. Natural history of mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 1995; 75: 1028–32.
6. Pellerin D, Brecker S, Veyrat C. Degenerative mitral valve disease with emphasis on mitral valve prolapse. *Heart* 2002; 88: 20–8.
7. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб.: ЭЛБИ, 2009.
8. Трисветова Е.Л., Бова А.А. Предпосылки и причинные факторы развития пролапса митрального клапана. *Клин. медицина*. 2003; 3: 4–8.
9. Мартынов А.И., Стетурга О.Б., Остроумова О.Д. Дисплазия соединительной ткани при идиопатическом пролапсе митрального клапана. *Клин. медицина*. 1998; 1: 17–22.
10. Куржель Д.А., Матюшин Г.В., Шульман В.А. и др. Пролапс митрального клапана. *Медэксперт*. 2009; 3 (5): 9–15.
11. Freed LA, Levy D, Levine RA et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med* 1999; 341: 1–7.
12. Bonow RO. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease. *Circulation* 2006; 114: e84–e231.
13. Мутафьян О.А. Пороки и малые аномалии сердца у детей и подростков. СПб.: СПбМАПО, 2005.
14. Трисветова Е.Л., Юдина О.А. Анатомия малых аномалий сердца. Минск: Белфринт, 2006.
15. Филиппенко П.С., Малоокая Ю.С. Роль дисплазии соединительной ткани в формировании пролапса митрального клапана. *Клин. медицина*. 2006; 12: 13–9.
16. Клеменов А.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани: клинические проявления, возможности диагностики и патогенетического лечения. М.: Информтех, 2005.
17. Sutton M, Weyman AE. Mitral valve prolapse prevalence and complications. *Circulation* 2002; 106: 1305.
18. Рыбакова М.К., Алехин М.Н., Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. М.: Вудар-М, 2008.
19. Ling LH, Enriquez-Sarano M, Seward JB et al. Clinical outcome of mitral regurgitation due to flail leaflet. *New Engl J of Med* 1996; 335: 417–23.
20. The Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) <http://escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Guidelines-Documents/guidelines-IE-FT.pdf> Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis 2009; 30: 2369–413.
21. Martini B, Basso C, Thiene G. Sudden death in mitral valve prolapse with Holter monitoring–documented ventricular fibrillation: evidence of coexisting arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1995; 49: 274–8.
22. Викторова И.А. Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачом в аспекте профилактики ранней и внезапной смерти. *Дис. ... д-ра мед. наук*. Омск, 2004.
23. Otto CV. Timing of surgery in mitral regurgitation. *Heart* 2003; 89: 100–5.

— * —

Обзор литературы. Варианты поражения сердечно-сосудистой системы при сифилисе

Е.А.Дегтярева¹, Л.А.Захарова²

¹Московский факультет ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава РФ;

²Кафедра детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва

Резюме. В статье представлен обзор многолетних морфофункциональных и клинических исследований поражения сердечно-сосудистой системы при сифилисе, в том числе врожденном. Изложены современные представления о патогенезе специфического васкулита, эндотелиальной дисфункции, поражения миокарда. Приведены данные собственного, первого в России исследования поражений сердечно-сосудистой системы у 216 новорожденных (с гестационным возрастом от 28 до 41 нед), рожденных женщинами с сифилисом, проведенного в 2005–2010 гг. Установлены разные варианты поражения сердечно-сосудистой системы не только при манифестном раннем неонатальном сифилисе, но и при пассивном переносе антител от матерей, больных сифилисом, не получавших специфического лечения во время беременности. В сравнении с группой контроля обнаружено статистически значимое увеличение частоты врожденных пороков сердца и малых сердечных аномалий у детей, рожденных женщинами с сифилисом.

На основании новых биохимических критериев (уровни тропонина I и натрийуретического пептида NT-proBNP) установлены наиболее значимое влияние сифилитической инфекции на повышение маркеров общего и миокардиального внутриутробного сифилитического повреждения, а также возможность прижизненного изучения доклинических состояний сердечной мышцы.

Ключевые слова: врожденный сифилис, поражение сердечно-сосудистой системы при сифилисе, механизмы эндотелиальной дисфункции и миокардиального повреждения при сифилисе, натрийуретические пептиды при сифилисе.

Review of Literature

Types of involvement of the cardiovascular system in syphilis

E.A.Degtyareva¹, L.A.Zakharova²

¹Moscow Faculty, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

²Department of Childhood Diseases, Faculty of Therapeutics, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Summary. The paper reviews long-term morphofunctional and clinical studies of cardiovascular system involvement in syphilis, including in congenital syphilis. It presents current ideas on the pathogenesis of specific vasculitis, endothelial dysfunction, and myocardial lesion. The authors give the data of their Russia's first study of cardiovascular system involvement in 216 neonatal infants born at 28 to 41 weeks gestational age to syphilitic women, which was conducted in 2005–2010. Different types of cardiovascular system involvement are established not only in early neonatal manifest syphilis, but also in passive transfer of antibodies from syphilitic mothers receiving no specific treatment during pregnancy. As compared to the control group, the children born to syphilitic women showed a statistically significant increase in the rate of congenital heart defects and small heart abnormalities. New biochemical criteria, such as the levels of troponin I and the natriuretic peptide NT-proBNP, were used to ascertain the most important influence of syphilitic infection on the elevation of markers for total and myocardial intrauterine syphilitic involvement and the possibility of a lifetime study of preclinical myocardial states.

Key words: congenital syphilis; involvement of the cardiovascular system in syphilis; mechanisms of endothelial dysfunction and myocardial damage in syphilis; natriuretic peptides in syphilis.

Сведения об авторах

Дегтярева Елена Александровна – д-р мед. наук, проф., акад. РАЕН, проф. каф. госпитальной педиатрии Московского факультета РНИМУ им. Н.И.Пирогова, каф. педиатрии РУДН, вице-президент Ассоциации детских кардиологов России, глав. врач ДИКБ №6 САО г. Москвы. Тел.: (499)–153–40–24

Захарова Людмила Алексеевна – канд. мед. наук, врач отд. для недоношенных детей ДИКБ №6 САО г. Москвы, ассистент каф. детских болезней лечебного факультета РНИМУ им. Н.И.Пирогова. Тел.: (495)–456–57–87

Заболееваемость сифилисом повсеместно приняла эпидемический характер. В мире ежегодно регистрируется до 50–70 млн случаев этого заболевания [1–3]. Россия не стала исключением: период с 1988 по 1996 г. характеризовался увеличением заболеваемости сифилисом в 62 раза [4]. Количество беременных женщин, больных сифилисом, увеличилось с 4,9% в 1995 г. до 8,4% в 1999 г. [1, 2, 4]. Положительные эпидемиологические тенденции в России наметились только с 1998 г., к настоящему времени отмечено снижение заболеваемости на 19%, однако уровень ее остается еще достаточно высоким [3].

Первоначальные сообщения о возможности поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) при сифилисе принадлежат G.Morgagni (1761 г.), хотя они не получили признания из-за существовавшего в то время авторитета J.Hunter (1790 г.), утверждавшего, что сифилис поражает только кожу и слизистые оболочки, но не внутренние органы. Только в 1845 г. Ricord впервые обнаружил на секции гуммозные изменения в миокарде (наряду с явлениями эндо- и перикардита), положив тем самым начало учению о сифилисе сердца. Классические и последующие исследования подтвердили, что поражения СССР при сифили-

се характеризуются генерализованным васкулитом, аортитом с последующим развитием аортальной недостаточности, аневризмой аорты, специфическим коронариитом со стенозированием коронарных артерий, реже – миокардитом и клапанным поражением иной локализации.

Сифилитические васкулиты

Многолетние морфофункциональные исследования при раннем сифилисе продемонстрировали облигатное системное поражение сосудистой стенки на всех уровнях артериальной и венозной систем даже при отсутствии ярких клинических кардиоваскулярных проявлений [5–8].

Механизм формирования морфологической картины специфического васкулита представляется следующим образом: в наружной сосудистой оболочке (адвентиции) происходит разрастание мелких сосудов, проникающих в среднюю сосудистую оболочку (медии), по ходу которых развиваются воспалительные лимфоидные инфильтраты и грануляционная ткань. Местами возникает облитерация *vasa vasorum*, что приводит к развитию некротических очагов в медии. В результате указанных процессов в пораженном участке происходит полное разрушение мышечных и эластических волокон с замещением их рубцовой тканью. Постепенно воспалительный процесс распространяется на интиму, хотя последняя чаще компенсаторно гиперплазируется. Новообразованная соединительная ткань склерозирована, вызывая развитие в ней мелких рубцовых втяжений и выступающих складок, вследствие чего интима напоминает шагреньевую кожу или лицо, изрытое оспой [5–8]. Таким образом, с точки зрения морфологии можно выделить 2 типа специфического поражения артериальных сосудов:

- 1) облитерирующий эндартериит с преимущественной пролиферацией интимы, ведущей к сужению просвета сосуда вплоть до полной его облитерации;
- 2) эктазирующий артериит с преимущественным поражением медии, выражающимся в ее атрофии и вторичном развитии соединительной ткани, вследствие чего наблюдаются утончение и растяжение стенки сосуда, подчас в виде аневризмы.

На фоне специфического аортита развивается сужение устьев венечных артерий, которое приводит к ухудшению кровоснабжения миокарда и создает тем самым предпосылки для коронаростеноза [9, 10]. Прогрессирующее же сужение устьев венечных артерий может привести к дистрофическим и склеротическим изменениям в миокарде и развитию сердечной недостаточности, чаще левожелудочковой.

Работы последнего времени указывают на непосредственное патогенное воздействие бледной трепонемы на интиму кровеносного русла с последующим нарушением ряда эндотелийзависимых процессов [8, 11]. Однако патогенез специфических васкулитов достаточно сложен, поскольку не исчерпывается вариантами непосредственного воздействия бледной трепонемы на сосудистую стенку.

Изучение механизмов вазотропности и комплексного патологического влияния на функциональную активность эндотелиоцитов на инициальных этапах формирования сифилитических васкулитов показало, что способность адгезии к эндотелиоцитам у *Treponema pallidum* выражена в большей степени, чем у собратьев-сапрофитов. При этом *in vivo* адгезивные свойства бледной трепонемы усиливаются в отношении активно делящихся клеток [12, 13]. Меха-

низмы прикрепления бледной трепонемы и ее пентрации в ткани активно изучаются [14]. Согласно данным D.Thomas и соавт. (1988 г.) бледная трепонема способна оставлять циркуляторное русло, проходя через плотные соединения между эндотелиальными клетками, даже не повреждая их. Уже спустя 2–3 мес от момента появления первичной сифиломы можно встретить специфический флебит, главным образом *venae saphenae*, *venae popliteae*, реже – вен верхних конечностей [15]. Аналогичные данные получены H.Jordaаn (1986 г.), описавшим 2 случая мультифокального поверхностного тромбофлебита у больных вторичным сифилисом [16].

На поверхности бледной трепонемы идентифицирован белок Trp0751, обеспечивающий избирательное прикрепление спирохеты к компоненту экстрацеллюлярного матрикса – ламинину. Экстрацеллюлярный матрикс является идеальной мишенью для микробной адгезии, что и используется многими патогенами для колонизации в тканях человека и запуска инфекционного процесса. Таким образом, Trp0751 способствует закреплению трепонемы в тканях организма хозяина. Этот белок определяется *in vivo* на протяжении всего заболевания независимо от того, каким образом оно было приобретено – экспериментальным или естественным путем [17–19]. Установлено также, что бледная трепонема не только стимулирует адгезию лейкоцитов на клетках сосудистого эндотелия человека, но и активирует сам эндотелий [13]. Позднее был обнаружен один из вариантов активации эндотелия спирохетой – антигеном бледной трепонемы массой 47 kDa, способствующим экспрессии молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1, E-селектина) и стимулирующим прикрепление Т-лимфоцитов на поверхности эндотелия микрососудов кожи человека, что может играть важную роль в патогенезе сифилиса [20]. Указывается на важную роль мукополисахаридазы [21, 22] и фибронектина [17] в прикреплении и активном распространении патогенных трепонем в организме. По мнению T.Fitzgerald (1981 г.), гистогенез повреждения при раннем сифилисе обусловлен не только иммунным дисбалансом, но и прямым действием возбудителя на ткани [5]. Согласно последующим исследованиям этого же ученого *Tr. pallidum* обладает способностью к усиленной аккумуляции мукоидного вещества на своей поверхности и выраженному деструктивному действию на ткани. При этом вирулентность штаммов находится в прямой зависимости от мукополисахаридной активности [22]. Возможно, именно это предполагал П.С.Григорьев (1938 г.), говоря о деструкции и гибели мышечных волокон под воздействием «самого сифилитического яда». По мнению J.Zeigler и соавт. (1976 г.), способность к накоплению мукоидного вещества отличает патогенных трепонем от непатогенных, являясь одним из факторов вирулентности.

Особый интерес представляют данные, полученные B.Riley, N.Oppenheimcr–Marks и соавт. (1992, 1994 гг.), которые выделили на поверхности *Tr. pallidum* липопротеиновую структуру с молекулярной массой 47 kDa, непосредственно вызывавшую активацию эндотелиоцитов человека *in vitro* [13]. Это в свою очередь приводило к экспрессии на поверхности клеток эндотелия рецепторов межклеточной адгезии, иницирующих дальнейшую лимфоцитарно-макрофагальную инфильтрацию и развитие специфического васкулита и периваскулита [13, 23].

Существует и ряд других механизмов, в которых возбудитель сифилиса играет пусковую роль. Так, липо-

протеин наружной мембраны спирохеты является важным провоспалительным фактором, который активизирует моноциты [24]. Последние, в свою очередь, трансформируются в макрофаги, обладающие выраженной полифункциональностью. Одна из таких функций – синтез интерлейкина-1 – цитокина, имеющего широкий спектр биологических свойств и играющего одну из центральных ролей в воспалительной реакции в ответ на бактериальную инфекцию. В частности, воспалительное освобождение данного цитокина усиливает эндотелийзависимую коагуляцию. Кроме того, один из эндогенных механизмов связан с миграцией клеток, прежде всего макрофагов, из мест циркуляции в места локализации чужеродного антигена, т.е. бледной трепонемы. Как уже указывалось, спирохеты в большом количестве располагаются в толще сосудистой стенки. В результате взаимодействия макрофагов и бледной трепонемы запускается каскад иммуновоспалительных реакций, начиная с фагоцитоза и процессинга антигена и заканчивая элиминацией иммунных комплексов [25, 26].

Сифилитические аортиты

Секционные находки, связанные с гуммозными изменениями аорты, были впервые описаны D.Wilks (1863 г.) и H.Hertz (1873 г.) [27, 28]. Макро- и микроскопические изменения в аорте (как особую разновидность атеросклероза *endarteritis vasculosa*), весьма напоминающие патологоанатомическую картину сифилитического аортита, впервые описал в своей докторской диссертации Н.И.Энгельгард в 1873 г. [29]. Аналогичные морфологические изменения аорты при сифилисе были описаны немецкими патологоанатомами из Кильского патологоанатомического института, возглавляемого профессором Heller [29, 30]. На внутренней поверхности аорты макроскопически обнаруживались рубцовые втяжения и углубления, а микроскопически в *media* и *adventicia* – круглоклеточный инфильтрат диффузного характера или в виде милиарных гумм [31, 32]. Из 59 случаев сифилиса, зарегистрированных на материале Кильского патологоанатомического института в период с 1885 по 1895 г., в 16 был обнаружен специфический аортит, что свидетельствовало о сравнительно частом поражении аорты при данном заболевании [30].

Особую форму поражения аорты при сифилисе и некоторые морфологические и клинические особенности этого процесса, в частности развитие недостаточности клапанов аорты и стеноза устьев венечных артерий, отмечал в докторской диссертации А.Д.Волошин (1894 г.). Но лишь на IV съезде, состоявшемся в 1903 г., специфический аортит был признан самостоятельной нозологической единицей, что фактически явилось общемедицинским признанием существования сердечно-сосудистой патологии сифилитического генеза [27, 28].

Поражение миокарда

О возможности специфического поражения миокарда в ранний период сифилиса, когда оно клинически неуловимо, свидетельствуют многочисленные экспериментальные исследования [32–34]. В период до высыпаний авторы чаще всего наблюдали неспецифические расстройства со стороны сердца и расценивали их как проявления диффузного миокардита [35]. Имеются указания, что клиническая симптоматика сифилитических миокардитов определяется сочетанием симптомов мышечного поражения сердца и разного рода аритмий [10]. Заболевание сердца

при врожденном сифилисе практически не изучены, в 12,5% случаев имеются указания на миокардит [36]. Однако время выявления и первые клинические признаки специфического миокардита у новорожденных и детей раннего возраста до наших собственных исследований не описаны [37, 38].

Патогенетически влияние сифилитической инфекции на мышцу сердца осуществляется разными путями: специфическим поражением миокарда, токсико-инфекционным воздействием, как следствие поражения коронарных сосудов, т.е. при остром васкулите сосудов миокарда (по П.Е.Лукомскому) [35], и, наконец, вследствие нарушений нейроэндокринной регуляции и обменных процессов в организме [10].

Первое описание сифилитического интерстициального миокардита было приведено R.Vichow (1859 г.) [31]. Морфологические находки подтвердили наличие воспалительных изменений в интерстициальной ткани, подчас сочетающихся с дегенеративно-дистрофическими процессами в миокарде вплоть до некроза отдельных мышечных волокон [39]. П.С.Григорьев и К.Г.Ярышева (1939 г.) считали поражение миокарда преимущественно коронарогенным, вследствие поражения венечных сосудов (в том числе капилляров). В ряде случаев исследователи отмечали наличие последствий ишемических процессов, возникающих на почве специфических васкулитов в виде склеротических и даже рубцовых изменений [32, 40]. На специфическое поражение сердца в поздние периоды сифилиса в виде гуммозного миокардита указывал А.И.Абрикосов (1940 г.) [41]. Авторы отмечали многообразие клинических проявлений гуммозного поражения миокарда в зависимости от локализации гумм, их преимущественное расположение в межжелудочковой перегородке и стенке левого желудочка (ЛЖ), клиническую бессимптомность одиночных гумм и гумм малой величины, обычно обнаруживаемых только на вскрытии [42].

Наиболее частым вариантом гуммозного миокардита, по мнению исследователей, является полная атриовентрикулярная блокада сердца с синдромом Моргани–Эдемса–Стокса вследствие специфического поражения проводящих волокон предсердно-желудочкового пучка или иные нарушения проводимости и сердечного ритма [43]. Поражение клапанов сердца гуммозным процессом наблюдается исключительно редко и обычно возникает у больных сифилитическим аортитом при относительной недостаточности аортальных клапанов или вследствие нарушения функции митрального клапана из-за соседства с гуммой [33, 35, 43]. На фоне поражения сердечной мышцы возможно развитие эндо-, пери- и панкардитов, чаще обнаруживаемых на секции, чем при жизни больного. Несмотря на кажущуюся длительность стадийного процесса, все перечисленные изменения могут наблюдаться уже в раннем периоде сифилитической инфекции. Описаны случаи развития перикардита через 2 мес после появления твердого шанкра, одновременно с появлением специфической сыпи [10].

Ряд исследований подтверждает возможность ранней диагностики сердечно-сосудистых изменений при сифилисе. Так, уже в первичный серопозитивный период сифилиса у 21,3% больных обнаруживались признаки перегрузки левого предсердия и увеличение электрической систолы по данным электрокардиографии (ЭКГ) [44–46]. При обследовании больных с разными формами сифилиса регистрировались нарушения функции автоматизма –

Таблица 1. Результаты ЭхоКГ-исследования ССС новорожденных детей основной и контрольной групп

	Основная (n=150)	Контрольная (n=72)	Chi-square (df=1)
ВПС	20 (13,3%)	2 (2,7%)	$\chi^2=6,07$ (df=1); $p=0,0137$
Фетальные коммуникации	102 (68%)	63 (87,5%)	$\chi^2=9,69$ (df=1); $p=0,0019$
МСА	23 (15,8%)	3 (4,1%)	$\chi^2=4,40$ (df=1); $p=0,0359$
КТИ	0,52±0,025	0,53±0,027	$\chi^2=5,39$ (df=1); $p=0,0621$
ФВ ЛЖ	69,00±5,31%	74±4,07%	$\chi^2=7,40$ (df=1); $p=0,0781$

в 23,8–54,8% случаев, нарушения реполяризации – в 5–16,9%, нарушение проводимости – в 36,4%, увеличение электрической систолы – в 15,6%, признаки гипертрофии – в 15,2% и перегрузки ЛЖ – в 58,2% наблюдений. Диффузные изменения миокарда обнаруживались в 35,5–44,5%, что сопровождалось субъективными ощущениями лишь у 9,7% больных [10, 43, 45, 47]. Отмечались высокая частота изменений корня аорты (91,8%) и аортального кольца (80%) и изменения функционального состояния аорты по увеличению скорости распространения пульсовой волны, начиная с первичного серопозитивного сифилиса даже у лиц молодого возраста с исключением атеросклеротических изменений в аорте [6]. Максимальное увеличение скорости распространения пульсовой волны в результате отека и воспалительных изменений вокруг *vasa vasorum*, снижающих эластичность аорты, было зарегистрировано у больных вторичным сифилисом [10].

В работах А.М.Катханова (2000 г.), К.Ю.Шейк-Заде и соавт. (2001 г.), М.В.Яковлева и соавт. (2001 г.) на основании фазового анализа кардиоцикла, вычисления межфазовых индексов сократимости и работы ЛЖ были установлены донозологические признаки миокардиального повреждения при скрытом сифилисе у женщин, так как большинство показателей, находясь в нормальных пределах, имело отличия от контрольных значений [8, 44]. Это, по мнению авторов, с одной стороны, подтверждало наличие миокардиального повреждения на любой стадии заболевания сифилисом, с другой – свидетельствовало о компенсированном (доклиническом) течении миокардита. Такое повышение показателей «внутри нормальных», по мнению авторов, отражало «напряжение регуляции» сердца и работы по поддержанию нормального сердечного выброса на фоне доказанного ими снижения электрогенеза, сократимости и систолического объема желудочков с компенсаторными тахикардией и увеличением конечно-диастолического объема сердца, отражающим мобилизацию миогенного механизма Франка–Старгинга.

В проведенном нами в период 2005–2010 гг. первом в России исследовании поражения ССС у 216 новорожденных (с гестационным возрастом от 28 до 41 нед), рожденных женщинами с сифилисом, были установлены разные варианты поражения ССС не только при манифестном раннем неонатальном сифилисе, но и при пассивном переносе антител от матерей, больных сифилисом, не получавших специфического лечения во время беременности [37, 38]. Эхокардиографические исследования обнаружили статистически значимое увеличение частоты врожденных пороков сердца (ВПС) и малых сердечных аномалий (МСА) у детей, рожденных от матерей с сифилисом, по сравнению с группой контроля у 13,3 и 2,7%, МСА – у 15,8 и 4,1% детей в основной и контрольной группах соответственно.

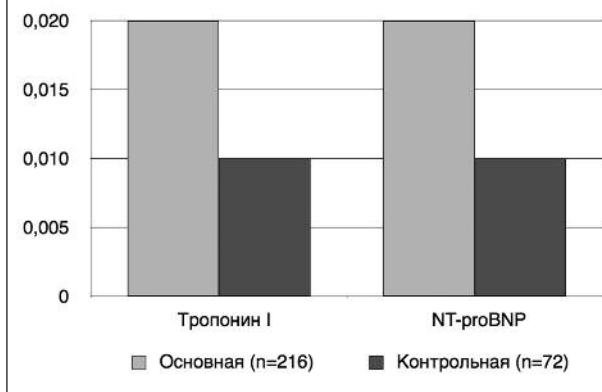
При анализе данных ЭКГ-исследований, проведенных в первые сутки после поступления в стационар,

изменения ЭКГ у детей, рожденных женщинами с сифилисом, были неспецифичными и не отличались от таковых в контрольной группе. Они характеризовались наличием признаков неонатальной легочной гипертензии и выраженными изменениями реполяризации с депрессией или подъемом сегмента *ST* (не более 1,5 мм), уменьшением амплитуды или инверсией зубца *T* в левых и правых грудных отведениях, а также наличием в 50% наблюдений низковольтажной ЭКГ. Однако в динамике на фоне идентичной терапии, включая метаболическую, признаки электрической нестабильности миокарда, энергетического дефицита, изменения реполяризации у детей, рожденных женщинами с сифилисом, ликвидировались достоверно медленнее, чем в контроле.

В качестве нового маркера миокардиального повреждения нами изучен мозговой В-тип натрийуретического пептида (Brain natriuretic peptide – BNP), секретируемый преимущественно кардиомиоцитами желудочков и отчасти предсердий [48–53] в виде 108-аминокислотного предшественника (pro-BNP) в ответ на увеличение напряжения стенки желудочков и повышение вентрикулярного объема и давления [54]. Известно, что pro-BNP расщепляется на 32-аминокислотный активный натрийуретический гормон (BNP) и N-концевой 78-аминокислотный неактивный пептид NT-proBNP, который в качестве биохимического маркера обладает некоторыми преимуществами по сравнению с BNP, поскольку дольше и в более высокой концентрации циркулирует в крови и проявляет меньшую внутрииндивидуальную вариабельность [54]. Авторы указывают, что повышение уровня BNP и NT-proBNP положительно коррелирует со степенью клинически выраженной сердечной недостаточности, но выявляется даже при минимальных клинических симптомах [51–54]. Увеличение концентрации BNP и NT-proBNP авторы отмечали при асимптоматической левожелудочковой дисфункции, артериальной или легочной гипертензии, гипертрофии сердца, патологии клапанов сердца, аритмиях и остром коронарном синдроме. В литературе указывается широкий диапазон нормальных значений BNP и NT-proBNP [50, 53, 54]. Наиболее широко в качестве нижней границы нормы используется уровень BNP 100 пг/мл [52], принятый в качестве порогового для диагностики кардиальной патологии с чувствительностью 100 и специфичностью 98% [49]. Данные об исследовании BNP и NT-proBNP у детей немногочисленны и достаточно противоречивы. Поэтому оценка информативности повышения биохимических маркеров повреждения миокарда и сердечной недостаточности (тропонинов и натрийуретических пептидов) у детей является принципиально новой проблемой детской кардиологии [55].

Наличие клинически манифестного врожденного миокардита у детей основной и контрольной групп, казалось бы, исключалось отсутствием кардиомегалии, нормальными значениями кардиоторакального индекса (КТИ – соответственно 0,52±0,025 и

Рис. 1. Маркеры повреждения миокарда у детей, рожденных женщинами с сифилисом, основной и контрольной групп.



0,53±0,027), нормальными значениями насосной функции миокарда с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) сердца в группах 69,00±5,31 и 74,00±4,07% соответственно. Тем не менее значения характерных, но недостаточно специфичных для миокардиального повреждения маркеров лактатдегидрогеназы 1, 2, креатинфосфокиназы-МВ в основной группе были не только повышены по сравнению с нормальными, но и статистически значимо превышали таковые в контрольной группе детей. Кроме того, высокоспецифичные для миокардиального повреждения показатели тропонина I и натрийуретического пептида (NT-proBNP), не превышавшие нормальных значений по абсолютной величине, статистически значимо (не менее чем в 2–3 раза) превышали таковые в группе контроля (рис. 1). Это позволило нам подтвердить донозологическое миокардиальное повреждение (миокардит) в группе детей, рожденных женщинами с сифилисом.

При анализе биохимических показателей с использованием разных группирующих признаков мы попытались оценить тенденцию к повышению высокоспецифичных маркеров повреждения миокарда (тропонина I и натрийуретического пептида NT-proBNP) в зависимости от вклада сифилитической инфекции в общий инфекционный процесс. В основной группе исследуемых были выделены подгруппы детей с висцеральным ранним врожденным сифилисом (РВС) без сопутствующей инфекции, с РВС в сочетании с неспецифической генерализованной инфекцией и с пассивным переносом антител от матери в сочетании с неспецифической генерализованной инфекцией. В результате проведенного исследования было установлено, что в подгруппе детей с висцеральным РВС без сопутствующей неспецифической инфекции значения тропонина I и натрийуретического пептида NT-proBNP статистически значимо, в 2–3 раза, превышали таковые в группе детей с пассивным переносом антител от матери и генерализованной инфекцией (рис. 2). В подгруппе детей с РВС и генерализованной инфекцией неспецифической этиологии значения тропонина I и натрийуретического пептида NT-proBNP в 2 раза превышали таковые в группе детей с пассивным переносом антител от матери и генерализованной инфекцией (рис. 3). Полученные результаты доказательно подтвердили наиболее значимый вклад сифилитической инфекции в повышение маркеров общего и миокардиального внутриутробного сифилитического повреждения.

Рис. 2. Маркеры повреждения миокарда у детей подгруппы с висцеральным РВС без сопутствующей инфекции (гр. А) и у детей с пассивным переносом антител от матери в сочетании с неспецифической генерализованной инфекцией (гр. С).

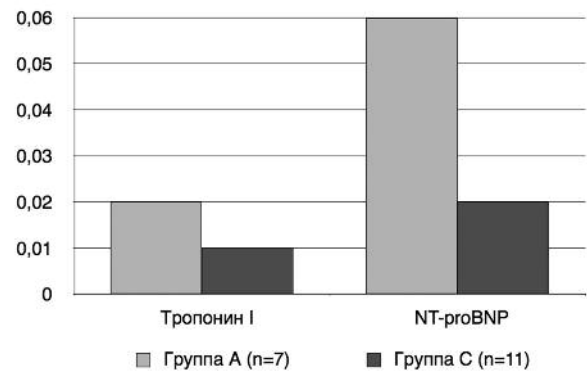
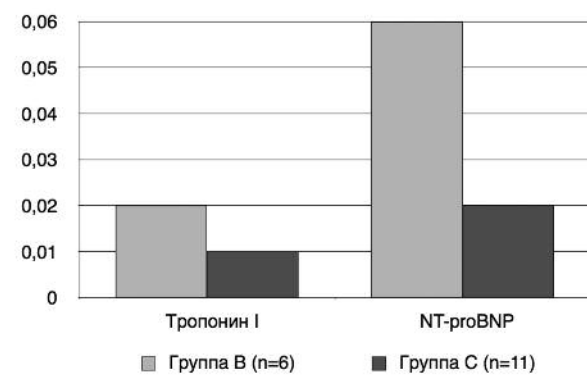


Рис. 3. Маркеры повреждения миокарда у детей подгруппы с РВС в сочетании с неспецифической генерализованной инфекцией (гр. В) и у детей подгруппы с пассивным переносом антител от матери в сочетании с неспецифической генерализованной инфекцией (гр. С).



Анализ существующих данных и результаты собственных исследований подтверждают возможность прижизненного изучения доклинических состояний сердечной мышцы, углубляя представления о механизмах повреждения миокарда на основании новых биохимических критериев [37, 38].

Резюмируя изложенное, можно констатировать, что вопросы диагностики, лечения и профилактики врожденного сифилиса и его сердечно-сосудистых последствий, остаются серьезными проблемами современной медицины, нуждающимися в комплексном междисциплинарном подходе к разработке и внедрению новых клинико-диагностических критериев, лечебных и профилактических мероприятий.

Литература

- Арбузова ИА. Медико-социальные аспекты сифилиса у беременных. Оценка риска развития раннего врожденного сифилиса. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2001.
- Борисенко КК, Лосева ОК, Доля ОВ. Современная тактика ведения беременных и детей, больных сифилисом. ИППП. 1999; 2: 14–7.
- Кондратьева ЕМ. Медико-социальная профилактика врожденного сифилиса у новорожденных и детей раннего возраста. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2004; 25.
- Борисенко КК, Лосева ОК, Доля ОВ, Туманова ЕЛ. Ранний врожденный сифилис: клиника, патоморфология, диагностика, лечение, профилактика. Рус. мед. журн. 1998; 6 (5): 985–93.

5. Fitzgerald TJ. Pathogenesis of syphilitic vasculitis. *Ann Rev Microbiol* 1981; 35: 29–54.
6. Thomas DD, Fogelman AM, Miller JN, Lovett MA. Interactions of *Treponema pallidum* with endothelial cell monolayers. *Eur J Epidemiol* 1989; 5 (1): 15–21.
7. Балашиова ИЮ., Дубенский В.В., Аникин В.В. Современный взгляд на диагностику и лечение кардиоваскулярного сифилиса. Тез. науч. работ II Национального конгресса дерматовенерологов. СПб., 2007.
8. Яковлев М.В., Новиков А.И., Кондратьев А.И. Клинико-патологические аспекты формирования ранних сифилитических васкулитов. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Омск, 2001; 25.
9. Степанова Ф.Г. К клинике сифилитических коронаритов. Тр. терапев. клин. Горьк. обл. клин. больн. Горький, 1942; 2: 37–42.
10. Даштаянц Г.А., Фришман М.Т. Поражение сердечно-сосудистой системы при сифилисе. К: Здоровье, 1976; 167.
11. Riley BS, Oppenheimer-Marks N, Hansen EJ et al. Virulent *Treponema pallidum* activates human vascular endothelial cells. *J Inf Dis* 1992; 165 (3): 484–93.
12. Carranza NJ, Riviere GR, Smith KS et al. Differential attachment of oral treponemes to monolayers of epithelial cells. *J Periodontol* 1997; 68: 1010–8.
13. Riley BS, Oppenheimer-Marks N, Radojic JD et al. Virulent *Treponema pallidum* promotes adhesion of leukocytes to human vascular endothelial cells. *Inf Immun* 1994; 62 (10): 4622–5.
14. Oakes SG, Repesh LA, Pozos RS. Adhesion of *Treponema pallidum* to epithelial cells. *Brit J Vener Dis* 1982; 58: 220–7.
15. Леви Б.Г. Случай сифилитического флебиты. Вестн. венерологии и дерматологии. 1939; (2–3): 84–5.
16. Jordaan HF. Widespread superficial thrombophlebitis as a manifestation of secondary syphilis – a new sign. A report of 2 cases. *S Afr Med J* 1986; 493–4.
17. Vaughn RE. Role of fibronectin in the pathogenesis of syphilis. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 372–85.
18. Fitzgerald TJ, Shell R, Musher D. Pathogenesis and Immunology of *Treponema pallidum* Infection. *New York*, 1983; p. 195–227.
19. Zaichuk TA, Shroff EH, Emmanuel R et al. Nuclear factor of activated T cells balances angiogenesis activation and inhibition. *J Exp Med* 2004; 199: 1513–22.
20. Lee KH, Choi HJ, Lee MG, Lee JB. Virulent *Treponema pallidum* 47 kDa antigen regulates the expression of cell adhesion molecules and binding of T-lymphocytes to cultured human dermal microvascular endothelial cells. *Yonsei Medical J* 2000; 41 (5): 623–33.
21. Fitzgerald TJ. Role of mucopolysaccharidase in the pathogenesis of syphilis. *Biology of Parasitic Spirochetes*. New York 1976; 57–64.
22. Fitzgerald TJ, Repesh I. *Treponema pallidum* and syphilitic lesions. *Genitourin Med* 1985; 61: 147–55.
23. Hunter JJ et al. Recurrent myocardial infarction secondary to luetic coronary arteritis in hypertrophic cardiomyopathy. *Safr Med J* 1999; 69: 576–80.
24. Radojic JD, Arndt LL, Akins DR et al. *Treponema pallidum* and *Borrelia burgdorferi* lipoproteins and synthetic lipopeptides activate monocytes-macrophages. *J Immunol* 1995; 154: 2866–77.
25. Борисенко К.К., Лезвинская Е.М., Воронин Ю.В. Роль некоторых факторов гуморального и клеточного иммунитета в патогенезе сифилиса. Вестн. дерматологии и венерологии. 1984; 6: 30–3.
26. Brause BD, Roberts RB. Attachment of virulent *Treponema pallidum* to human mononuclear phagocytes. *Br J Vener Dis* 1978; 54: 218–24.
27. Wilks DG. Syphilitic.
28. Hertz HR. A case of ruptured left ventricular aneurysm to syphilitic myocarditis. *Less Anat* 1873.
29. Энгельгард Н.И. Поражение сосудов при сифилисе. Дис. д-ра мед. наук. 1873; 167.
30. Simon MD. Cardiovascular syphilis. *Monography* 1900; 56.
31. Virchow R. *Arch path Anat* 1857; 12: 481.
32. Брейтман М.Я. О сифилитических заболеваниях сердца и сосудов. *Болезни органов кровообращения и дыхания*. 1928; 3: 1–17.
33. Куришаков Н.А., Синельникова К.И. О сердечно-сосудистом сифилисе. *Клин. медицина*. 1930; 8: 1279–83.
34. Эльман Б.А. и др. Изменения сердечно-сосудистой системы при сифилисе. *Медицина*. 1939.
35. Лукомский П.Е. Сердечно-сосудистая система в раннем периоде сифилиса. Тр. X съезда терапев. 1929; 641–2.
36. Рассказов Н.И., Алтухов С.А., Еланцева Г.Х. Ранний врожденный сифилис в неонатальном периоде: клинические особенности и диагностические проблемы. *Рос. журн. кожных и венерических болезней*. 1999; 4: 33–6.
37. Захарова Л.А., Дегтярева Е.А. Варианты поражения сердечно-сосудистой системы у новорожденных, рожденных женщинами с сифилисом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.
38. Дегтярева Е.А., Захарова Л.А. Состояние сердечно-сосудистой системы у новорожденных, рожденных женщинами с сифилисом. *Вопр. практ. педиатрии*. 2010; 5 (2): 24–8.
39. Постовский Д.А. Комбинированные поражения при кардиоваскулярном сифилисе. *Вестн. дерматологии и венерологии*. 1934; 11: 982–9.
40. Brown WH, Pearce L. The pathogenesis of coronary artery disease. *Patol Anat* 1926; 2: 43.
41. Абрикосов А.И. Основы частной патологической анатомии. М.: Медгиз, 1946.
42. Эльберг В.А. Сифилис и сердечно-сосудистая система. Тр. VI съезда терапев. УССР. К., 1949; с. 400–5.
43. Анянына А.П. Сифилитические поражения сердца. Тр. Крымск. мед. инст. им. И.В. Сталина. Симферополь, 1949; 13: 88–9.
44. Катханов А.М., Шейк-Заде К.Ю., Адамчик А.С. и др. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных скрытым сифилисом. *Рос. кардиол. журн.* 2000; 2: 31–4.
45. Юлдашев К.А., Раджапова Р.С. Электрокардиографические изменения у больных скрытым сифилисом. Тез. науч. работ II Национального конгресса дерматовенерологов. СПб., 2007; с. 151.
46. Schinkel AF, Vourvouri EC, Vax JJ. Relation between left ventricular contractile reserve during low dose dobutamine echocardiography and plasma concentrations of natriuretic peptides. *Heart* 2003; 90: 293–6.
47. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 242–50.
48. Хирманов В. Натрийуретические пептиды: перспективы использования в диагностике и лечении сердечной недостаточности. *Врач*. 2003; 7: 37–8.
49. Kevin O et al. B-Type Natriuretic Peptide in the emergency diagnosis of critical disease in children. *Pediatrics* 2008; 121: 1484–8.
50. Kolditz M, Halank M, Schiemann CS. High diagnostic accuracy of NT-proBNP for cardiac origin of pleural effusions. *Eur respir* 2006; 28: 144–50.
51. Елисеев О.М. Натрийуретические пептиды. Эволюция знаний. *Терапевт. арх.* 2003; 9: 40–5.
52. Doust JA, Glasziou PP, Pietrak E et al. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern med* 2004; 164: 1978–84.
53. Cheng V, Kazanegra R, Garzia A et al. A rapid bedside test for B-type natriuretic peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Coll Cardiol* 2000; 37: 386–91.
54. Azzazy HM, Christenson RH. B-type natriuretic peptide: physiologic role and assay characteristics. *Heart fail Rev* 2003; 8: 315–20.
55. Дегтярева Е.А., Карелина Е.В., Трошева О.Н. Биохимические маркеры повреждения миокарда. Тезисы II Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М., 2003; с. 56.

Результаты санаторно-курортной реабилитации пациентов с дисплазией соединительной ткани

Г.С.Дубилей, А.С.Исаева, О.А.Фомина, И.Ю.Горева
ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздрава РФ

Резюме. Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) широко распространена в популяции. На санаторном этапе реабилитации доказана необходимость дифференцированного подхода к выбору радоновых и йодобромных ванн пациентам с ДСТ в зависимости от типа вегетативной дистонии. Обоснована целесообразность назначения радоновых ванн в комплексе с дозированными физическими нагрузками пациентам с симпатикотоническим типом вегетативной дистонии при ДСТ. Актуальным направлением является исследование эффективности действия разных физических факторов с позиций доказательной медицины на пациентов с дисплазией соединительной ткани.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, синдром вегетативной дистонии, санаторно-курортное лечение, радоновые ванны, йодобромные ванны, дозированные физические нагрузки.

The results of sanatorium-and-spa aftertreatment of patients with connective tissue dysplasia

G.S.Dubilej, A.S.Isaeva, O.A.Fomina, I.J.Goreva
Omsk state medical academy

Summary. The dysplasia of connective tissue (DCT) is widely distributed in a population. Depending on the type of a vegetative dystonia the necessity for the differentiated approach to a choice of radonic and iodobromic baths to patients with DCT is proved at a sanatorium period of rehabilitation. The suitability of radonic baths appointment in a complex with graduated weight bearing to patients with sympathicotonic type of a vegetative dystonia is proved at DCT. Actual tendency is the research of influence efficiency of various physical factors from the position of evidence-based medicine on patients with the dysplasia of connective tissue.

Key words: dysplasia of connective tissue, a vegetative dystonia, sanatorium treatment, radonic baths, iodobromic baths, graduated weight physical.

Сведения об авторах

Дубилей Галина Сергеевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. восстановительной медицины, ЛФК и физиотерапии ГБОУ ВПО ОГМА. E-mail: vosstmed@yandex.ru

Исаева Анна Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры восстановительной медицины, ЛФК и физиотерапии ГБОУ ВПО ОГМА

Фомина Оксана Анатольевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры восстановительной медицины, ЛФК и физиотерапии ГБОУ ВПО ОГМА

Горева Ирина Юрьевна – глав. врач санатория-профилактория «Автомобилист» Омской области

На сегодняшний день наблюдается высокая распространенность дисплазии соединительной ткани (ДСТ) в популяции. Недифференцированные формы дисплазии составляют от 10 до 30% случаев, а частота встречаемости отдельных признаков достигает 84,5% [1]. В организме человека в результате генетически обусловленного нарушения структур соединительной ткани развивается генерализованный процесс с формированием морфологических изменений во всех органах и системах организма. Эти изменения приводят к нарушению их функций и созданию условий для развития ассоциированной патологии [2].

Внешние, или локомоторные, проявления ДСТ включают астенический тип конституции, черепно-лицевые аномалии развития, деформации грудной клетки и позвоночника, гипермобильность суставов, плоскостопие, соединительнотканые аномалии кожи. Изменения со стороны внутренних органов проявляются системно. Наиболее часто поражается сердечно-сосудистая система (ССС): пролапсы клапанов, аномально расположенные хорды, нарушение ритма и проводимости, расширение корня аорты или легочной артерии, аневризмы межпредсердной перегородки, синусов Вальсальвы, сосудов, недостаточ-

ность клапанного аппарата вен нижних конечностей [1–4]. При ДСТ наблюдаются сложные структурно-функциональные нарушения кардиореспираторной системы, в развитии которых важную роль играет нарушение вегетативной регуляции [2, 4–6].

Синдром вегетативной дистонии (СВД) – одно из ведущих проявлений этой патологии и рассматривается как ее обязательный компонент. Вегетативные расстройства генетически обусловлены, характеризуются яркостью и полиморфизмом симптоматики, в значительной мере ухудшают качество жизни и трудоспособность людей. Выраженное снижение функциональных резервов и адаптационных возможностей организма, характерное для лиц с ДСТ, играет ведущую роль в формировании соматической патологии с прогрессивным течением [2, 5, 7, 8]. Санаторно-курортный этап реабилитации имеет самые широкие возможности для коррекции этих нарушений. Использование курортных факторов способствует повышению адаптационных резервов организма, устойчивости к неблагоприятным влияниям внешней среды, росту физической работоспособности и в результате приводит к улучшению качества жизни [9, 10]. Учитывая особенности течения СВД

при ДСТ, мы решили с позиций доказательной медицины обосновать эффективность факторов санаторно-курортного лечения у таких пациентов.

Среди лечебных курортных факторов наибольшее значение, по мнению большинства исследователей, имеет бальнеотерапия. Этот метод широко используется для коррекции СВД. При этом наиболее часто назначаемыми являются радоновые и хлоридно-натриевые йодобромные ванны. Известно, что радоновые ванны эффективно снижают симпатический тонус вегетативной нервной системы (ВНС), улучшают функциональное состояние ССС, а также являются одной из форм радиационного гормезиса, что обосновывает их применение с профилактической целью. Хлоридно-натриевые йодобромные ванны оказывают регулирующее влияние на ВНС, улучшают гемодинамику, стимулируют обменные процессы. Кроме того, применение этого вида ванн является экономически выгодным и доступным в связи с широким распространением хлоридно-натриевых вод на территории Земли [9, 11].

На первом этапе целью нашего исследования стало повышение эффективности коррекции вегетативных нарушений у пациентов с разными типами СВД при ДСТ путем дифференцированного применения радоновых и йодобромных ванн.

В исследовании приняли участие 150 человек молодого возраста с маловыраженной ДСТ. После обследования пациенты были разделены по исходному вегетативному тону на симпатико- и ваготоников и далее распределены по виду ванн. Клиническое обследование, лечение и наблюдение осуществлялись в центре реабилитации «Омский». Оценка результатов проводилась в середине курса лечения и после 10-й процедуры. Мы оценивали динамику исходных параметров в группах, а также сравнивали результаты бальнеотерапии между группами пациентов с одинаковым вегетативным тоном. Применялись следующие методики лечения. Пациенты 1-й группы получали общие радоновые ванны (искусственные радоновые воды), $t^{\circ}36^{\circ}\text{C}$, через день, концентрация 1,5–3 кБк/л, экспозиция 10–12–15 мин, на курс – 10 процедур. Курсовая доза составила 2–2,6 мЗв. Пациенты 2-й группы получали хлоридно-натриевые йодобромные ванны (минеральная вода природного источника), $t^{\circ}36^{\circ}\text{C}$, через день, минерализация 15–20 г/л, экспозиция 10–12–15 мин, на курс – 10 процедур.

Для оценки состояния ВНС и функциональных резервов организма мы использовали специальную ритмографическую программу ОРТОПЛЮС, позволяющую провести кардиоинтервалографию с активной ортостатической пробой и комплексной оценкой полученных данных.

При сравнении функционального состояния симпатикотоников до и после бальнеолечения были получены следующие данные (см. рисунок). Удовлетворительная адаптация исходно наблюдалась лишь у 6% человек в каждой из групп. После лечения в 1-й группе, получавшей курс радоновых ванн, таких стало подавляющее большинство – 65%. Во 2-й группе – только 32%. И в той, в другой группе уменьшилось число человек с неудовлетворительной адаптацией. Однако у 11% пациентов 2-й группы, получавшей хлоридно-натриевые йодобромные ванны, сохранился срыв адаптации, тогда как после лечения радоновыми ваннами таковых не стало. Таким образом, радоновые ванны оказали более благоприятное влияние на функциональное состояние регуляторных систем симпатикотоников с ДСТ.



Сравнение эффективности лечения в двух группах показало, что после курса радоновых ванн количество пациентов со значительным улучшением было статистически значимо выше, чем после курса йодобромных ванн. Кроме того, во 2-й группе у 16% выявлено ухудшение, проявившееся увеличением вегетативного индекса Кердо, увеличением индекса напряжения в покое и ортостазе, снижением функциональных резервов организма.

При оценке функционального состояния ваготоников выраженная положительная динамика определялась и после радоновых, и после йодобромных ванн. Лишь у небольшой части пациентов сохранилось напряжение механизмов адаптации после лечения, выраженность которого была меньше, чем до лечения. Неблагоприятных изменений со стороны регуляторных систем не было ни в одном из случаев. Таким образом, оба вида ванн оказали сопоставимое благоприятное воздействие на ваготоников с ДСТ, что подтверждается сравнением динамики субъективных и объективных данных.

Таким образом, нами впервые была проведена оценка адаптационных возможностей пациентов с симпатикотоническим и ваготоническим типами вегетативной дистонии при ДСТ в ответ на действие курсового лечения радоновыми и хлоридно-натриевыми йодобромными ваннами. По результатам научного исследования установлено, что пациентам с симпатикотоническим типом СВД предпочтительнее назначать радоновые ванны. Этот вид бальнеотерапии способствует значительному увеличению функциональных возможностей организма с формированием удовлетворительной адаптации у большинства исследуемых, в то время как при назначении хлоридно-натриевых йодобромных ванн у части пациентов с симпатикотонией при ДСТ происходит ухудшение функционального состояния регуляторных систем, что приводит к неудовлетворительному состоянию механизмов адаптации. Было доказано, что радоновые ванны являются более эффективными для коррекции симпатикотонического типа СВД по сравнению с хлоридно-натриевыми йодобромными [12].

Предметом дальнейшего исследования стало клинико-функциональное обоснование сочетанного применения радоновых ванн и дозированных физи-

Таблица 1. Сравнительный анализ показателей теста PWC150 в группах после лечения – Me (LQ;UQ)

После лечения	1-я группа	2-я группа	3-я группа	P_1	P_2
PWC150, кгм/мин	463 (450; 600)	510 (405; 600)	579 (525; 600)	0,003*	0,004*

Примечание: Me (LQ; UQ) – медиана и интерквартильный размах показателя в выборке; p – level для статистического критерия U Манна–Уитни (p_1 – между 1 и 3-й группой, p_2 – между 2 и 3-й группой); *значимые различия.

Таблица 2. Сравнительная оценка эффективности ПЭФ и МЛТ в двух группах подростков с ваготоническим типом СВД при ДСТ

Группы	Значительное улучшение	Улучшение	Без перемен	Ухудшение
1-я группа (ПЭФ, n=35)	27 (77,1%)	5 (14,3%)	3 (8,6%)	–
2-я группа (МЛТ, n=33)	17 (51,5%)	10 (30,3%)	6 (18,2%)	–
p	0,027*	0,111	0,243	–

Примечание: p – level для статистического критерия 2; *значимые различия.

ческих нагрузок (ФН) у лиц молодого возраста с наиболее часто встречающимся симпатикотоническим типом СВД при ДСТ в условиях санатория.

Известно, что под влиянием радоновых процедур происходит нормализация центральной и периферической гемодинамики, снижается периферическое сосудистое сопротивление, улучшается микроциркуляция, нервная и гуморальная регуляция ССС, уменьшается постнагрузка на сердце, что способствует улучшению сократительной функции миокарда. Кроме того, нами уже доказано положительное влияние радоновых ванн на пациентов с симпатикотонией при ДСТ.

Достаточно часто на санаторном этапе реабилитации бальнеотерапию сочетают с ФН, которым в курортном лечении отводят важную роль. Известно, что регулярные ФН оказывают благотворное влияние на взаимодействие отделов ВНС, усиливая парасимпатическую иннервацию. Это способствует более экономичной деятельности ССС как в покое, так и при выполнении мышечной нагрузки.

Мы предположили, что комплексное влияние двух факторов однонаправленного действия (радоновых ванн и ФН) на ведущие механизмы регуляции функций организма, к которым относятся вегетативная и ССС, позволит обеспечить состояние адаптационной устойчивости пациентов с симпатикотонией при ДСТ и повысит уровень их здоровья.

Для доказательства этого 90 пациентов были разделены на 3 группы, каждой из которой предлагались разные варианты лечения.

1-й группе пациентов назначались общие радоновые ванны; 2-й группе – дозированные ФН; 3-й – комплексное лечение радоновыми ваннами и дозированными нагрузками. Дозированные ФН представляли собой велотренинг в режиме средних нагрузок на индивидуально подобранной частоте сердечных сокращений (ЧСС) – по данным велоэргометрии и расчету по формуле Аулика. Занятия проводились через день, по 45 мин, по программе, разработанной для пациентов с ДСТ на амбулаторном этапе реабилитации (Г.С.Дубилей).

Все симпатикотоники находились в одинаковых условиях, продолжительность курсов составила 21 день. Группы являлись сопоставимыми по полу, возрасту и всем исходным параметрам. Проводилось сравнение данных, полученных до и после лечения в каждой группе наблюдения, а также сопоставление результатов лечения между группами.

Методы исследования включали общеклиническое обследование больных, исследование вегетативного статуса с помощью специального опросника, подсчета вегетативных индексов, кардиоинтервалографии с активной ортостатической пробой, электро-

кардиографии. Уровень физической работоспособности определялся на основании теста PWC150, по методике Карпмана. Проводились оценка психофункционального состояния и лабораторные исследования.

При сопоставлении результатов до и после лечения, а также между группами выявлен однонаправленный характер воздействия факторов. Наблюдались улучшение субъективного статуса пациентов и положительная динамика параметров ВНС и ССС, уменьшение степени напряжения адаптационных процессов по данным кардиоинтервалографии. Однако степень выраженности этих изменений была разной. Существенное улучшение клинического состояния и в более короткие сроки было отмечено в 3-й группе с комплексным применением факторов по сравнению с 1 и 2-й группами наблюдения. Наиболее значимые изменения в состоянии регуляторных систем произошли в группе применения радоновых ванн и дозированных ФН, что демонстрировало высокую результативность предложенного варианта по сравнению с изолированными методиками.

Анализ данных теста PWC150 показал, что рост уровня толерантности к ФН под влиянием лечения наблюдался во всех группах, но только в 3-й группе он был статистически значимым (табл. 1).

Эти данные свидетельствуют о том, что по тренирующему действию на ССС и по способности улучшать гемодинамические показатели радоновые ванны в комплексе с дозированными ФН обладают большей результативностью, нежели каждый из этих факторов в отдельности.

Таким образом, нами доказана целесообразность назначения радоновых ванн в комплексе с дозированными ФН в условиях санатория для пациентов молодого возраста с симпатикотонией при ДСТ. Установлено, что сочетанное применение этих факторов способствует улучшению субъективного состояния, уменьшает проявления вегетативной дисфункции, сроки пребывания в санатории, а также повышает уровень физической работоспособности.

Полученные результаты исследования не только углубляют представление о механизмах сочетанного действия радоновых ванн и дозированных ФН, но и дают основание считать наиболее предпочтительным этот вариант санаторной терапии для лечения пациентов данной группы [13].

На санаторном этапе реабилитации широко используется аппаратная физиотерапия [9, 14, 15]. В настоящее время нами проводится исследование влияния магнитолазерной терапии (МЛТ) и пелоэлектрофореза (ПЭФ) на подростков с ДСТ со сравнительной оценкой эффективности в зависимости от типа СВД (симпатикотония и ваготония). В исследовании при-

няли участие 120 пациентов (средний возраст 14,6±0,6 года). Подростки были разделены на 2 группы по исходному вегетативному тону. Каждая группа распределена на подгруппы, в которых пациенты получали электрофорез раствора иловой сульфидной грязи месторождения «Озеро Ульджай» Омской области на шейные симпатические узлы или МЛТ на эту же зону. Курс лечения включал 10 ежедневных процедур. Все процедуры пациенты переносили хорошо. У симпатикотоников под влиянием МЛТ уже к середине курса произошло улучшение клинического состояния и уменьшение количества предъявляемых жалоб, а при получении ПЭФ четкая положительная динамика наблюдалась только к концу курса лечения. При сравнении результатов этих видов лечения по объективным данным (нормализация артериального давления, ЧСС, вегетативного индекса Кердо, сердечного индекса и состояния систем адаптации) было выявлено, что курс МЛТ более эффективен у подростков с симпатикотоническим типом СВД при ДСТ в сравнении с ПЭФ. При преобладании ваготонии большая эффективность наблюдалась при применении ПЭФ (табл. 2).

Таким образом, при симпатикотоническом типе СВД у подростков с ДСТ является эффективной МЛТ на область шейных симпатических ганглиев, а при преобладании ваготонии – ПЭФ на ту же область.

Нормализация состояния ВНС при ДСТ и повышение функциональных резервов организма имеют важнейшее значение в реабилитации пациентов, что способствует снижению риска развития соматической патологии и улучшению качества жизни.

Проведенные нами исследования – лишь первые шаги к формированию комплексной программы санаторной реабилитации пациентов с ДСТ. На наш взгляд, для решения этой задачи требуются индивидуальный учет клинико-физиологических характеристик пациентов, глубокий анализ количества и качества воздействующих на них факторов и дальнейшая разработка достоверных показателей оценки эффективности санаторно-курортного лечения. В этом направлении наша работа будет продолжена.

Литература

1. Кадурина Т.И. Современные представления о дисплазии соединительной ткани. Под ред. Т.И.Кадуриной, В.Н.Горбуновой. Казан. мед. журн. (Прил.) 2007; 5: 2–5.
2. Нечаева Г.И. и др. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение. Лечащий врач. 2008; 2: 22–9.

3. Шиялев Р.Р. Дисплазия соединительной ткани и ее связь с патологией внутренних органов у детей и взрослых. Под ред. Р.Р.Шиялева, С.Н.Шальной. Вопр. соврем. педиатрии. 2003; 2 (5): 61–7.
4. Яковлев В.М. Соединительнотканная дисплазия митрального клапана. Под ред. В.М. Яковлева, Р.С.Карпова, Е.В.Швецовой. Томск: Сибирский издательский дом, 2004.
5. Гладких Н.Н. Сравнительная характеристика вегетативных изменений при дифференцированной и недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Под ред. Н.Н.Гладких, А.В.Ягоды. Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани: Матер. I всероссийской науч.-практ. конференции. Омск, 2005; с. 27–9. Прил. к журн. Омский научный вестник. 5 (32).
6. Земцовский Э.В. Диспластические синдромы и фенотипы. Диспластическое сердце. СПб, 2007.
7. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение. Под ред. А.М.Вейна. М.: Медицинское информационное агентство, 2003.
8. Реева С.В. Особенности вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у лиц молодого возраста с синдромом дисплазии соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2004.
9. Медицинская реабилитация (руководство): в 3 т. Т. 1. Под ред. В.М. Боголюбова. М.: Медицина, 2007.
10. Современные корригирующие и диагностические технологии восстановительного лечения у больных вегетососудистой дистонией. Под ред. Е.С.Ивановой и др. Вопр. курортологий, физиотерапии и лечеб. физ. культуры. 2008; 1: 4–7.
11. Минеральные воды наружного (бальнеологического) применения: Пособие для врачей. Сост. В.Б.Адилов, Е.С.Бережнов, И.П.Бобровницкий и др. Вопр. курортологий, физиотерапии и лечеб. физ. культуры. 2006; 3: 48–54.
12. Дубилей Г.С. Влияние радоновых и хлоридно-натриевых йодобромных ванн на вегетативный статус пациентов с дисплазией соединительной ткани. Под ред. Г.С.Дубилей, А.С.Исаевой, О.А. Фоминой. Вестн. восстанов. медицины. 2008; 1: 46–9.
13. Дубилей Г.С. Восстановительное лечение пациентов молодого возраста с симпатикотоническим типом синдрома вегетативной дистонии при дисплазии соединительной ткани на санаторном этапе реабилитации. Под ред. Г.С.Дубилей, О.А.Фоминой. Вестн. восстанов. медицины. 2009; 1: 47–52.
14. Калинина О.В. Влияние различных методов физиотерапии на течение синдрома вегетативной дисфункции. Под ред. О.В.Калининой, Е.Г.Ефимовой. Вопр. курортологий, физиотерапии и лечеб. физ. культуры. 2006; 1: 19–21.
15. Частная физиотерапия: Учебное пособие. Под ред. Г.Н.Пономаренко. М.: Медицина, 2005.

Эффективность фиксированной комбинации лозартана и гидрохлоротиазида у больных артериальной гипертонией при разном типе ремоделирования левого желудочка в наблюдательной программе ПРОГНОЗ

М.Г.Бубнова, Д.М.Аронов (от имени исследователей*)

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

Резюме. Целью исследования является оценка эффективности и переносимости фиксированной комбинации лозартана с гидрохлоротиазидом (препарат Гизаар®) у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) в условиях практического здравоохранения в программе ПРОГНОЗ (ПРОГрамма Наблюдения по ГиЗаару у пациентов с АГ с дополнительными факторами мозгового инсульта).

Материалы и методы. В программу были включены 513 амбулаторных пациентов из разных медицинских учреждений 8 городов России с первичной АГ – уровнем артериального давления (АД) 140/90 мм рт. ст. и более. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) ГЛЖ встречалась у 337 (70,2%) пациентов (из 481, которым она выполнялась). Все пациенты получали 1 или 2 таблетки Гизаара (лозартан 50/100 мг + гидрохлоротиазид 12,5/25 мг); при недостижении целевого уровня АД (менее 140/90 мм рт. ст.) рекомендовался дополнительный антигипертензивный препарат (по усмотрению лечащего врача). Общая продолжительность терапии – 12 мес. В программе оценивались динамика уровней АД, параметры ЭхоКГ, концентрация липидов, глюкозы и мочевой кислоты в четырех группах пациентов: с нормальной геометрией ЛЖ (у 4,6% пациентов), концентрическим ремоделированием ЛЖ (кРЛЖ, 25,4% пациентов), концентрической ГЛЖ (кГЛЖ, 41% пациентов) и эксцентрической ГЛЖ (эГЛЖ, 29% пациентов).

Результаты. Годичная терапия Гизааром приводила к достоверному снижению уровня АД в одинаковой степени при любом типе геометрии ЛЖ. Размеры левого предсердия сердца на терапии уменьшались у пациентов с кРЛЖ на 4,1% ($p < 0,05$), с кГЛЖ – на 4,4% ($p < 0,0001$) и с эГЛЖ – на 2,0% ($p < 0,0001$); конечный диастолический размер ЛЖ уменьшался только при кГЛЖ – на 1,2% ($p < 0,0001$) и эГЛЖ – на 4,5% ($p < 0,0001$). Фракция выброса ЛЖ повышалась в группе кРЛЖ на 7,1% ($p < 0,05$), в группе кГЛЖ – на 1,4% ($p < 0,05$) и в группе эГЛЖ – на 5,9% ($p < 0,0001$). Уменьшение толщины стенок миокарда на терапии Гизааром определялось уже через 6 мес с возрастанием позитивного эффекта к 12 мес только в группах с нарушенной геометрией ЛЖ. В группе кГЛЖ снижение индекса массы миокарда ЛЖ составило 4,9% ($p < 0,0001$) и в группе эГЛЖ – 18,8% ($p < 0,0001$). Снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови на годичной терапии Гизааром отмечалось при любом типе геометрии ЛЖ (от 5,1 до 10,9%), как и уменьшение риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Заключение. Российская клиническая программа ПРОГНОЗ показала хорошую антигипертензивную эффективность, выраженное органопротективное действие в обратном развитии ГЛЖ и уменьшение риска ССО в фиксированной комбинации лозартана с гидрохлоротиазидом Гизаара у пациентов с АГ и разными типами ремоделирования миокарда в условиях обычной врачебной практики.

Ключевые слова: артериальная гипертония, гипертрофия миокарда, ремоделирование сердца, лозартан.

Efficacy of a fixed-dose combination of losartan and hydrochlorothiazide in hypertensive patients with different types of left ventricular remodeling in the observational PROGNOSIS program

M.G.Bubnova, D.M.Aronov (on behalf of investigators*)

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

Summary. *Objective:* to evaluate the efficacy and tolerance of a fixed-dose combination of losartan and hydrochlorothiazide (Hyzaar®) in patients with arterial hypertension (AH) and left ventricular (LV) hypertrophy (LVH) in practical healthcare in the PROGNOSIS (a program for Hyzaar monitoring in AH patients with additional factors of cerebral stroke) program.

Subjects and methods. The program trial enrolled 513 outpatients with primary AH (blood pressure (BP) 140/90 mm Hg or higher) from different health care facilities of 8 cities and towns of Russia. Echocardiography (EchoCG) revealed LVH in 337 (70,2%) of the 481 patients undergoing EchoCG study. All the patients received 1 or 2 tablets of Hyzaar (losartan 50/100 mg + hydrochlorothiazide 12,5/25 mg); if the target BP levels (below 140/90 mm Hg) were not achieved, an additional antihypertensive agent was given, as recommended by a physician). The total therapy duration was 12 months. The program evaluated BP changes, EchoCG parameters, and lipid, glucose, and uric acid concentrations in four groups of patients with normal LV geometry (4,6% of the patients), concentric LV remodeling (cLVR) (25,4%), concentric LVH (cLVH) (41%), and eccentric LVH (eLVH) (29%).

Results. Twelve-month therapy with Hyzaar equally caused a significant lowering of BP in any type of LV geometry. During the therapy, the left atrium dimension was reduced by 4,1% in patients with cLVR ($p < 0,05$), by 4,4% in those with cLVH ($p < 0,0001$),

*Региональные координаторы программы: Д.М.Аронов (Москва), З.Г.Бондарева (Новосибирск), О.М.Драпкина (Москва), О.И.Жаринов (Киев), Е.И.Красникова (Санкт-Петербург), И.А.Лазарев (Москва), Е.А.Лоткова (Самара), Е.А.Праскурничий (Москва), Е.Б.Сивкова (Москва), Е.А.Столина (Екатеринбург), О.А.Штегман (Красноярск). Статистический анализ материала: А.Д.Деев (Москва, ФГБУ ГНИЦ ПМ).

and by 2,0% in eLVH ($p < 0,0001$); only in cLVH and eLVH, the LV end-diastolic size was decreased by 1,2 ($p < 0,0001$) and 4,5% ($p < 0,0001$), respectively. LV ejection fraction (EF) was increased by 7,1% in cLVR ($p < 0,05$), by 1,4% in cLVH ($p < 0,05$), and by 5,9% in eLVH ($p < 0,0001$). There was a Hyzaar therapy-induced decrease in myocardial wall thickness just following 6 months with an increasing positive effect only in the groups of patients with impaired LV geometry at 12 months. The reduction in LV mass index was 4,9% in the cLVH group ($p < 0,0001$) and 18,8% in the eLVH group ($p < 0,0001$). During 12-month Hyzaar therapy, there were decreases in serum uric acid concentrations in any type of LV geometry (5,1 to 10,9%) and in the risk of cardiovascular events (CVE).

Conclusion. The Russian clinical PROGNOSIS program showed a good antihypertensive efficiency, a pronounced organ-protective activity in the regression of LVH, and a lower risk of CVE in patients with AH and different types of myocardial remodeling in, receiving a fixed-dose combination of losartan and hydrochlorothiazide in routine clinical practice.

Key words: arterial hypertension, myocardial hypertrophy, cardiac remodeling, losartan.

Сведения об авторах

Бубнова Марина Геннадьевна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лабораторией профилактики атеросклероза и тромбоза ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава РФ, Москва. E-mail: mbubnova@gnicPM.ru

Аронов Давид Меерович – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. кардиологический реабилитации отд. реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава РФ, Москва.

А ртериальная гипертензия (АГ) – важный фактор, влияющий на развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их прогноз. В 2000 г. 26,4% (972 млн чел.) взрослого населения мира имели АГ [1]. Распространенность АГ в развивающихся странах (639 млн) почти в два раза выше, чем в развитых странах мира (333 млн). К 2025 г. ожидается увеличение (на 60%) числа пациентов с АГ, что составит 1,56 миллиарда человек. В России 39,5% населения имеют АГ [2].

Наличие АГ сопряжено с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Этот риск зависит от уровня артериального давления (АД), сопутствующих факторов риска (ФР) и поражения органов мишеней (ПОМ). В первую очередь при АГ страдают сосуды, сердце, головной мозг и почки. У 30% пациентов с АГ выявляется гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ). Среди пациентов с тяжелой формой АГ распространенность ГЛЖ достигает 90%. ГЛЖ может определяться даже у лиц без клинических проявлений АГ (по данным разных авторов, от 4 до 16%) [3].

На этапе формирования ГЛЖ представляет собой адаптацию миокарда (в виде увеличения мышечной массы) к повышенной нагрузке сердца в период роста АД. Развитию ГЛЖ предшествуют ранние изменения геометрии и структуры ЛЖ, включающие растяжение миоцитов, миокардиофиброз, уменьшение числа капилляров, что именуется ремоделированием. В дальнейшем процесс прогрессирует и формируется ГЛЖ (концентрический или эксцентрический тип).

По данным Корнельского и Фрамингемского исследований, при ГЛЖ риск ССО повышался в 2–4 раза независимо от возраста, пола и других ФР [4, 5]. Пятилетняя летальность при АГ, сочетающейся с ГЛЖ, составляла у мужчин 35%, у женщин – 20%, у пожилых – 50%. В связи с этим при выборе стратегии ведения пациента с АГ необходимо помнить о том, что ГЛЖ – это независимый фактор развития ССО, а значит, объект терапевтического вмешательства. Адекватное лечение АГ уменьшает вероятность появления ГЛЖ сердца до 35%, а регресс ГЛЖ снижает риск ССО на 50% и более [4, 6].

Частое осложнение АГ – это мозговой инсульт (МИ). Его риск повышается пропорционально росту диастолического АД (ДАД) и систолического (даже в большей степени) АД (САД) [7, 8]. ГЛЖ сердца рассматривается как самостоятельный ФР развития МИ.

Современные требования к антигипертензивной терапии (АГТ) включают эффективное снижение уровня АД, органопротективное действие и благоприятный эффект предупреждения ССО. Среди анти-

гипертензивных препаратов (АГП), отвечающих этому спектру требований, выделяют блокаторы ангиотензивных рецепторов типа 1 (БРА). Первый представитель этого класса – лозартан. Это лекарственное средство показало высокую антигипертензивную активность, сочетающуюся с выраженными органопротективным и профилактическим эффектами, доказанными в разных клинических рандомизированных исследованиях.

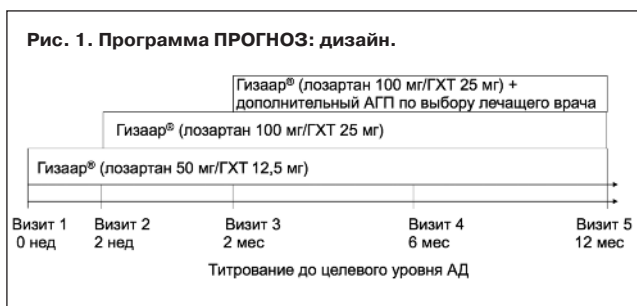
Лозартан способен предупреждать развитие ССО и МИ через регресс ГЛЖ. Другой его возможный механизм действия связан с уменьшением размера левого предсердия (ЛП) (исследование LIFE – Losartan Intervention For Endpoint reduction) [9]. Известно, что увеличение ЛП предрасполагает к МИ вследствие повышенного риска развития фибрилляции предсердий и создания почвы для активации тромбообразования. Показано, что лечение, основанное на лозартане, в течение 5,5 лет у пациентов с АГ и ГЛЖ ($n = 7,8$ млн человек из 15 стран Европы) позволило предотвратить развитие 125 267 случаев первого МИ [10].

Современные рекомендации указывают на целесообразность начинать лечение пациентов с АГ, даже сочетающейся с одним ПОМ (например, ГЛЖ), именно с комбинации препаратов, поскольку такие пациенты автоматически попадают в зону высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) [11]. Сегодня доказано преимущество фиксированных комбинаций АГП перед монотерапией или свободными комбинациями в снижении уровня АД и повышении приверженности пациентов терапии. Одной из таких эффективных комбинаций АГП является сочетание БРА с тиазидным диуретиком – гидрохлоротиазидом (ГХТ). Известно, что в исследовании LIFE 44% пациентов с лозартаном принимали ГХТ.

В 2009–2010 гг. были опубликованы результаты Российской наблюдательной программы ПРОГНОЗ (ПРОГраммa Наблюдения по ГиЗаару у пациентов с АГ с дополнительными факторами МИ), оценивающие эффективность и переносимость фиксированной комбинации лозартана с ГХТ (препарат ГиЗаар® компании Мерк Шарп и Доум) в условиях практического здравоохранения [12, 13].

Целью данной публикации является представление результатов годичной терапии препаратом ГиЗаар® в группе пациентов с АГ и ГЛЖ, подтвержденной данными эхокардиографии (ЭхоКГ). Задачи, решаемые в этой части программы, были следующими:

1) определение антигипертензивной эффективности комбинированного препарата ГиЗаар® при разном типе геометрии миокарда ЛЖ;



- 2) изучение влияния Гизаара на параметры ремоделирования сердца;
- 3) анализ динамики липидных и метаболических факторов, вовлеченных в атерогенез, на терапии Гизааром;
- 4) оценка воздействия терапии Гизааром на риск ССО в условиях клинической практики.

Материал и методы

Пациенты в программе. В целом в программу ПРОГНОЗ были включены 513 амбулаторных пациентов из разных медицинских учреждений 8 городов России с первичной АГ (уровнем САД ≥ 140 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст.) при отсутствии или нерегулярной терапии или на фоне регулярной АГТ на протяжении как минимум 2 нед. В программу не включались пациенты, перенесшие МИ или транзиторную ишемическую атаку, имеющие вторичную и/или злокачественную АГ, выраженную почечную и/или печеночную недостаточность. По данным ЭхоКГ ГЛЖ сердца встречалась у 337 (70,2%) пациентов из 481 обследованного.

Терапия в программе (рис. 1). Лечение пациентов (1-й визит) начиналось с приема одной таблетки Гизаара (лозартан 50 мг + ГХТ 12,5 мг); через 2 нед (на 2-м визите) при недостижении целевого уровня АД (менее 140/90 мм рт. ст.) рекомендовалось принимать две таблетки Гизаара (лозартан 100 мг + ГХТ 25 мг). При отсутствии достижения целевого уровня АД через 2 мес (на 3-м визите) или через 6 мес (на 4-м визите) к терапии пациента присоединяли дополнительный АГП (по усмотрению лечащего врача). При развитии клинически значимой гипотонии (уровень САД < 100 мм рт. ст. и/или ДАД < 60 мм рт. ст.) на фоне приема только Гизаара корректировалась его доза, а при приеме пациентом дополнительного АГП в первую очередь проводилось уменьшение дозы этого АГП или даже его отмена.

В целом в программе ПРОГНОЗ 1 таблетку препарата Гизаар® через 6 мес принимали 10,3% пациентов и через 12 мес – 9,5% пациентов, остальные получали 2 таблетки Гизаара. Дополнительный АГП к терапии Гизааром принимали на 6 мес 18,8% пациентов и на 12 мес – 24,5% пациентов. Таким образом, большинство пациентов получали максимальную дозу лозартана (100 мг) в сочетании с максимально рекомендуемой для длительного приема при АГ дозой ГХТ (25 мг).

В течение 6 мес (с 1 по 4-й визиты) в программе ПРОГНОЗ осуществлялось активное наблюдение за пациентом, тогда как последующие 6 мес (с 4 по 5-й визиты) рекомендовалось самостоятельно принимать подобранную АГТ (от пациента не требовалось обязательное посещение врача). Но, если врач считал необходимым, он мог в любой момент наблюдения за пациентом пригласить его на дополнительный визит.

Общая продолжительность программы ПРОГНОЗ составила 12 мес с включением 5 обязательных визитов пациента к врачу.

Обследование в программе включало сбор анамнеза заболевания, учет всех ФР, демографических показателей (пол и возраст), определение роста и массы тела с расчетом индекса массы тела (ИМТ, кг/м²), частоты сердечных сокращений (ЧСС), трехразовое измерение уровня АД методом Короткова с вычислением его среднего значения.

ЭхоКГ в программе проводилась по стандартной методике (возможность выполнения ЭхоКГ была одним из условий включения пациента в программу). Оценку структурных изменений ЛЖ проводили в В и М-режимах. Определяли размер ЛП (см), конечный диастолический размер (КДР, см) ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП, см) и толщину задней стенки (ТЗС, см) ЛЖ в фазе конечной диастолы. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г) вычисляли по формуле Devereux RA (1977 г): $10,4[(КДР+ТМЖП)ЛЖ+ТЗС ЛЖ]^3 - КДР^3] - 13,6$ [14]. Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ, г/м²) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела, определяемой по формуле D.Dubois. В качестве верхней границы нормы ИММЛЖ использовались значения, рекомендуемые Европейским обществом по гипертонии и Европейским обществом кардиологов 2003 г.: 110 г/м² для женщин и 125 г/м² для мужчин [15]. Фракция выброса (ФВ, %) ЛЖ рассчитывалась по Симпсону.

Для выявления геометрической перестройки ЛЖ оценивался показатель ремоделирования сердца – относительная толщина стенок (ОТС, см) ЛЖ по формуле: $(ТМЖП+ТЗС)ЛЖ:КДР$. В норме ОТС ЛЖ не превышает 0,45.

На основании значений ИММЛЖ и ОТС были выделены следующие геометрические типы ЛЖ: *нормальная геометрия* – ИММЛЖ в пределах нормы и ОТС $< 0,45$; *концентрическое ремоделирование ЛЖ* (кРЛЖ) – ИММЛЖ в пределах нормы и ОТС $\geq 0,45$; *концентрическая ГЛЖ* (кГЛЖ): ИММЛЖ выше нормы и ОТС $\geq 0,45$; *эксцентрическая ГЛЖ* (эГЛЖ): ИММЛЖ выше нормы и ОТС $< 0,45$ [16].

Натощак у пациентов из локтевой вены бралась кровь, которая центрифугировалась для получения сыворотки. Исследовался липидный спектр крови с определением (в ммоль/л) общего холестерина (ОХС), триглицеридов, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Уровень ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) вычислялся по формуле W.Friedwald. В исследовании контролировались концентрация глюкозы (ммоль/л) и мочевой кислоты (мкмоль/л).

Оценивались самочувствие пациента и переносимость терапии препаратом Гизаар®, учитывались нежелательные сердечно-сосудистые явления, производилась оценка динамики величины ССР.

Статистический анализ. При статистической обработке результатов использовали компьютерную программу SAS (версия 6.12). Применялись как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, квантилей и ранговых статистик и т.д.), так и известные критерии значимости (χ^2 , t-критерий Стьюдента, F-критерий Фишера). Непрерывные величины представлены в виде $M \pm SD$. Кроме того, были использованы методы аналитической статистики: дисперсионно-ковариационный анализ в версии процедуры SAS PROC GLM (обобщенный линейный анализ).

НОВЫЙ ФОРТЕ ГИЗААР®[†] 100/12.5 мг

Лозартан+ГХТЗ

СИЛА – В ДЕЙСТВИИ!

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по его применению.

† ГИЗААР® Форте (лозартан + ГХТЗ) является зарегистрированной торговой маркой «Е.И. Дюпон де Немур и Компания», Уилмингтон, Делавэр, США.

ГИЗААР® Форте противопоказан при следующих состояниях: повышенная чувствительность к любому из компонентов данного препарата и к другим препаратам - производным сульфаниламидов; выраженное нарушение функции печени и почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин); анурия.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ: Во втором и третьем триместре беременности препараты, действующие непосредственно на ренин-ангиотензиновую систему, могут вызвать повреждение и даже гибель развивающегося плода. При обнаружении беременности прием препарата ГИЗААР® Форте следует немедленно прекратить.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- Нарушение водно-электролитного баланса крови (обезвоживание, гипонатриемия, гипохлоремический алкалоз, гипомагниемия, гипокалиемия)
- Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки
- Сахарный диабет с гиперкальциемией, гиперурикемией и/или подагрой
- Отягощенный аллергологический анамнез и бронхиальная астма
- Системные заболевания соединительной ткани (в том числе системная красная волчанка)
- Гиповолемия (в том числе на фоне высоких доз диуретиков)
- Одновременное назначение с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), в том числе с ингибиторами циклооксигеназы-1

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Лозартан: нарушение функции почек, эти изменения могут иметь обратимый характер и исчезать после отмены терапии.

Гидрохлоротиазид:

- Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса
- Метаболические и эндокринные эффекты: нарушение толерантности к глюкозе; уменьшение выведения кальция с мочой с незначительным повышением уровня кальция сыворотки крови; повышение уровня холестерина и триглицеридов крови.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В клинических исследованиях с лозартаном/гидрохлоротиазидом не наблюдалось нежелательных явлений, специфичных для данного комбинированного препарата. В целом лечение переносилось хорошо. В большинстве случаев нежелательные явления были легкими, носили преходящий характер и не требовали отмены терапии.

ООО «МСД Фармасьютикалс»

Россия, 115093, г. Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1
тел.: +7 (495)916 71 00, факс: +7 (495)916 70 94, www.merck.com

Copyright © 2010 Merck Sharp & Dohme corp., подразделение Merck & Co., Inc., Уайтхаус Стейшн, Нью-Джерси, США. Все права защищены.

08-2015-HZR-2010-RUCA-041-JA



Таблица 1. ПРОГНОЗ: исходные антропометрические показатели, уровни АД и структурно-функциональные параметры ЛЖ у пациентов с АГ в зависимости от типа ремоделирования ЛЖ

Показатели	Нормальная геометрия	кРЛЖ	кГЛЖ	эГЛЖ
	1-я группа (n=22)	2-я группа (n=122)	3-я группа (n=197)	4-я группа (n=140)
ИМТ, кг/м ²	30,1±0,08	30,1±0,04	29,8±0,03	30,1±0,04
ЧСС, уд/мин	76,9±2,9	74,5±0,9	73,4±0,6	73,9±0,8
САД, мм рт. ст.	159,2±2,8	153,9±1,1	157,1±0,9	160,1±1,1
ДАД, мм рт. ст.	97,9±1,6	95,9±0,7	95,5±0,6	96,2±0,8
ЛП, см	3,35±0,09 ^{p1-2}	3,65±0,04 ^{p2-3}	3,87±0,05 ^{p3-4}	4,01±0,04 ^{p2-4}
КДР, см	4,56±0,07	4,69±0,03 ^{p2-3}	4,99±0,03 ^{p3-4}	5,58±0,10 ^{p2-4}
ТМЖП ЛЖ, см	0,99±0,03	1,1±0,01 ^{p2-3}	1,29±0,01	1,25±0,02 ^{p2-4}
ТЗС ЛЖ, см	1,0±0,03	1,04±0,01 ^{p2-3}	1,24±0,02	1,20±0,01 ^{p2-4}
ММЛЖ, г	147,8±9,9 ^{p1-2}	216,5±3,7 ^{p2-3}	372,5±14,9 ^{p3-4}	285,8-3,8 ^{p2-4}
ИММЛЖ, г/м ²	88,2±1,5 ^{p1-2}	103,9±3,5 ^{p2-3}	188,6±1,7 ^{p3-4}	146,2±1,9 ^{p2-4}
ОТС	0,40±0,01 ^{p1-2}	0,48±0,02 ^{p2-3}	0,48±0,01 ^{p3-4}	0,43±0,01
ФВ, %	66,4±1,3 ^{p1-2}	61,7±0,6	63,4±0,4 ^{p3-4}	58,9±0,6

Примечание: p<0,05 – сравнение между группами.

Таблица 2. ПРОГНОЗ: динамика (Δ, мм рт. ст.) уровней АД на фоне терапии Гизааром при разных типах ремоделирования ЛЖ

Показатели		Нормальная геометрия	кРЛЖ	кГЛЖ	эГЛЖ
		1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
САД, мм рт. ст.	в. 2 (2 нед)	-17,8±2,8*	-18,8±1,1*	-18,1±0,8*	-19,3±1,2*
	в. 3 (2 мес)	-26,7±2,9*	-24,8±1,2*	-24,9±1,0*	-28,5±1,1*
	в. 4 (6 мес)	-33,1±2,5*	-26,3±1,2*	-28,2±1,0*	-31,9±1,0*
	в. 5 (12 мес)	-27,9±3,7*	-26,3±1,5*	-28,1±1,1*	-32,5±1,3*
ДАД, мм рт. ст.	в. 2 (2 нед)	-8,2±2,0*	-10,0±0,7*	-8,9±0,6*	-8,3±0,7*
	в. 3 (2 мес)	-13,8±1,7*	-14,2±0,8*	-13,1±0,7*	-13,3±0,7*
	в. 4 (6 мес)	-19,9±1,6*	-15,4±0,8*	-15,3±0,6*	-15,7±0,7*
	в. 5 (12 мес)	-16,0±2,2*	-15,9±0,9*	-15,2±0,7*	-17,4±1,0*

Примечание: здесь и далее в табл. 4, 5 – в. – визит; *p<0,0001 – изменение от исходного.

Результаты и их обсуждение

Общая характеристика пациентов

21,3% пациентов с АГ и ГЛЖ, вошедшие в программу, имели подтвержденную ишемическую болезнь сердца (ИБС). Известно, что ГЛЖ у больных АГ в сочетании с ИБС – особо неблагоприятный фактор. Исходная характеристика пациентов в программе ПРОГНОЗ в зависимости от типа ремоделирования представлена в табл. 1.

Нормальная геометрия ЛЖ выявлялась у 4,6% пациентов, у остальных встречались разные варианты ремоделирования ЛЖ: у 25,4% пациентов – кРЛЖ, у 41% – кГЛЖ и у 29% – эГЛЖ. До лечения пациенты этих четырех групп не различались по ИМТ, ЧСС и уровням АД.

По данным ЭхоКГ у пациентов с кРЛЖ по сравнению с пациентами с нормальным типом геометрии ЛЖ выявлялись достоверно большие размеры ЛП, ММЛЖ и ИММЛЖ. У них также отмечена тенденция к снижению систолической функции, хотя ФВ ЛЖ находилась в пределах нормы. Начало процессов кРЛЖ подтверждалось увеличением ОТС ЛЖ.

кРЛЖ – это раннее проявление адаптации ЛЖ к повышению постнагрузки. Начало процесса снижения ФВ ЛЖ при кРЛЖ связано с недостаточной нагрузкой ЛЖ объемом на фоне перегрузки давлением. Когда резервы снижения постнагрузки исчерпаны, за счет натрийуреза развивается кГЛЖ. Известно, что натрийурез увеличивается в ответ на выброс в кровь предсердного натрийуретического гормона вследствие активации рецепторов в миокарде предсердий, реагирующих на

повышение АД. Увеличение числа кардиомиоцитов позволяет сердцу приспособиться к работе в условиях перегрузки давлением.

Известно, что кРЛЖ чаще регистрируется при 1-й степени АГ, тогда как кГЛЖ – у пациентов со 2–3-й степенью АГ. Как видно из табл. 1, при развитии кГЛЖ количественные и качественные параметры ЛЖ претерпевают дальнейшее нарушение. Переход пациента со стадии кРЛЖ на стадию кГЛЖ сопряжен с дальнейшим достоверным увеличением размеров ЛП и конечного систолического размера ЛЖ, утолщением МЖП и ЗС ЛЖ, ростом ММЛЖ и ИММЛЖ. Формирование эГЛЖ характеризуется дальнейшим достоверным увеличением размеров ЛП и КДР ЛЖ на фоне некоторого снижения ФВ ЛЖ. Патогенез эГЛЖ чаще связан с перегрузкой ЛЖ в равной степени давлением и объемом. Действительно, в программе ПРОГНОЗ у пациентов с кГЛЖ наблюдался наибольший ИММЛЖ, тогда как у пациентов с эГЛЖ преобладало расширение полостей сердца на фоне его гипертрофии.

Геометрия ЛЖ влияет и на функцию ЛЖ, и на прогноз заболевания [4]. У гипертонивных пациентов концентрический тип ГЛЖ – прогностически более неблагоприятная форма ГЛЖ.

Влияние терапии препаратом Гизаар® на уровни АД

Динамика уровней АД при разных типах ремоделирования сердца на терапии препаратом Гизаар® со 2-го (через 2 нед терапии) по 5-й визиты (через 1 год) представлена в табл. 2.

Таблица 3. ПРОГНОЗ: динамика морфофункциональных параметров сердца у больных АГ на терапии Гизааром в зависимости от типа ремоделирования ЛЖ

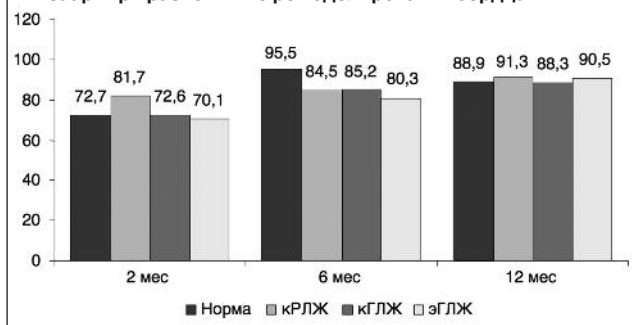
Показатели		Нормальная геометрия	кРЛЖ	кГЛЖ	эГЛЖ
		1-я группа (n=22)	2-я группа (n=122)	3-я группа (n=197)	4-я группа (n=140)
ЛП, см	в. 1 (исх.)	3,35±0,09	3,65±0,04	3,87±0,05	4,01±0,04
	в. 4 (6 мес)	3,33±0,08	3,61±0,05*	3,76±0,03**	3,96±0,04*
	в. 5 (12 мес)	3,36±0,12	3,53±0,05*	3,69±0,03**	3,91±0,05*
КДР, см	в. 1 (исх.)	4,56±0,07	4,69±0,03	4,99±0,03	5,58±0,10
	в. 4 (6 мес)	4,51±0,09	4,69±0,05	4,99±0,03	5,45±0,09**
	в. 5 (12 мес)	4,54±0,10	4,93±0,15	4,93±0,03**	5,33±0,14**
ФВ, %	в. 1 (исх.)	66,4±1,3	61,7±0,6	63,4±0,4	58,9±0,6
	в. 4 (6 мес)	66,9±0,3	62,8±0,6	64,1±0,4*	60,5±0,6**
	в. 5 (12 мес)	67,7±0,7	66,1±2,03*	64,3±0,4*	62,4±0,8**
ТМЖП ЛЖ, см	в.1 (исх.)	0,99±0,03	1,1±0,01	1,29±0,01	1,25±0,02
	в. 4 (6 мес)	0,97±0,03	1,06±0,01*	1,24±0,02**	1,20±0,01**
	в. 5 (12 мес)	1,01±0,04	1,05±0,01**	1,19±0,02**	1,16±0,01**
ТЗС ЛЖ, см	в. 1 (исх.)	1,0±0,03	1,04±0,01	1,24±0,02	1,20±0,01
	в. 4 (6 мес)	0,98±0,03	1,04±0,01	1,19±0,02**	1,16±0,01**
	в. 5 (12 мес)	1,01±0,04	1,03±0,01	1,15±0,02**	1,13±0,01**
ММЛЖ, г	в. 1 (исх.)	147,8±9,9	216,5±3,7	372,5±14,9	285,8±3,8
	в. 4 (6 мес)	148,4±10,3	215,2±3,7	352,9±3,9**	256,8±13,7**
	в. 5 (12 мес)	158,1±16,3	249,7±21,8	355,1±10,5*	226,3±19,1**
ИММЛЖ, г/м ²	в.1 (исх.)	88,2±1,5	103,9±3,5	188,6±1,7	146,2±1,9
	в. 4 (6 мес)	85,0±3,5	104,7±1,7	179,5±2,0**	130,2±8,0**
	в. 5 (12 мес)	96,8±6,4	121,8±10,9	179,3±5,4**	118,7±10,5**
ОТС	в. 1 (исх.)	0,40±0,01	0,48±0,02	0,48±0,01	0,43±0,01
	в. 4 (6 мес)	0,39±0,01	0,48±0,02	0,47±0,01*	0,42±0,01*
	в. 5 (12 мес)	0,40±0,01	0,43±0,01*	0,46±0,01**	0,41±0,01*

* $p < 0,05$, ** $p < 0,0001$ – сравнение с исходным значением.

При приеме 1 таблетки Гизаара (лозартан 50 мг/ГХТ 12,5 мг) в качестве «солевой» терапии или его добавления к ранее назначенным АГП через 2 нед (на 2-м визите) во всех группах наблюдалось заметное снижение уровней АД. Это указывает на хорошую и быструю антигипертензивную активность препарата. Удвоение дозы каждого из компонентов фиксированной комбинации (лозартана до 100 мг и ГХТ до 25 мг) приводило к более заметному достоверному снижению уровней САД и ДАД с достижением средних значений через 12 мес терапии, соответственно: в 1-й группе с нормальной геометрией ЛЖ – 126,6±2,6 и 81,0±2,0 мм рт. ст.; во 2-й группе кРЛЖ – 126,3±0,9 и 79,8±0,6 мм рт. ст.; в 3-й группе кГЛЖ – 128,2±0,7 и 80,3±0,5 мм рт. ст., в 4-й группе эГЛЖ – 125,6±0,7 и 79,1±0,7 мм рт. ст. (достоверных различий между группами не выявлено). Важно отметить, что во втором полугодии программы пациентам при отсутствии активного контроля со стороны врача удалось на подобранной терапии сохранить достигнутые к 4-му визиту средние уровни АД.

Число пациентов, у которых на лечении Гизааром уровень САД снижался на 20 мм рт. ст. и более, ко 2-му месяцу в группе с нормальной геометрией ЛЖ составило 77,3%, в группе кРЛЖ – 90,2%, группе кГЛЖ – 77,7% и группе эГЛЖ – 76,4%. К 6-му месяцу это составило соответственно 100, 96,6, 100 и 97,5%, а к 12-му – 100, 96,3, 100 и 97,5%.

Процент пациентов с разным типом геометрии ЛЖ, достигших целевого уровня АД (менее 140/90 мм рт. ст.) на терапии препаратом Гизаар®, представлен на рис. 2.

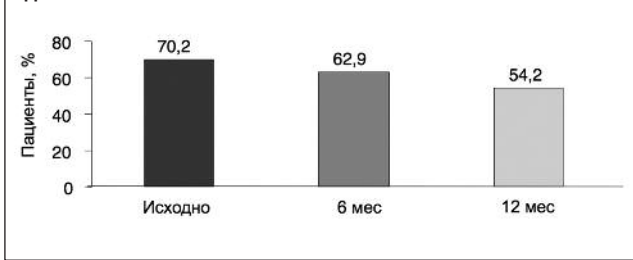
Рис. 2. ПРОГНОЗ: процент пациентов, достигших целевого уровня АД (менее 140/90 мм рт. ст.) на терапии препаратом Гизаар® при разном типе ремоделирования сердца.

Большинство пациентов в программе к концу годичной терапии достигали целевого значения АД как при нормальной геометрии сердца, так и при ее нарушении. Важным оказался факт сохранения высокой приверженности пациентов лечению от 6-го к 12-му мес, поскольку в данный период времени пациенты контролировали лечение самостоятельно (без помощи врача). Это свидетельствует о высокой эффективности фиксированной комбинации и ее хорошей переносимости пациентами.

Влияние терапии препаратом Гизаар® на показатели ремоделирования ЛЖ

На терапии Гизааром полости сердца достоверно уменьшение во всех группах пациентов, кроме лиц с нормальной геометрией, – здесь они не изменялись и оставались в пределах нормы (табл. 3).

Рис. 3. ПРОГНОЗ: процент пациентов с ГЛЖ (ИММЛЖ более 110 г/м² для женщин и более 125 г/м² для мужчин) по данным ЭхоКГ.



Размеры ЛП сердца к 12 мес терапии сократились у пациентов с кРЛЖ на 4,1% ($p < 0,05$), с кГЛЖ – на 4,4% ($p < 0,0001$) и с эГЛЖ – на 2,0% ($p < 0,0001$). После годичного лечения КДР ЛЖ достоверно уменьшился только у пациентов с исходной ГЛЖ: при кГЛЖ – на 1,2% ($p < 0,0001$) и при эГЛЖ – на 4,5% ($p < 0,0001$).

На годичной терапии Гизааром повышение ФВ ЛЖ (но в разной степени) произошло во всех группах пациентов с процессами ремоделирования ЛЖ сердца: в группе кРЛЖ – на 7,1% ($p < 0,05$), в группе кГЛЖ – на 1,4% ($p < 0,05$) и в группе эГЛЖ – на 5,9% ($p < 0,0001$). Следует заметить, что до лечения пациенты с эГЛЖ по сравнению с другими группами пациентов имели наибольший КДР ЛЖ при его наименьшей ФВ.

Уменьшение толщины стенок миокарда на терапии Гизааром в группах с нарушенной геометрией ЛЖ определялось уже через 6 мес с возрастанием позитивного эффекта к 12-му месяцу. Так, уменьшение ТМЖП ЛЖ к 12-му месяцу терапии составило в группе кРЛЖ $0,05 \pm 0,01$ см ($-4,5\%$, $p < 0,0001$), в группе кГЛЖ – $0,11 \pm 0,02$ см ($-8,5\%$, $p < 0,0001$) и в группе эГЛЖ – $0,09 \pm 0,01$ см ($-7,2\%$, $p < 0,0001$). К 12-му месяцу терапии Гизааром достоверно снижалась ТЗС ЛЖ, но только у пациентов с исходной ГЛЖ: в группе кГЛЖ – на $0,09 \pm 0,02$ см ($-7,3\%$, $p < 0,0001$) и в группе эГЛЖ – $0,07 \pm 0,01$ см ($-5,8\%$, $p < 0,0001$).

При этом к 12-му месяцу терапии в этих группах также отмечалось уменьшение ММЛЖ и ИММЛЖ соответственно: в группе кГЛЖ на $-4,7\%$ ($p < 0,05$) и на $-4,9\%$ ($p < 0,0001$), а в группе эГЛЖ на $-20,8\%$ ($p < 0,0001$) и на $-18,8\%$ ($p < 0,0001$). Как видно, более заметное снижение ИММЛЖ наблюдалось у больных с эГЛЖ.

В целом (общие данные всех 4 групп) в программе ПРОГНОЗ число пациентов с ИММЛЖ выше нормы (более 110 г/м² для женщин и более 125 г/м² для мужчин) через 12 мес лечения фиксированной комбинацией сократилось на 16%, $p < 0,0001$; (рис. 3).

Нормализация ИММЛЖ произошла у 26,6% пациентов из группы кГЛЖ (против 0% до лечения, $p < 0,0001$) и у 38,5% пациентов в группе эГЛЖ (против 0% до лечения, $p < 0,0001$). Можно полагать, что снижение ИММЛЖ на терапии Гизааром в группе кГЛЖ происходило преимущественно за счет уменьшения толщины стенок ЛЖ, а в группе эГЛЖ как за счет сокращения КДР ЛЖ, так и за счет некоторого уменьшения толщины стенок ЛЖ.

Через 12 мес терапии Гизааром показатель ремоделирования сердца, отражающий ОТС ЛЖ, благоприятно снижался в группах с его повышенным значением ($\geq 0,45$): в группе кРЛЖ с $0,48 \pm 0,02$ до $0,43 \pm 0,01$ см ($p < 0,05$), т.е. до нормы, а в группе кГЛЖ – с $0,48 \pm 0,01$ до $0,46 \pm 0,01$ см ($p < 0,0001$). При этом число пациентов с ОТС $< 0,45$ составило в группе кРЛЖ 15,1% (против 0% до лечения, $p < 0,0001$) и в группе кГЛЖ – 10,8% (против 0% до лечения, $p < 0,0001$). У пациентов с эГЛЖ, исходно имеющих показатель ОТС в пределах

нормы ($0,43 \pm 0,01$ см), на терапии также было обнаружено его небольшое снижение (до $0,41 \pm 0,01$, $p < 0,05$).

Ремоделирование – это структурно-геометрические изменения ЛЖ, включающие в себя процессы гипертрофии миокарда и дилатации полостей сердца, что ведет к изменению его геометрии, нарушению систолической и диастолической функции. Сегодня установлено, что в развитии ремоделирования ЛЖ ведущую роль играет активация двух нейрогормональных систем – ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатико-адреналовой системы (САС), гемодинамические факторы (например, растяжение миокарда).

Наблюдаемое у пациентов с кРЛЖ и разными типами ГЛЖ увеличение активности ангиотензинпревращающего фермента сопряжено с повышением концентрации ангиотензина II в плазме крови. Ангиотензин II стимулирует рост массы миокарда и изменение геометрической формы ЛЖ тремя путями: 1) через прямое положительное влияние на продуцирование кардиомиоцитами белка и нуклеиновых кислот; 2) снижая концентрацию брадикинина, обладающего антипролиферативными свойствами; 3) увеличивая постнагрузку через сосудосуживающие свойства ангиотензина II. В этой связи при лечении АГ, сочетающейся с ГЛЖ или с высоким риском появления ГЛЖ, предпочтение следует отдавать АГП с доказанным антипролиферативным эффектом. Можно полагать, что препараты, эффективно снижающие уровни АД, но не изменяющие величину ММЛЖ, будут менее эффективны в уменьшении риска ССО и внезапной смерти. В исследовании LIFE пациенты, принимавшие лозартан, имели более значимое снижение ИММЛЖ (ЭхоКГ-данные получены у 1 тыс. пациентов) по сравнению с пациентами, получившими ателолол ($p = 0,021$ с поправками на исходное значение ИММЛЖ, исходное и наблюдаемое во время исследования АД). Позитивный эффект лозартана в регрессии ГЛЖ не зависел от АД-снижающего эффекта препарата и наступал достаточно быстро – в первые 6 мес терапии. Это и подтвердили результаты программы ПРОГНОЗ, выполненной в условиях практического здравоохранения [17].

Влияние терапии препаратом Гизаар® на липидные и метаболические показатели

В ПРОГНОЗе оценивалось влияние фиксированной комбинации лозартана с ГХТ на липидные и метаболические показатели. Известно, что ГХТ в дозе более 6,25 мг/сут при длительном приеме может оказывать негативное влияние на липидный обмен и метаболические параметры, приводя к развитию атерогенной гиперлипидемии и гипергликемии. Сочетание ГХТ с лозартаном нивелирует эти неблагоприятные эффекты лекарства. Как видно из табл. 4, во всех анализируемых группах на терапии Гизааром к 6-му месяцу отмечалось небольшое, но достоверное снижение концентрации ОХС в сыворотке крови (от 10 до 11,3%), в первую очередь за счет атерогенной фракции ХС ЛПНП с сохранением этого позитивного эффекта к 12-му месяцу.

Исходно у пациентов с АГ и ГЛЖ (кГЛЖ и эГЛЖ) выявлялись более высокие уровни глюкозы крови относительно пациентов с нормальной геометрией ЛЖ (табл. 5). На терапии Гизааром отмечалось некоторое снижение концентрации глюкозы к 6-му месяцу: в группе кГЛЖ – на 3,6% ($p < 0,0001$) и в группе эГЛЖ – на 6,7% ($p < 0,0001$). К 12-му месяцу уменьшение уровня

Таблица 4. ПРОГНОЗ: влияние терапии Гизааром на уровни ОХС и ХС ЛПНП сыворотки крови при разных типах ремоделирования ЛЖ

Показатели		Нормальная геометрия	кРЛЖ	кГЛЖ	эГЛЖ
		1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
ОХС, ммоль/л	в. 1 (исх.)	6,2±0,3	6,1±0,1	6,0±0,1	6,2±0,1
	в. 4 (6 мес)	5,5±0,2**	5,4±0,1**	5,4±0,1**	5,5±0,1**
	в. 5 (12 мес)	5,1±0,5	5,4±0,1	5,2±0,1	5,0±0,1**
ХСЛПНП, ммоль/л	в. 1 (исх.)	3,8±0,2	4,1±0,1	4,0±0,1	3,9±0,1
	в. 4 (6 мес)	3,5±0,2	3,5±0,1**	3,4±0,1**	3,5±0,1**
	в. 5 (12 мес)	4,2±0,1	3,4±0,3	3,3±0,2*	3,4±0,4

* $p < 0,001$; ** $p < 0,0001$ – по сравнению с исходным значением.**Таблица 5. ПРОГНОЗ: влияние терапии Гизааром на уровни глюкозы и мочевой кислоты сыворотки крови при разных типах ремоделирования ЛЖ**

Показатели		Нормальная геометрия	кРЛЖ	кГЛЖ	эГЛЖ
		1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Глюкоза, ммоль/л	в. 1 (исх.)	5,2±0,3	5,4±0,1	5,6±0,1 ^{p1-3}	5,9±0,2 ^{p1-4}
	в. 4 (6 мес)	4,9±0,3	5,3±0,1*	5,4±0,1** ^{p1-3}	5,5±0,1** ^{p1-4}
	в. 5 (12 мес)	5,3±0,2	5,4±0,1	5,4±0,1*	5,3±0,1**
Мочевая кислота, мкмоль/л	в. 1 (исх.)	403,9±23,4	350,1±10,7	342,9±6,7	332,4±9,4
	в. 2 (2 нед)	352,0±23,1**	329,2±8,7**	319,4±6,2**	315,9±8,2**
	в. 5 (12 мес)	323,4±26,7**	332,1±11,2*	307,9±6,2**	304,9±7,5**

Примечание: * $p < 0,01$; ** $p < 0,0001$ – по сравнению с исходным значением; $p < 0,05$ – сравнение между группами.

глюкозы составило у пациентов с кГЛЖ 3,6% ($p < 0,01$) и у пациентов с эГЛЖ – 10,1% ($p < 0,0001$). Это еще один аргумент в пользу более активного использования врачами в повседневной клинической практике именно фиксированных комбинаций АГП, основанных на рациональном подборе лекарств.

В программе подтвердилось гипоурикемическое действие лозартана, входящего в состав препарата Гизаар®. Снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови на фоне терапии Гизааром было при любом типе геометрии ЛЖ и составляло через 12 мес в группе с нормальной геометрией ЛЖ 10,9%, в группе кРЛЖ – 5,1%, в группе кГЛЖ – 10,9% и в группе эГЛЖ – 8,3% (табл. 5). Также подтвердился дозозависимый эффект лозартана на гиперурикемию. Следует отметить, что гипоурикемический и урикозурический эффекты являются особенностью только лозартана и не характерны для других БРА [18]. Очень важно, что лозартан уменьшал ГХТ-индуцированный прирост мочевой кислоты в крови [19].

Сегодня активно обсуждается роль мочевой кислоты в регуляции АД, развитии АГ и ее осложнений. Известно, что мочевая кислота стимулирует локальную и системную РААС, блокирует выделение оксида азота из эндотелиальных клеток. Повышение мочевой кислоты в эксперименте (у крыс) провоцировало солечувствительность, повреждение микрососудов почек и развитие интерстициального нефрита [20].

С клинической точки зрения гипоурикемическая активность лозартана важна для коррекции и предупреждения часто встречающейся среди гипертоников подагры. Например, в исследовании SHER терапия тиазидным диуретиком (хлорталидоном) в дозе 25 мг в течение года у 1/2 больных вызывала гиперурикемию. При этом у пациентов с повышенным уровнем мочевой кислоты на фоне диуретика количество ССО было на 42% выше, чем в группе пациентов с нормальной концентрацией. Несмотря на хороший антигипертензивный эффект, хлорталидон даже в обычной терапевтической дозе у каждого второго пациента повышал уровень мочевой кислоты бессимптомно.

В новом консенсусе экспертов ACCF/ANA 2011 по лечению АГ у пожилых отражена необходимость мониторировать уровень мочевой кислоты на фоне приема тиазидных диуретиков [21].

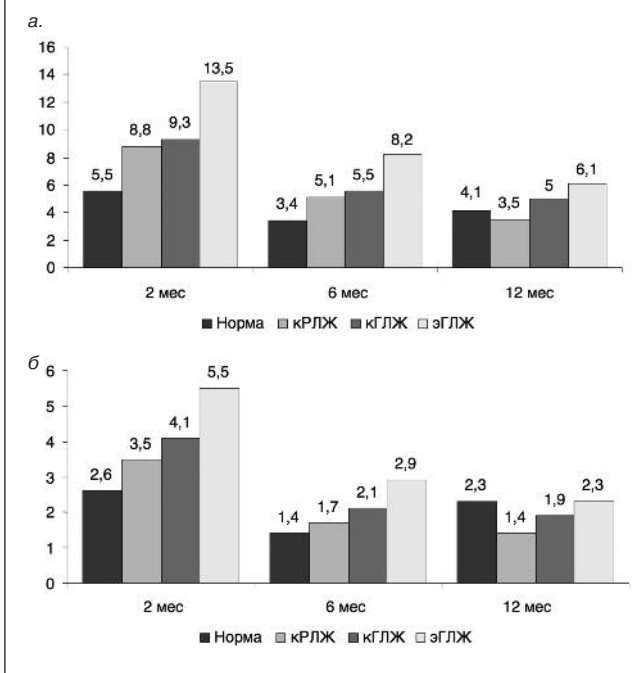
Имеются факты, подтверждающие роль мочевой кислоты в развитии ГЛЖ через стимуляцию роста кардиомиоцитов у больных АГ. Способность лозартана устранять гиперурикемию, связанную с применением тиазидных диуретиков, следует рассматривать как одно из его ценных свойств. Замедление нарастания мочевой кислоты под действием лозартана (по сравнению с ателололом) в исследовании LIFE было связано с достоверным снижением (на 29%) частоты развития первичной конечной точки. Эти данные дают основание рассматривать лозартан в качестве препарата выбора у больных АГ, в том числе с бессимптомной, или клинической гиперурикемией, даже вызванной приемом тиазидных и тиазидноподобных диуретиков.

Влияние терапии препаратом Гизаар® на величину ССР

Тип ГЛЖ может быть предсказателем развития ССЗ. Лица с более высокой ОТС при любой величине массы ЛЖ, в том числе при кРЛЖ (когда ГЛЖ отсутствует), подвержены большему риску ССО. Авторы Фрамингемского исследования показали, что уровень риска ССО минимален в группе пациентов с нормальной геометрией ЛЖ и максимален в группе пациентов с кГЛЖ. Данные программы ПРОГНОЗ подтвердили это положение. До лечения самый низкий риск ССО при АГ встречался у пациентов с нормальной геометрией ЛЖ (риск ИБС – 5,5%, МИ – 2,6%) (рис. 4). При начальном этапе кРЛЖ риск развития ИБС возрастал до 8,8%, МИ – до 3,5%. Развитие ГЛЖ у пациента с АГ значительно повышало риск ССО по сравнению с пациентами с нормальной геометрией ЛЖ: риск ИБС при кГЛЖ – в 1,7 раза (до 9,3%) и при эГЛЖ – в 2,5 раза (до 13,5%), а риск МИ – в 1,6 раза (до 4,1%) и в 2,1 раза (до 5,5%) соответственно.

Разные исследования, включая исследование LIFE, продемонстрировали наличие прямой зависимости

Рис. 4. ПРОГНОЗ: динамика относительного риска ИБС (а) и МИ (б) на терапии Гизааром у больных АГ с разным типом геометрии ЛЖ. Выявлено достоверное ($p < 0,01$) снижение риска ССО через 6 и 12 мес в каждой группе пациентов.



между ИММЛЖ (ММЛЖ) и последующими ССО, даже при исключении других ФР. Согласно данным P.Verdecchia и соавт. увеличение ИММЛЖ на каждые 39 г/м^2 сопровождалось повышением риска развития основных ССО на 40% [22]. В исследовании LIFE больший регресс ГЛЖ на фоне терапии лозартаном ассоциировался с более выраженным уменьшением случаев развития МИ и других серьезных сердечно-сосудистых событий: на каждые 23,5 г уменьшения ММЛЖ относительный риск снижения комбинированной конечной точки составил 22%.

В процессе наблюдательной программы ПРОГНОЗ, выполненной в условиях практического здравоохранения, у пациентов с АГ и ГЛЖ на фоне годичной терапии комбинированным препаратом Гизаар® была отмечена положительная динамика в снижении риска развития основных ССО – ИБС и МИ (см. рис. 4). Позитивный клинический эффект препарата наблюдался при любом типе ремоделирования ЛЖ и заметно проявлялся уже к 6-му месяцу с нарастанием эффекта к 12-му месяцу.

Риск ИБС через 1 год лечения уменьшался при нормальной геометрии ЛЖ в 1,3 раза ($p < 0,01$), при кРЛЖ – в 2,5 раза ($p < 0,0001$), при кГЛЖ – в 1,9 раза ($p < 0,0001$) и при зГЛЖ – в 2,2 раза ($p < 0,0001$), а риск МИ – в 1,1 раза ($p < 0,01$), в 2,5 раза ($p < 0,0001$), в 2,2 раза ($p < 0,0001$) и в 2,4 раза ($p < 0,0001$) соответственно. Как видно, наибольшее снижение риска ССО на терапии выявлялось у пациентов с нарушенной геометрией ЛЖ. Это позволяет заключить: чем выше риск ССО у пациента, тем больше клиническая польза терапии Гизааром.

Одним из главных критериев клинической успешности АГТ в условиях практического здравоохранения являются регулярность и адекватность. Хороший контроль уровней АД и заметный регресс ГЛЖ есть следствие высокой приверженности пациентов лечению.

Итак, в программе ПРОГНОЗ было показано, что фиксированная комбинация лозартана и ГХТ (препарат Гизаар®) обладает высокой антигипертензивной

эффективностью и метаболической нейтральностью, оказывает положительное влияние на процессы ремоделирования сердца и снижает риск ССО (ИБС и МИ) при сочетании АГ с любым типом ремоделирования ЛЖ. Результаты программы ПРОГНОЗ расширяют возможности врача в контроле АГ и предупреждении ее осложнений в ежедневной клинической практике.

Литература

1. Keamey PM, Whelton M, Reynolds K et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–23.
2. Шальникова СА, Балашова ЮА, Константинов ВВ и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *РЖК*. 2006; 4 (60): 45–50.
3. Функциональная диагностика в кардиологии. Под ред. Васюка ЮА. Практическая медицина. М., 2009; с. 42–84.
4. Koren M, Richard B, Devereux M et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345–52.
5. Levy D, Garrison R, Savage D et al. Prognostic implications of echocardiographically-determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561–6.
6. Muisan M, Salvetti M, Risoni D et al. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J Hypertension* 1995; 13: 1091–105.
7. Collins R, McMahan S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50: 272–98.
8. Keli S, Bloemberg B, Kromhout D. Predictive value of repeated systolic blood pressure measurements for stroke risk: The Zutphen Study. *Stroke* 1992; 23: 347–51.
9. Dablof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
10. Dablof B, Burke TA, Krobot K et al. Population impact of losartan use on stroke in the European Union (EU): Projections from the Losartan Intervention for endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *J Hypertension* 2004; 18: 367–73.
11. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: A European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertension* 2009; 27: 2121–58.
12. Бубнова МГ, Оганов РГ. Лечение пациентов с артериальной гипертензией и дополнительными факторами риска в клинической практике. Программа наблюдения ПРОГНОЗ. *Тер. архив*. 2009; 81 (9): 1–4.
13. Бубнова МГ, Оганов РГ. Программа наблюдения ПРОГНОЗ у пациентов с артериальной гипертензией и дополнительными факторами риска мозгового инсульта в клинической практике. *Фармакотерапия в кардиологии и ангиологии*. 2010; 3: 52–8.
14. Devereux RA, Reichel N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613–8.
15. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–53.
16. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1550–8.
17. Okin PM, Devereux RA, Jern S et al. Regress of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan versus atenolol. The Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension (LIFE) Study. *Circulation* 2003; 108: 684–90.
18. Devgun M, Dbillon H. Importance of diurnal variations on clinical value and interpretation of serum urate measurements. *J Clin Pathol* 1992; 45: 110–3.

19. Soffer B, Wright J et al. Effect of losartan on a background of hydrochlorothiazide in patients with hypertension. *Hypertension* 1995; 26: 112–7.

20. Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А., Половиткина О.В., Титов В.Н. Содержание мочевой кислоты и ее роль на ранних стадиях гипертонической болезни. *Системные гипертензии*. 2009; 2: 51–4.

21. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ. ACCF/AHA 2011 Expert consensus Document on Hypertension in the Elderly. *JACC* 2011; 57 (20): 2037–114.

22. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C et al. Adverse prognosis significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 871–8.

Проблема профилактики инсульта в реальной клинической практике

И.М.Марусенко, Ю.А.Кутовая, Н.Н.Везикова

Кафедра госпитальной терапии Петрозаводского государственного университета

Резюме. Статья посвящена проблеме профилактики мозгового инсульта. В настоящее время смертность от инсульта в России остается одной из самых высоких в мире, изменить данную ситуацию возможно лишь при помощи внедрения мероприятий по профилактике. В статье представлен анализ терапии, назначаемой в реальной клинической практике как до инсульта, так и после острого нарушения мозгового кровообращения среди пациентов до 60 лет. Проведена оценка лечения с точки зрения соответствия мерам первичной и вторичной профилактики, рекомендуемым с позиций доказательной медицины. В ходе исследования выявлен недостаточно активный подход к профилактике инсульта в реальной клинической практике в сочетании с высоким процентом назначения ноотропов, не имеющих доказательной эффективности.

Ключевые слова: мозговой инсульт, первичная профилактика инсульта, вторичная профилактика инсульта.

The problem of stroke prevention in real clinical practice

I.M.Marusenko, A.Yu.Kutovaya, N.N.Vezikova

Department of Hospital Therapy, Petrozavodsk State University

Summary. The paper deals with the problem of cerebral stroke prevention. As of now, stroke mortality in Russia remains one of the highest in the world; this situation can be changed only through preventive measures. The paper analyzes the therapy used in real clinical practice both before stroke and after acute cerebral circulatory disorders among patients aged less than 60 years. Treatment is evaluated in terms of its consistency with primary and secondary preventive measures recommended in the context of evidence-based medicine. The study revealed an inadequately active approach to preventing stroke in real clinical practice in combination with the high percentage of use of nootropic agents having no conclusive efficiency.

Key words: cerebral stroke; primary prevention of stroke; secondary prevention of stroke.

Сведения об авторах

Марусенко Ирина Михайловна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. госпитальной терапии медицинского факультета ПГУ. E-mail: feva@karelia.ru

Кутовая Юлия Александровна – клин. ординатор каф. госпитальной терапии медицинского факультета ПГУ

Везикова Наталья Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии медицинского факультета ПГУ. E-mail: vexikov23@mail.ru

В настоящее время проблема мозгового инсульта – одна из самых важных проблем современного здравоохранения, особенно в Российской Федерации, где ежегодно регистрируется более 400 тыс. инсультов, из которых ишемические составляют 70–85%. Мозговой инсульт, по определению Всемирной организации здравоохранения, является «клиническим синдромом с быстрым началом, который характеризуется локальным (или глобальным, как при субарахноидальном кровоизлиянии) дефицитом мозгового кровообращения, продолжается более 24 ч (или приводит к смерти в более ранний срок) и не имеет никакой другой явной причины, кроме сосудистой» [1–5]. Стремительное старение населения и рост влияния факторов риска (ФР) развития сердечно-сосудистых (СС) заболеваний приводят к росту распространенности инсульта и значимым последствиям для пациентов и общества. В России заболеваемость инсультом и смертность от него остаются

одними из самых высоких в мире. Высокая частота смертности и инвалидности при ишемическом инсульте делают его лечение и профилактику одной из наиболее актуальных проблем медицины [1, 3, 6, 7].

Возможности лечения острой фазы мозгового инсульта достаточно ограничены, в то время как для его предупреждения современная медицина располагает определенными методами лечения, подтвердившими свою эффективность в рандомизированных контролируемых исследованиях. Целью первичной профилактики является снижение риска развития инсульта среди здорового населения, что достигается с помощью контроля сосудистых ФР. Среди немедикаментозных мероприятий основным является формирование здорового образа жизни, заключающегося в отказе от курения, низком или нормальном индексе массы тела (ИМТ), умеренном употреблении алкоголя, регулярных физических упражнениях и сбалансированной диете (класс рекомендаций III,

Рис. 1. Распространенность ФР у исследуемых больных.

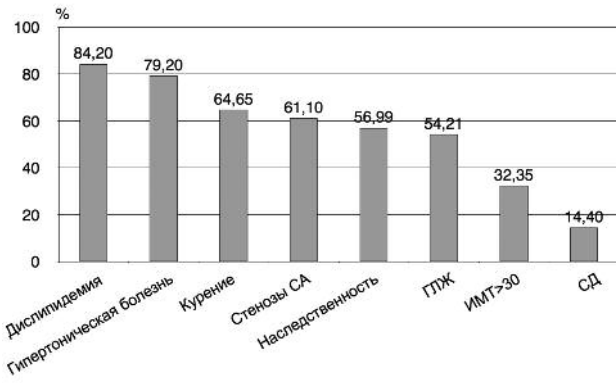


Рис. 3. Процент выявленных поражений СА.

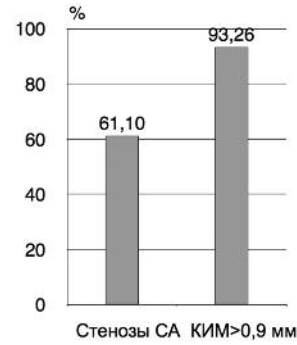
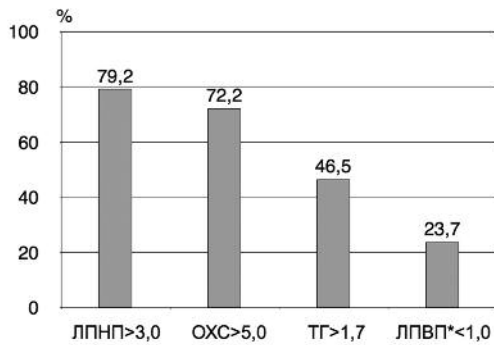
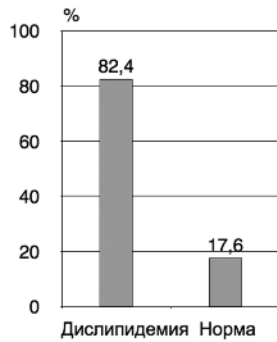


Рис. 2, а, б. Процент выявления дислипидемии и измененных показателей липидного спектра.



*ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

Рис. 4. Процент выявления ГЛЖ.

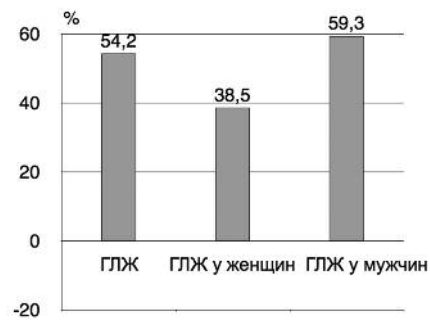
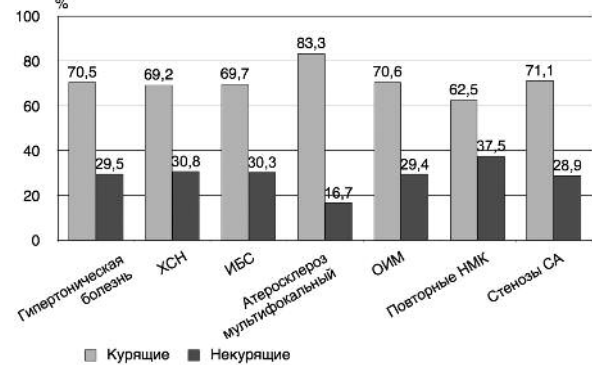


Рис. 5. Процент выявления сердечно-сосудистых состояний в зависимости от наличия ФР – курения.



Примечание. ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

уровень доказательности В). Медикаментозные мероприятия по первичной профилактике инсульта включают в себя антигипертензивную терапию, коррекцию дислипидемии с использованием статинов и назначение непрямых антикоагулянтов лицам с мерцательной аритмией (класс I, уровень А) [3, 7–12].

Вторичная профилактика инсульта является не менее важной задачей в практике терапевта и врачей других специальностей. Повторные ишемические инсульты возникают у 30% больных в течение 5 лет с момента первого инсульта, и вероятность летального исхода и инвалидности при повторном инсульте выше, чем при первом. В рамках вторичной профилактики инсульта основные медикаментозные мероприятия – антигипертензивные препараты, статины для пациентов с некардиоэмболическим инсультом, дезагреганты, непрямые антикоагулянты – пациентам с мерцательной аритмией (класс I, уровень А) [3, 7, 9, 13–17].

К сожалению, в реальной клинической практике далеко не всегда пациентам даются рекомендации, основанные на доказательных данных. Сохраняется очень высокий процент назначения препаратов, не имеющих доказанной эффективности, – так называемых ноотропов. В связи с этим нами предпринят анализ ведения пациентов в общей практике как до развития инсульта, так и после перенесенного мозгового инсульта. С этой целью отобраны пациенты трудоспособного возраста, госпитализированные в отделение острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), у всех проанализированы ФР развития инсульта и характер проводимой терапии. Задачами настоящего исследования являлись:

К сожалению, в реальной клинической практике далеко не всегда пациентам даются рекомендации, основанные на доказательных данных. Сохраняется очень высокий процент назначения препаратов, не имеющих доказанной эффективности, – так называемых ноотропов. В связи с этим нами предпринят анализ ведения пациентов в общей практике как до развития инсульта, так и после перенесенного мозгового инсульта. С этой целью отобраны пациенты трудоспособного возраста, госпитализированные в отделение острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), у всех проанализированы ФР развития инсульта и характер проводимой терапии. Задачами настоящего исследования являлись:

Рис. 6. Исходы ОНМК.

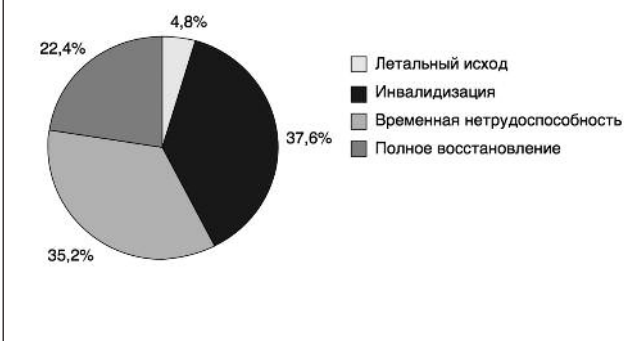
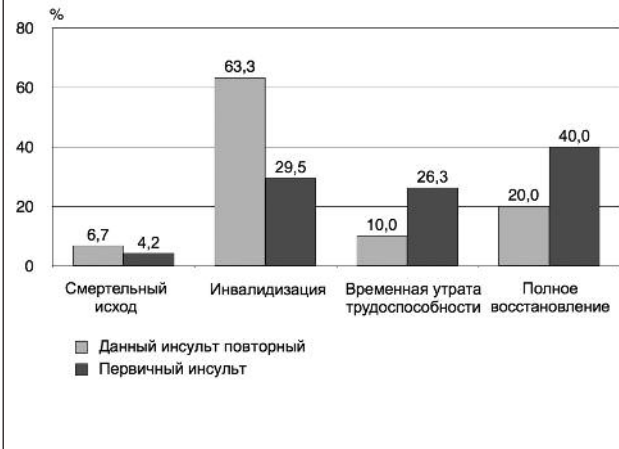


Рис. 7. Сравнительный анализ исходов при первичном и повторных инсультах.



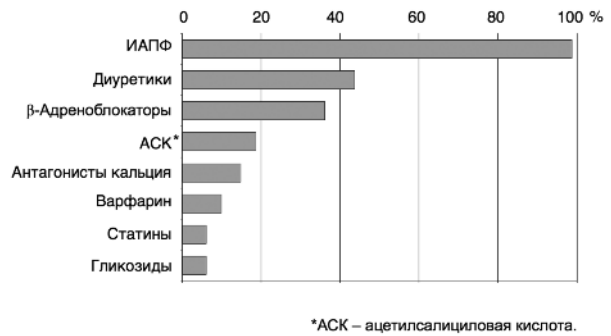
- изучение роли отдельных ФР в развитии ишемического инсульта у пациентов до 60 лет;
- изучение характера терапии, проводимой до развития инсульта, а также ее вклада в профилактику;
- анализ терапии ишемического инсульта и рекомендаций по вторичной профилактике на момент госпитализации.

В исследование были включены 125 пациентов в возрасте от 15 до 60 лет (средний возраст $49,54 \pm 9,09$ года), перенесших мозговой ишемический инсульт и госпитализированных в отделение ОНМК ГУЗ Республиканская больница им. В.А.Баранова (Республика Карелия). В исследуемой группе соотношение мужчин и женщин составило примерно 3:1. Средний возраст среди мужчин составил $49,98 \pm 9,23$ года, среди женщин – $48,35 \pm 8,85$ года.

Оценка ФР развития инсульта показала, что наиболее часто в исследуемой группе встречались дислипидемия, артериальная гипертензия, курение, стенозы сонных артерий (СА), отягощенная наследственность, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), ожирение и сахарный диабет – СД (рис. 1).

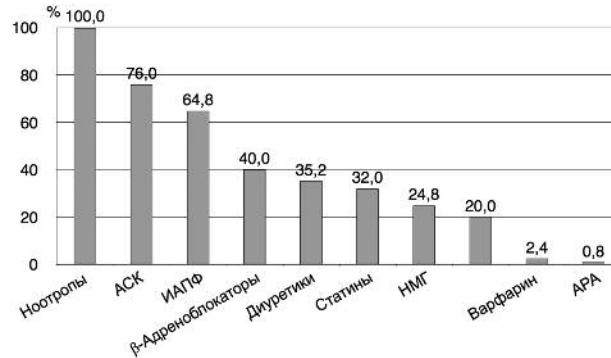
Наиболее часто выявлялись нарушения липидного спектра – более чем в 80% случаев; все средние показатели были выше целевых значений: общий холестерин (ОХС) – $5,82 \pm 1,37$ ммоль/л, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) – $3,78 \pm 0,97$ ммоль/л и триглицериды (ТГ) – $1,92 \pm 1,06$ ммоль/л. При оценке частоты встречаемости превышающих норму показателей липидного профиля было выявлено, что ЛПНП и ОХС превышали допустимые значения более чем у 70% больных, перенесших инсульт (рис. 2).

Рис. 8. Характер медикаментозной терапии в рамках первичной профилактики инсульта.



*АСК – ацетилсалициловая кислота.

Рис. 9. Характер медикаментозной терапии в рамках вторичной профилактики инсульта.



Примечание. ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, НМГ – низкомолекулярные гепарины, АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина.

Атеросклеротическое поражение СА при обследовании выявлено более чем у 60% больных, причем утолщение комплекса интима–медиа (КИМ) (среднее значение – $1,26 \pm 0,32$ мм) определялось более чем у 90% обследованных (рис. 3). Данные атеросклеротические поражения преобладали у мужчин, женщины составили лишь 14,5%.

При оценке уже имеющихся к моменту госпитализации СС состояний у больных выявлено, что у 1/4 данный инсульт является повторным, у каждого шестого был острый инфаркт миокарда (ОИМ), у каждого десятого присутствовали мерцательная аритмия или симптомный мультифокальный атеросклероз. С высокой частотой также выявлялась ГЛЖ – у каждого второго пациента, причем у мужчин значительно чаще (рис. 4).

Хорошо известно, что курение является одним из самых важных и распространенных ФР СС заболеваний. Среди исследуемых больных курение встречалось в 64% случаев, средний возраст курящих пациентов составил 48,4 года. При сравнении групп курящих и некурящих у курильщиков даже более молодого возраста СС состояния встречались более чем в 2 раза чаще, нежели у некурящих (рис. 5).

Оценка исходов инсульта у исследуемых пациентов показала, что полная утрата трудоспособности наблюдалась более чем у 1/3 пациентов, также у 1/3 наблюдалась временная нетрудоспособность, и только у 1/4 – полное восстановление. Летальность составила менее чем 5% случаев (рис. 6).

Исходы инсультов отличались у пациентов с первичным и повторным нарушением мозгового кровообращения (НМК). При повторном инсульте процент инвалидизации был больше, тогда как при первич-

ном отмечался больший процент полного восстановления функций (рис. 7).

При изучении характера проводимой терапии до развития инсульта выявлено, что регулярно принимали лекарственные средства лишь 36,2% больных. Наиболее значимое место в первичной профилактике инсульта занимает антигипертензивная терапия, однако среди исследуемых больных при наличии гипертонической болезни постоянную терапию получали только 39,4%. Терапию статинами исходно получали ничтожно малое число пациентов – 4,8%. Среди больных с мерцательной аритмией разное медикаментозное лечение получали 58,3%, однако варфарин назначался лишь 25% нуждающихся пациентов. Характер проводимой до госпитализации медикаментозной терапии представлен на рис. 8.

Терапия, назначаемая перенесшим инсульт пациентам при выписке, к сожалению, тоже не всегда соответствовала рекомендациям по вторичной профилактике. При этом препараты, не влияющие на прогноз, – ноотропы – рекомендовались всем больным. В целом больше 1/2 пациентов получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и ацетилсалициловую кислоту, 1/3 – статины, диуретики, β-адреноблокаторы и антагонисты кальция. При наличии мерцательной аритмии варфарин получали также только 25% пациентов, нуждающихся в антикоагулянтной терапии. Характер медикаментозной терапии на момент выписки из отделения ОНМК отражен на рис. 9.

Таким образом, проведенное исследование позволило сделать следующие выводы о проведении первичной и вторичной профилактики инсульта в реальной клинической практике:

1. 94,4% больных в возрасте до 60 лет имели ФР развития инсульта: дислипидемию, артериальную гипертензию, курение, стенозы СА, отягощенную наследственность.
2. Только 36% больных получали медикаментозную терапию до развития инсульта, однако с позиции доказательной медицины ни у одного пациента лечение не соответствовало первичной профилактике инсульта.
3. Худший прогноз имели больные с инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе, с заболеванием сердца, с сочетанием 4 и более ФР, а особенно курением, артериальной гипертензией, дислипидемией, стенозами СА.
4. Мероприятия по вторичной профилактике, рекомендуемые после перенесенного инсульта, также были недостаточными. Антигипертензивные препараты назначались 78% больных, дезагреганты – 76%, статины – 32% и варфарин при мерцательной аритмии – 25%. При этом препараты, не влияющие на прогноз, назначались в 100% случаев.

Литература

1. Парфенов В.А. Профилактика повторного ишемического инсульта, оптимизация антитромбоцитарной терапии. РМЖ. 2009; 17 (20): 1361–5.
2. Парфенов В.А. Профилактика повторного ишемического инсульта. РМЖ. 2008; 16: 1694–9.
3. Рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками. Исполнительный комитет Европейской инсультной организации (ESO) и Авторский комитет ESO. М., 2008.
4. Goldstein LB et al. Primary prevention of ischemic stroke. Stroke 2001; 32: 280–9.
5. Laues CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. Stroke 2004; 35: 776–85.
6. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Профилактика инсульта – новая область применения статинов. РМЖ. 2002; 10 (1): 16–20.
7. Sacco RL, Adams R, Albers G et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Stroke 2006; 37: 577–617.
8. Варакин Ю.Я. Гиполипидемическая терапия в профилактике ишемического инсульта. Атмосфера. Нервные болезни. 2006; 3: 2–7.
9. Климова Е.А. Применение статинов с целью профилактики инсульта. РМЖ. 2008; 16 (21): 1474–6.
10. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. N Engl J Med 2001; 345: 1444–51.
11. Napoli PD, Taccardi AA, Oliver M, Caterina RD. Statins and stroke: evidence for cholesterol-independent effects. Eur Heart J 2002; 23: 1908–21.
12. Rasbid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. Stroke 2003; 34: 2741–8.
13. Комаров А.Л., Панченко Е.П. Ацетилсалициловая кислота – основа антитромботической терапии у больных атеротромбозом. РМЖ. 2006; 4: 201–7.
14. Панченко Е.П. Роль антитромботической терапии в профилактике ишемического инсульта. РМЖ. 2002; 10 (1): 33–6.
15. Парфенов В.А., Гурак С.В. Повторный ишемический инсульт и его профилактика у больных с артериальной гипертензией. Журн. неврол. и психиат. им. С.С.Корсакова. Инсульт. 2005; 14: 3–7.
16. Bhatt DL, Kapadia SR, Yadav JS, Topol EJ. Update on clinical trials of antiplatelet therapy for cerebrovascular diseases. Cerebrovasc Dis 2000; 10 (Suppl. 5): 34–40.
17. Gorelick PB. Stroke Prevention Therapy Beyond Antithrombotics: Unifying Mechanisms in Ischemic Stroke Pathogenesis and Implications for Therapy. Stroke 2002; 33: 862–75.

— * —

Фибрилляция предсердий: эпидемиология, особенности течения разных форм и выживаемость больных на северо-западе России

Е.В.Сердечная¹, С.В.Юрьева¹, Б.А.Татарский²

¹ГБОУ ВПО Северный государственный медицинский университет

²ФГБУ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова Минздрава РФ

(Ретроспективный 25-летний анализ)

Резюме. В представленной статье проведен анализ частоты новых случаев (инцидентности), распространенности (превалентности), особенностей клинического течения и выживаемости больных при разных формах фибрилляции предсердий (ФП) за 25-летний период с 1980 по 2004 г. За анализируемый период показатель инцидентности увеличился в 5 раз, распространенности – в 6 раз. Более существенное увеличение распространенности произошло у мужчин (в 10 раз), менее значимое – у женщин (в 4 раза). Впервые выявлены разнонаправленные различия в показателях инцидентности у мужчин и женщин. При рецидивирующей бессимптомной форме ФП существенно снижается выживаемость больных.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, распространенность, инцидентность, бессимптомная форма, выживаемость, смертность.

Atrial fibrillation: Epidemiology, specific features of the course of its different forms and survival of patients in the North-West of Russia

E.V.Serdechnya¹, S.V.Yuryeva¹, B.A.Tatarsky²

¹Northern State Medical University

²V.A.Almazov Federal Heart, Blood, and Endocrinology Center, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg

(25-year retrospective analysis)

Summary. In the present article is to analyze the frequency of new cases (incidence), prevalence (prevalence), clinical course and survival of patients with different forms of atrial fibrillation (AF) for a 25-year period from 1980 to 2004. During the analyzed period, the incidence has increased 5 times, the prevalence of 6 times. A more significant increase in prevalence has occurred among men (10 times), less significant – in women (4 times). For the first time revealed multidirectional differences in incidence among men and women. If recurrent, asymptomatic form of AF is significantly reduced survival.

Key words: atrial fibrillation, the prevalence, incidence, asymptomatic form, survival, mortality.

Сведения об авторах

Сердечная Елена Валерьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии и сестринского дела ГБОУ ВПО Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск. E-mail: Serdechny@yandex.ru

Юрьева Светлана Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. поликлинической терапии и сестринского дела ГБОУ ВПО Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск. E-mail: Silviya5@yandex.ru

Татарский Борис Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. НИЛ нарушений ритма сердца ФГБУ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова Минздрава РФ, г. Санкт-Петербург. E-mail: btat@mail.ru

Фибрилляция предсердий (ФП) – хроническое рецидивирующее нарушение ритма сердца [16], составляющее приблизительно 1/3 госпитализаций по поводу всех нарушений сердечного ритма [6]. Частота развития ФП увеличивается с возрастом, поэтому в начале XXI в., когда глобальные демографические тенденции привели к постарению населения, она приобрела характер эпидемии [1, 4]. Подсчитано, что 2,2 млн американцев и 4,5 млн жителей Европы страдают ФП.

Несмотря на то, что ФП – одна из наиболее значимых причин инсульта, сердечной недостаточности (СН) и смерти, существует лишь несколько крупных исследований, посвященных изучению распространенности, особенностям инцидентности и выживаемости больных при разных формах ФП [5, 7, 13, 17, 25, 27].

Увеличиваясь с возрастом, распространенность ФП в популяции составляет от 0,4 до 1% [9, 11]. Распространенность ФП у мужчин удвоилась с 1970 по

1990 г. [10]. Два наиболее крупных исследования, посвященные инцидентности ФП, были выполнены в США [15, 20]. Более позднее исследование [19], также выполненное в США, показало увеличение инцидентности ФП за 20-летний период с 3,04 на 1 тыс. человеко-лет риска (в 1980 г.) до 3,68 (в 2000 г.). Renfrew/Paisley study [23] и Rotterdam study [13] продемонстрировали значительную распространенность и инцидентность ФП в Европе, причем ирландское исследование показало высокую инцидентность ФП и у лиц среднего возраста. К сожалению, нет отечественной статистики, посвященной инцидентности, распространенности, анализу сопутствующих заболеваний, особенностям клинического течения и выживаемости при разных формах ФП.

Данные об особенностях клинического течения и выживаемости больных при разных формах ФП немногочисленны [3, 12, 21], они показали, что выживаемость больных одинакова как при бессимптом-

ном, так и при симптомном варианте ФП, однако в этих исследованиях не оценивалась выживаемость больных при впервые возникшей и рецидивирующей ФП.

В связи с этим цель исследования – оценить частоту новых случаев, распространенность ФП, динамику сопутствующих впервые выявленным и превалянтным случаям заболеваний, изучить особенности течения и выживаемость больных с разными формами ФП и оценить факторы, оказывающие влияние на выживаемость за 25-летний период.

Материалы и методы

Проведено когортное ретроспективное исследование на базе ФГУ Северный медицинский клинический центр им. Н.А.Семашко федерального медико-биологического агентства г. Архангельска. Основной контингент обслуживаемых этим центром пациентов – служащие моряки, члены их семей и моряки, вышедшие на пенсию. Инцидентность и распространенность ФП оценивали по госпитализации и на основе данных ежегодных профилактических медицинских осмотров, во время которых всем морякам старше 40 лет снимали электрокардиограмму (ЭКГ). На основе данных статистического центра Северного медицинского центра Минздрава России проанализированы все случаи выписки пациентов в течение 25 лет с диагностическим кодом ФП I 48 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра или эквивалентным кодом 427.3 по международной классификации болезней 9-го пересмотра. Все ЭКГ-случаи ФП (Миннесотский код 8.3) также были определены. Изучены истории болезней 2 654 пациентов с ФП, госпитализированных в ФГУ СМКЦ им. Н.А.Семашко ФМБА России с 1980 по 2004 г. Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт в Центральной поликлинике водников за период с 1995 по 2004 г.

При анализе материала учитывали возраст, пол, форму и характер течения аритмии, из сопутствующих заболеваний – наличие артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе и на момент госпитализации, СН, ревматические пороки сердца, наличие кардиопатии, в том числе и алкогольной, заболеваний щитовидной железы, сахарного диабета (СД), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) на момент госпитализации и в анамнезе, результаты проведенного лечения.

Общая характеристика больных

В исследование включены 2654 больных с ФП, средний возраст пациентов составил $66,30 \pm 11,52$ года (от 17 до 93 лет). Среди них были 1406 (53%) мужчин и 1248 (47%) женщин. Впервые возникшая форма была диагностирована у 1398 (52,7%) человек, рецидивирующая форма – у 1256 (47,3%). Бессимптомную форму имели 421 (15,9%) пациент, симптомную – 2233 (84,1%) пациента. Длительность анамнеза ФП была от 1 мес до 10 лет. Среднее время наблюдения для выборки больных составило 8,9 года (от 1 мес до 25 лет).

АГ имели 1840 обследуемых (69,3%), ИБС – 2327 (87,7%), сочетание ИБС и АГ – 1531 человек (57,7%), ИМ в анамнезе – 601 (22,6%), ИМ на момент госпитализации – 343 (12,9%), СН I–II функционального класса (ФК) – 1862 (70,2%), СН III и IV ФК – 577 (21,7%), ревматические пороки сердца – 167 (6,3%), СД – 262 (9,9%), ОНМК на момент госпитализации – 187 (7,0%) пациентов.

В течение 25 лет проводился ежегодный анализ общей инцидентности ФП, общей распространенности, а также инцидентности и превалянтности ФП у мужчин и женщин. Анализ инцидентности и превалянтности ФП в возрастных и половых группах проводился с 1995 по 2004 г. (ввиду доступности данных о возрастно-половой структуре наблюдаемых пациентов только за этот период времени). Годовую инцидентность рассчитывали как количество новых случаев ФП на 1 тыс. населения. Годовую распространенность (превалянтность) рассчитывали как число всех случаев заболевания на 1 тыс. населения. Инцидентность ФП за 10-летний период в возрастных и половых группах рассчитывали как количество новых случаев ФП на 1 тыс. человеко-лет риска. За 10-летний период в возрастных и половых группах рассчитывали среднюю превалянтность ФП. Стандартизацию по полу и возрасту проводили прямым методом с использованием половозрастного распределения населения США на момент переписи 2000 г. в качестве стандарта (US Census 2000). Фатальные и нефатальные осложнения ФП оценивали на 1, 5, 10, 15, 20 и 25 лет исследования. Первичная конечная точка включала в себя смерть от любой причины.

Статистическая обработка

База данных по исследованию составлялась с использованием электронных таблиц Microsoft Office EXCEL 2003. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ SPSS for Windows 15.0. Качественные признаки представлены как абсолютные частоты (%). Анализ качественных признаков проводился с использованием теста χ^2 Пирсона, точного критерия Фишера. Количественные признаки представлены как медиана (1 и 3-й квартиль). Нормальность распределения определялась по критерию Холмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Анализ количественных признаков, которые имели распределение, отличное от нормального, проводился с использованием U-теста Манна–Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез – $p < 0,05$. Анализ выживаемости проводился с использованием однофакторного и многофакторного регрессионного анализа пропорционального риска Кокса. Результаты представлены в виде ОР – относительный риск, 95% ДИ – доверительный интервал, hazard ratio (верхняя и нижняя границы 95% ДИ). Критерием включения переменных в многомерный анализ служило наличие связи с прогнозируемым признаком, определенной при одномерном анализе: $p < 0,1$.

Результаты

Средний показатель инцидентности ФП в общей популяции за 1980–2004 гг. составил 1,1 на 1 тыс. человеко-лет риска. За 25-летний период инцидентность ФП увеличилась в 5 раз (рис. 1).

Частота случаев ФП у мужчин за аналогичный промежуток времени увеличилась в 7 раз, у женщин – в 2 раза. Стандартизованный по возрасту показатель инцидентности у мужчин увеличился с 1,3 (1995 г.) до 1,5 (2004 г.) на 1 тыс. человек (рис. 2) Аналогичный показатель у женщин, наоборот, снизился с 1,1 до 0,7 на 1 тыс. человек.

За 10-летний период (1995–2004 гг.) наиболее существенный рост инцидентности произошел в возрастных группах 50–59 и 60–69 лет (соответственно с 1,6 до 2,7/1000 и с 3,5 до 5,8/1000).

Рис. 1. Общая инцидентность ФП и инцидентность по полу на 1 тыс. человек в год (1980–2004 гг.).

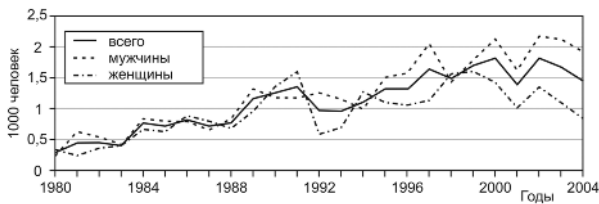


Рис. 2. Стандартизованная по полу и возрасту инцидентность ФП на 1 тыс. человек в год (1995–2004 гг.).



Рис. 3. Средняя распространенность ФП и распространенность по полу на 1 тыс. человек в год (1980–2004 гг.).

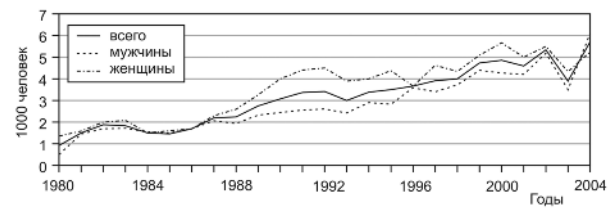
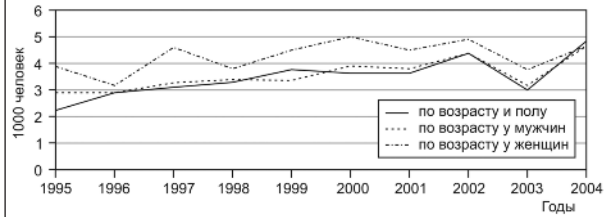


Рис. 4. Стандартизованная по полу и возрасту распространенность ФП на 1 тыс. человек в год (1995–2004 гг.).



Установлено, что среди случаев впервые возникшей ФП достоверно увеличилась доля больных АГ – с 58,8 (1980–1984 гг.) до 73,4% (2000–2004 гг.) ($p < 0,001$), идиопатической формой ФП – с 9,5 до 24,4% ($p < 0,001$), СД – с 3,4 до 9% ($p < 0,05$). В то же время достоверно уменьшилась доля больных с ИБС – с 78,4 до 67,9% ($p < 0,05$), ревматическими пороками сердца – с 7,4 до 3,5% ($p < 0,05$), острым ИМ, осложненным ФП, – с 23,0 до 14,4% ($p < 0,05$).

Средняя распространенность ФП в общей популяции за 1980–2004 гг. составила 3,2 на 1 тыс. человек. За 25-летний период она увеличилась в 6 раз (рис. 3). Стандартизованный по возрасту показатель распространенности у мужчин увеличился в 2 раза (рис. 4). Аналогичный показатель у женщин увеличился в 1,2 раза. Стандартизованные по возрасту показатели распространенности ФП на протяжении всего рассматриваемого периода у женщин были выше, чем у мужчин.

За 25-летний период среди больных с сопутствующими ФП заболеваниями достоверно уменьшилась доля больных с ИБС – с 86,6 (1980–1984 гг.) до 65,2% (2000–2004 гг.) ($p < 0,001$), острым ИМ, осложненным ФП, – с 24,3 до 6,9% ($p < 0,001$), СН I и II ФК – с 80,5 до 69,1% ($p < 0,05$).

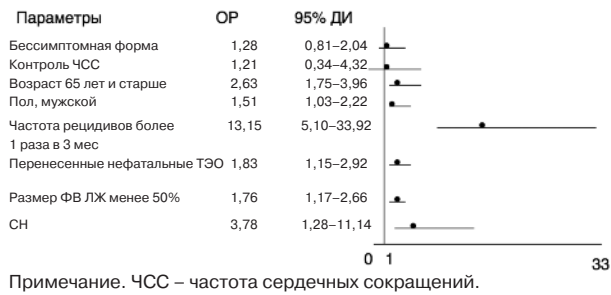
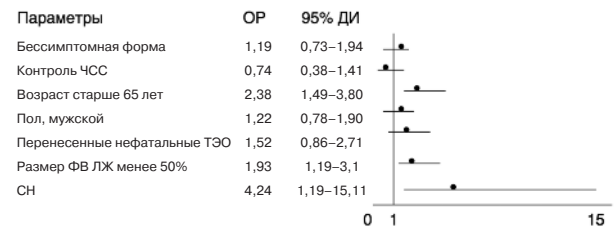
При анализе отдельных форм ФП в нашем исследовании за 25-летний период в 4 раза увеличилась частота случаев бессимптомной формы ФП и менее чем в 2 раза – симптомной. Бессимптомное течение имел каждый пятый пациент с ФП. Бессимптомная форма течения ФП достоверно чаще была впервые возникшей в 83,2% случаев ($p < 0,001$). Наибольшая частота случаев бессимптомного течения ФП у мужчин приходится на возрастные группы 60–69 лет – 4,0 на 1 тыс. человеко-лет риска, у женщин 70–79 лет – 2,6 на 1 тыс. человеко-лет риска.

Пациенты с симптомной ФП были старше 69 лет (60,0–75,0, $p < 0,001$), у них чаще регистрировалась ИБС – 1810 случаев (81,1%, $p < 0,001$), ИМ – 522 (23,4%, $p = 0,038$), АГ – 1569 (70,3%, $p = 0,016$), сочетание ИБС с АГ – 1337 (59,9%, $p < 0,001$), СН – 2090 (93,6%, $p < 0,001$) и гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) – 2159 случаев (96,7%, $p = 0,002$).

В то же время пациенты с бессимптомным вариантом были в среднем моложе 65 лет (55,0–73,0, $p < 0,001$), эта форма чаще выявлялась у мужчин – 288 случаев (68,4%, $p < 0,001$), идиопатическая ФП также регистрировалась у них чаще – 16 случаев (3,8%, $p = 0,025$). Среди них было больше пациентов с избыточной массой тела (ИМТ) более 30 кг/м² – 29 человек (6,9%, $p = 0,014$), употребляющих алкоголь несколько раз в неделю – 150 (35,6%, $p < 0,001$) или ежедневно – 16 (3,8%, $p = 0,001$); привычка к курению также была отмечена чаще – 157 (37,7%, $p < 0,001$). Каждый пятый пациент курил более пачки в день – 88 (20,9%, $p < 0,001$). ОНМК на момент госпитализации у пациентов с бессимптомным вариантом течения ФП также регистрировалось чаще – 41 (9,7%, $p = 0,019$).

При анализе причин смерти у пациентов как с симптомным, так и бессимптомным течением ФП смерть от любой причины была зарегистрирована у 853 (32,1%) человек, доля умерших больных при бессимптомной форме ФП была больше – 152 (36,1%) по сравнению с симптомной формой – 701 (31,4%, $p = 0,058$). Ведущей причиной была сердечно-сосудистая смерть – 760 (28,6%). При анализе причин сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ФП доля умерших больных при бессимптомном варианте течения – 135 (32,1%) – была больше, по сравнению с симптомным – 625 (28,0%, $p = 0,090$). Ишемический инсульт как причина смерти чаще регистрировался при бессимптомном течении ФП – 50 (11,9%, $p = 0,032$). Смерть как от периферических тромбоэмболических осложнений (ТЭО) – 20 (4,8%, $p = 0,064$), так и от всех ТЭО – 70 (16,6%, $p = 0,004$) – регистрировалась чаще при бессимптомном варианте течения по сравнению с симптомным.

При анализе выживаемости больных использовали модель пропорционального риска Кокса. Принимая во внимание имеющиеся статистически значимые различия между группами пациентов по ряду показателей, данные характеристики включали в многофакторный регрессионный анализ в качестве потенциально вмешивающихся факторов, способных повлиять на выживаемость больных.

Рис. 5. Риск развития первичной точки у пациентов с ФП (n=2 654), по результатам многофакторного анализа.**Рис. 6. Риск развития первичной точки у пациентов с впервые возникшей ФП (n=1 398), по результатам многофакторного анализа.****Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов при впервые возникшей ФП**

Показатели	Все больные (n=1398)		Симптомная форма (n1=1071)		Бессимптомная форма (n2=327)		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Возраст, лет	66,0	57,0–73,0	66,0	57,0–74,0	64,0	54,0–72,0	0,003
Пол, мужской	827	59,2	600	56,0	227	69,4	<0,001
АГ	940	67,2	727	67,9	213	65,1	0,355
ИБС	1009	72,2	812	75,8	197	60,2	<0,001
ИМ в анамнезе	335	24,0	273	25,5	62	19,0	0,015
ИБС+АГ	721	51,6	580	54,2	141	43,1	<0,001
СН	1228	87,8	966	90,2	262	80,1	<0,001
Курение	466	33,3	329	30,7	137	41,9	<0,001
Курение более пачки в день	216	15,5	139	13,0	77	23,5	<0,001
ГЛЖ	1323	94,6	1022	95,4	301	92,0	0,018
Употребление алкоголя: несколько раз в неделю	446	31,9	314	29,3	132	40,4	<0,001
Масса тела более 30 кг/м ²	69	4,9	41	3,8	28	8,6	0,001
ОНМК на момент госпитализации	79	5,7	50	4,7	29	8,9	0,004
ТЭО на момент госпитализации	41	2,9	35	3,3	6	1,8	0,179

В многофакторной модели Кокса (рис. 5) выживаемость больных была связана с возрастом (ОР=2,63; $p<0,001$), полом (ОР=1,51; $p=0,037$), частотой рецидивов (ОР=13,15; $p<0,001$), перенесенными нефатальными ТЭО (ОР=1,83; $p=0,011$), размерами фракции выброса левого желудочка – ФВ ЛЖ (ОР=1,76; $p=0,07$) и СН (ОР=3,78; $p=0,016$).

Пациенты с впервые возникшим симптомным вариантом течения ФП (табл. 1) были старше ($p=0,003$), чаще имели ИБС ($p<0,001$), ИМ в анамнезе ($p=0,015$) и сочетание ИБС с АГ ($p<0,001$). В то же время пациенты с впервые возникшей бессимптомной формой ФП были моложе ($p=0,003$), эта форма чаще выявлялась у мужчин ($p<0,001$), часто курящих ($p<0,001$), причем каждый пятый курил более 1 пачки в день ($p<0,001$). Пациенты чаще употребляли алкоголь несколько раз в неделю ($p<0,001$) и имели ИМТ ($p=0,001$). ОНМК на момент госпитализации также регистрировалось чаще ($p=0,004$).

При анализе причин смерти у пациентов с впервые возникшей ФП смерть от любой причины была зарегистрирована у 29,8% человек. Сердечно-сосудистая смерть регистрировалась одинаково как при симптомном – 286 (26,7%), так и при бессимптомном варианте ФП – 99 (30,3%, $p=0,206$). В то же время смерть от ишемического инсульта – 39 (11,9%, $p=0,016$), как и от всех ТЭО – 47 (14,4%, $p=0,020$) – регистрировалась чаще при бессимптомном варианте течения.

В многофакторной модели Кокса (рис. 6) выживаемость больных при впервые возникшей ФП была связана с возрастом (ОР=2,38; $p<0,001$), размерами ФВ

ЛЖ (ОР=1,93; $p=0,007$) и СН (ОР=4,24; $p=0,026$). Важно отметить, что стратегия лечения не влияла на выживаемость больных с впервые возникшей ФП.

При рецидивирующей форме ФП (табл. 2) достоверных различий в возрасте больных как при симптомном, так и при бессимптомном течении не было. Пациенты с рецидивирующей симптомной формой ФП достоверно чаще имели АГ ($p=0,026$) и СН ($p=0,002$). В то же время рецидивирующее бессимптомное течение ФП чаще встречалось у мужчин ($p<0,001$), курящих пациентов ($p=0,043$) и злоупотребляющих алкоголем ($p=0,011$). ТЭО на момент госпитализации также регистрировалось чаще ($p=0,017$).

При анализе причин смерти у пациентов с рецидивирующей ФП с симптомным или бессимптомным течением смерть от любой причины была зарегистрирована у 437 (34,8%) человек, доля умерших больных при бессимптомной форме ФП была больше – 45 (47,9%) – по сравнению с симптомной формой – 392 (33,7%, $p=0,006$). Ведущей причиной была сердечно-сосудистая смерть – 375 (29,9%). При анализе сердечно-сосудистой смерти у пациентов с рецидивирующей ФП доля умерших больных при бессимптомном варианте течения – 36 (38,3%) – была больше по сравнению с симптомным – 339 (29,2%, $p=0,063$). Смерть как от периферических ТЭО – 12 (12,8%, $p=0,001$), так и от всех ТЭО – 23 (24,5%, $p=0,003$) регистрировалась чаще при бессимптомном варианте течения по сравнению с симптомным.

Таблица 2. Демографические и клинические характеристики пациентов при рецидивирующей форме ФП

Показатели	Все больные (n=1256)		Симптомная форма (n=1162)		Бессимптомная форма (n=94)		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Возраст, лет	70,0	62,0–76,0	70,0	63,0–76,0	70,0	59,0–76,0	0,399
Пол, мужской	579	46,1	518	44,6	61	64,9	<0,001
АГ	900	71,7	842	72,5	58	61,7	0,026
ИБС в анамнезе	1077	85,7	998	85,9	79	84,0	0,623
ИМ в анамнезе	266	21,2	249	21,4	17	18,1	0,445
ИБС+АГ	810	64,5	757	65,1	53	56,4	0,088
СН II ФК	713	56,8	674	58,0	39	41,5	0,002
Частые рецидивы (более 1 раза в 3 мес)	211	53,7	203	55,5	8	29,6	0,009
Курение	207	16,5	187	16,1	20	21,3	0,193
Курение более 1 пачки в день	84	6,7	73	6,3	11	11,7	0,043
ГЛЖ	1230	97,9	1137	97,8	93	98,9	0,716
Употребление алкоголя ежедневно	19	1,5	14	1,2	5	5,3	0,011
Масса тела более 30 кг/м ²	53	4,2	52	4,5	1	1,1	0,176
ОНМК на момент госпитализации	108	8,6	96	8,3	12	12,8	0,134
ТЭО на момент госпитализации	76	6,1	65	5,6	11	11,7	0,017

В многофакторной модели Кокса (рис. 7) наибольшая инцидентность первичной конечной точки при рецидивирующей ФП была в группе больных с бессимптомной формой – 45 (47,9%, ОР=4,98; $p=0,045$), выживаемость зависела от перенесенных нефатальных ТЭО (ОР=3,92; $p=0,004$) и размеров ФВ ЛЖ (ОР=3,89; $p=0,003$).

Обсуждение

На основании 25-летнего ретроспективного анализа установлен существенный рост распространенности и инцидентности ФП. Наше исследование уникально тем, что показало динамику ФП в общей популяции.

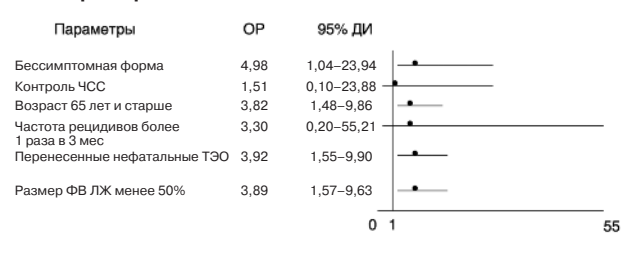
Стандартизированный по возрасту и полу показатель инцидентности ФП (1,1) в нашем исследовании был ниже, чем в Olmstaed Country [19] (3,68), и ниже, чем в Renfrew/Paisley study [23] – 1,9/1 000, хотя в последнем случае не было проведено стандартизации. При сравнении показателей распространенности ФП с аналогичными показателями в других популяциях оказалось, что распространенность ФП в нашем исследовании была такая же, как в Olmstaed Country [19], и ниже, чем во Framingham Heart Study [15].

В первую очередь проблемы, связанные с выявлением ФП, могут быть причиной разницы в показателях исследований. Возможно, на частоту инцидентности повлияла разница в расовой принадлежности и сопутствующих заболеваниях.

За 25-летний период у мужчин и женщин выявлен существенный рост показателей распространенности и инцидентности ФП. Нельзя не отметить, что в нашем исследовании стандартизированные по полу показатели распространенности практически на протяжении всего промежутка времени у женщин были выше, чем у мужчин, – вероятно, это связано с тем, что ФП – хроническое заболевание, склонное к рецидивам, а женщины чаще обращаются за медицинской помощью, чем мужчины.

Во Фрамингемском исследовании инцидентность ФП за 38 лет наблюдения составила 3/1000 у мужчин и 2/1000 у женщин в возрасте 55–64 лет, аналогичные показатели в этой возрастной группе получены и в нашем исследовании. Более низкие показатели инцидентности отмечены за 20 лет наблюдения в ир-

Рис. 7. Риск развития первичной точки у пациентов с рецидивирующей ФП (n=1 256), по результатам многофакторного анализа.



ландском исследовании [23] – 2,1 и 1,7/1000 у мужчин и женщин соответственно в этой возрастной группе и в голландском исследовании [13] – 2,2 и 1,6/1000.

В то же время в нашем исследовании инцидентность ФП в старших возрастных группах оказалась в 6 раз ниже по сравнению с Фрамингемским [15] и данными V.Psatu [20], аналогичная разница в показателях отмечена и у женщин. Полученную разницу в цифрах можно объяснить тем, что пациенты среднего возраста – это преимущественно мужчины (плавсостав), которым ежегодно снимается ЭКГ и у которых выявляются как симптомные, так и бессимптомные формы аритмии. По-другому обстоит дело у пациентов старших возрастных групп: часть из них не подозревают о существовании аритмии, не обращаются за помощью в поликлинику, поэтому выявление аритмии у них крайне затруднено. Другая часть пациентов к этому возрасту имеют тяжелые сопутствующие заболевания, затрудняющие выход из дома. Социальная помощь им находится на очень низком уровне. Врачи редко посещают этих пациентов, и еще реже снимается ЭКГ. Кроме того, среди пожилых пациентов большое количество больных имеют рецидивирующую форму ФП, что являет собой пре-валентные случаи.

Во всем мире инцидентность ФП увеличивается за счет старших возрастных групп 70–79 и старше 80 лет, в связи с увеличением продолжительности жизни ожидается «эпидемия» ФП. В нашей же когорте больных тренды инцидентности показывают, что

она увеличивается преимущественно за счет молодых групп, но не потому, что она уменьшается в этих возрастных группах, а потому, что многие случаи остаются нераспознанными.

Хорошо известно, что прогноз больных с ФП определяется основной кардиальной патологией, а также наличием хронической СН и ТЭО. Возраст является независимым фактором смерти [21, 22]. В исследовании Olmsted Country Miyasaka и соавт. [18] у больных с впервые выявленной ФП независимым предиктором смертности был не только пожилой возраст, но и мужской пол, что согласуется с данными нашего исследования. В то же время другие исследования [14] показали, что идиопатическая форма ФП может быть независимым фактором как общей, так и сердечно-сосудистой смерти.

В некоторых исследованиях [2, 24] была определена связь между выживаемостью больных и наличием СН, что также согласуется с данными нашей работы. Снижение ФВ ЛЖ тоже является предиктором смерти [26]. В нашей работе при снижении размеров ФВ ЛЖ менее 50% увеличивался ОР смертности в 1,76 ($p=0,007$).

Увеличение количества рецидивов ФП более 1 раза в 3 мес существенно снижало выживаемость больных, что согласуется с результатами другого исследования [8], где сохранение рецидивов ФП после кардиоверсии также было связано с ростом смертности.

Смертность пациентов при бессимптомной ФП была рассмотрена в исследованиях [3, 12]. В одном исследовании впервые предположили, что у пациентов с сохраненным синусовым ритмом при бессимптомном течении ФП смертность должна быть выше, но статистически достоверных различий между пациентами с симптомной и бессимптомной формой ФП в данном исследовании выявлено не было [12]. Другое исследование также показало, что выживаемость пациентов при бессимптомной и симптомной формах ФП была одинакова [3]. Но в этих исследованиях не была оценена выживаемость пациентов при впервые возникшей и рецидивирующей ФП. Мы впервые показали, что при рецидивирующем течении ФП выживаемость больных существенно снижается при наличии бессимптомной формы. Это может быть связано с тем, что пациенты с бессимптомной формой ФП реже обращаются за медицинской помощью и им не назначают антикоагулянтную терапию. Первое проявление бессимптомной формы ФП очень часто бывает ТЭО, это впервые было показано в исследовании, где у пациентов с бессимптомным течением ФП на момент включения в исследование чаще встречались периферические ТЭО или ОНМК ($p=0,005$), и это согласуется с результатами нашей работы [3].

Наши данные впервые позволяют сравнить инцидентность и выживаемость больных при разных формах ФП в Западной Европе и Северной Америке. И, конечно, хочется надеяться, что эти данные позволят улучшить выявление и качество лечения, а также уменьшить смертность больных этой аритмией в нашей стране.

Практические рекомендации: у пациентов, средний возраст которых 65 лет, мужчин с ИМТ более 30 кг/м², злоупотребляющих алкоголем, курящих ввиду бессимптомного течения требуется активное выявление ФП. При впервые возникшей ФП стратегия лечения не влияла на выживаемость больных, важно адекватно контролировать ЧСС и проводить профилактику ТЭО как при симптомной, так и при бессимптомной форме.

Всем пациентам с бессимптомным рецидивирующим течением ФП независимо от других факторов риска ТЭО, в том числе и возраста, необходимо назначать антикоагулянтную терапию для улучшения выживаемости и уменьшения ТЭО. При увеличении пароксизмов более 1 раза в 3 мес, при отсутствии других факторов риска ТЭО необходимо решать вопрос о дальнейшей тактике ведения пациентов: сохранении постоянной формы ФП или проведении хирургического лечения с обязательным проведением антикоагулянтной терапии.

Выводы:

1. За 25-летний период показан существенный рост распространенности и инцидентности ФП на северо-западе России.
2. Выживаемость больных как при симптомном, так и бессимптомном варианте течения ФП была одинаковой.
3. Выживаемость в наибольшей степени связана с возрастом, полом, частотой рецидивов, перенесенными нефатальными ТЭО, размерами ФВ ЛЖ и СН.
4. При впервые возникшей ФП выживаемость была связана с возрастом, размерами ФВ ЛЖ и СН.
5. При рецидивирующей ФП бессимптомная форма ухудшала выживаемость больных, она была связана с возрастом, перенесенными нефатальными ТЭО, размерами ФВ ЛЖ.

Литература

1. Кушаковский М.С. *Фибрилляция предсердий*. СПб: Фолиант, 1999; с. 176.
2. Сердечная Е.В. *Фибрилляция предсердий: особенности течения и выбора стратегии лечения*. Под ред. Е.В.Сердечной, Б.А.Татарского. Монография. Архангельск. 2008; с. 78–79.
3. Татарский Б.А. *Бессимптомная форма фибрилляции предсердий. Сердечная недостаточность*. 2001; 5: 217–20.
4. Alpert JS. *Atrial fibrillation: a growth industry in the 21st century*. *Eur Heart J* 2000; 21: 1207–8.
5. Benjamin EJ, Wolf PA, Agostino RB et al. *Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study*. *Circulation* 1998; 98: 946–52.
6. Bialy D, Lehmann MN, Schumacher DN et al. *Hospitalization for arrhythmias in the United States: importance of atrial fibrillation*. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19–41.
7. Cairns JA, Connolly SJ. *Nonrheumatic atrial fibrillation: risk of stroke and role of anti-thrombotic therapy*. *Circulation* 1991; 96: 711–6.
8. Elesber AA, Rosales AG, Herges RM et al. *Relapse and mortality following cardioversion of new-onset vs. recurrent atrial fibrillation and atrial flutter in the elderly*. *Eur Heart J* 2006; 7: 854–60.
9. Feinberg WM, Blackbear JL, Laupacis A et al. *Prevalence, age distribution, and gender of patient with atrial fibrillation. Analysis and implication*. *Arch Intern Med* 1995; 155: 469–73.
10. Friberg J, Scharling H, Gadsboll N et al. *Sex-specific increase in the prevalence of atrial fibrillation (The Copenhagen City Heart Study)*. *Am J Cardiol* 2003; 92.
11. Go A, Hylek EM, Phillips KA et al. *Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulations and Risk factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study*. *JAMA* 2001; 285: 2370–5.
12. Greg C, Belew K, Beckman K et al. *Asymptomatic Atrial Fibrillation: Demographic Features and Prognostic Information From the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study*. *Am Heart J* 2005; 149 (4): 657–63.
13. Heeringa J, van der Kuip Deirdre, Hofman A et al. *Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study*. *Eur Heart J* 2006; 27: 949–53.

14. Jouven X, Desnos M, Guerot C et al. Idiopathic atrial fibrillation as a risk factor for mortality. *The Paris Prospective Study I. Eur Heart J* 1999; 20: 896–900.
15. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD et al. Epidemiology features of chronic atrial fibrillation: the Framingham Study. *N Eng J Med* 1982; 306: 1018–22.
16. Kannel W, Abbott RD, Savage DD. Coronary heart disease and atrial fibrillation: The Framingham Study. *Am Heart J* 1983; 106: 389–96.
17. Majeed A, Moser K, Carroll K. Trends in Prevalence and management of atrial fibrillation in England and Wales, 1994–1998: analysis of data from the general practice research database. *Heart* 2001; 86: 284–8.
18. Miyasaka Y, Barnes E, Bailey R et al. Mortality Trends in Patients Diagnosed With First Atrial Fibrillation. A 21-Year Community-Based Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 986–92.
19. Miyasaka Y, Marion E, Barnes et al. Secular Trends in Incidence of Atrial Fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and Implications on the Projections for Future Prevalence. *Circulation* 2006; 114: 119–25.
20. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997; 96: 2455–61.
21. Ruigomez A, Jobansson S, Wallander MA. Risk of mortality in a cohort of patients newly diagnosed with chronic atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord* 2002; 2: 2–5.
22. Scardi S, Mazzone C, Pandullo C et al. Mortality and cause of death in patients with chronic non-rheumatic atrial fibrillation after two years follow-up. *G Ital Cardiol* 1999; 29: 637–46.
23. Stewart S, Hart CL, Hole DJ et al. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002; 113: 359–64.
24. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patient with atrial fibrillation. *N Eng J Med* 2002; 347: 1852–33.
25. Tsang TS, Petty GW, Barnes ME et al. The prevalence of atrial fibrillation in incident stroke cases and matched population controls in Rochester Minnesota. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 93–100.
26. Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24 (1): 13–5.
27. Wang T, Larson M, Levy D. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107: 2920–5.

Фармакоэкономические аспекты применения препарата Зокардис® (зофеноприл) у российских пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

В.В.Ряженов

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава РФ

Резюме. В работе представлены результаты российского исследования, посвященного клинико-экономической оценке применения препарата зофеноприл у пациентов с артериальной гипертензией и инфарктом миокарда. Выявлено, что применение зофеноприла клинически и экономически обосновано значительно меньшими значениями коэффициентов затраты–эффективность, чем в группах сравнения.

Ключевые слова: фармакоэкономический анализ, затраты–эффективность, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, зофеноприл, лозартан.

Use of Zocardis® (zofenopril) in Russian patients with cardiovascular diseases

V.V.Ryazhenov

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

Summary. The paper gives the results of a Russian study dealing with the clinico-economic evaluation of zofenopril used in patients with arterial hypertension and myocardial infarction. The use of the drug was found to be clinically and economically substantiated by much lower cost-effectiveness ratios than in the comparison groups.

Key words: pharmaco-economic analysis, cost-effectiveness, myocardial infarction, arterial hypertension, zofenopril, losartan.

Сведения об авторе

Ряженов Василий Вячеславович – канд. фарм. наук. Кафедра фармакологии и фармацевтической технологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: ryazhenov@mail.ru

Среди лекарственных средств, применяемых при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) занимают одно из главных мест, поскольку убедительно доказаны их высокая эффективность и безопасность при лечении артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), в профилактике ишемической болезни

сердца, а также после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ). Длительное применение препаратов этого класса приводит к улучшению у пациентов прогноза, определяемого по показателям частоты тяжелых сердечно-сосудистых нежелательных событий, выживаемости, смертности. В Российской Федерации в последние годы ингибиторы АПФ являются наиболее часто назначаемыми препаратами. Так, на-

пример, по данным фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР III, в 2008 г. их назначали 95,8% пациентам с АГ [1].

Хотя основные эффекты ингибиторов АПФ – подавление активные ренин-ангиотензиновой системы и опосредованное угнетающее влияние на активность симпатoadренальной системы – являются класс-специфичными, существуют серьезные различия между отдельными лекарствами, обусловленные такими особенностями, как способность связываться с АПФ в тканях, путь выведения из организма, продолжительность действия и ряд других фармакокинетических и фармакодинамических характеристик. С этим связано преимущественное применение тех или иных лекарств в определенных группах пациентов. Эналаприл, лизиноприл наиболее целесообразны при АГ в сочетании с ХСН, фозиноприл – в сочетании с почечной недостаточностью, трандолаприл и квинаприл приоритетны при ишемической болезни сердца, рамиприл и периндоприл – для профилактики инсульта и т.д.

Ингибиторы АПФ также различаются по частоте возникновения побочных эффектов. Определено, что кашель с большой частотой возникает при приеме эналаприла, много реже – периндоприла, зофеноприла [2–4]. Кроме того, имеются различия в показателях фармакоэкономической эффективности препаратов этого класса. Следует иметь в виду, что у одного препарата могут быть неодинаковые показатели затраты–эффективность при разных нозологиях, и эти показатели со временем изменяются. На изменение их значений оказывают влияние текущая динамика цен, появление новых лекарств на фармацевтическом рынке и другие факторы.

В последнее время большое внимание уделяют лекарственным средствам, обладающим антиоксидантным эффектом. В классе ингибиторов АПФ антиоксидантная активность наиболее выражена у лекарств, молекула которых содержит сульфгидрильную группу [2]. Это каптоприл и зофеноприл. Каптоприл – короткодействующий ингибитор АПФ, который сегодня редко используют при длительной терапии ССЗ. Зофеноприл – ингибитор АПФ, обладающий положительным фармакологическим действием. Показано, что зофеноприлат, активный метаболит зофеноприла, тормозит активность АПФ в плазме крови, в миокарде в течение более 24 ч, в стенке аорты – в течение более 2 сут [3–6]. Кроме того, благодаря наличию сульфгидрильной группы зофеноприл влияет на выраженность и продолжительность действия оксида азота, тем самым способствуя вазодилатации и уменьшению ишемии миокарда. Данное свойство зофеноприла объясняет его высокую эффективность у больных с ИМ. В плацебо-контролируемом клиническом исследовании SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation) продемонстрировано снижение ранней смертности больных с острым ИМ, которым был противопоказан тромболитизис; через 1 год доля умерших в группе зофеноприла была достоверно меньше, чем в группе плацебо [7, 8].

Антигипертензивную эффективность и безопасность зофеноприла исследовали в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) у пациентов с мягкой и умеренной АГ. Доказано, что монотерапия зофеноприлом в дозе 30–60 мг/сут дает хороший клинический результат, сопоставимый с ингибиторами АПФ эналаприлом и лизиноприлом, β -блокатором атенололом, антагонистом кальция амлодипи-

ном, диуретиком гидрохлоротиазидом, блокатором ангиотензиновых рецепторов типа 1 кандесартаном. При этом выявлена лучшая переносимость зофеноприла по сравнению с гидрохлоротиазидом, эналаприлом, каптоприлом, атенололом и амлодипином [9–13]. Отмечают особенность зофеноприла при приеме 1 раз в день эффективно и равномерно снижать уровни артериального давления (АД) на протяжении 24 ч, не изменяя естественного суточного ритма колебаний АД и предотвращая подъем АД в ранние утренние часы [2].

Таким образом, зофеноприл является высокоэффективным современным ингибитором АПФ с длительным антигипертензивным действием и хорошей переносимостью. Антиоксидантные свойства зофеноприла выделяют его из ряда ингибиторов АПФ, делая его приоритетным при лечении больных с АГ в сочетании с ИМ, сахарным диабетом.

Учитывая эти и другие сведения о клинической эффективности зофеноприла, становится важной фармакоэкономическая оценка его применения в лечении ССЗ, прежде всего АГ и ИМ, что и стало целью настоящей работы.

Методы

Фармакоэкономический анализ выполняли методом моделирования, которое включало два этапа. На первом этапе моделировали применение стратегии раннего лечения зофеноприлом пациентов с острым ИМ и метаболическим синдромом в сравнении с плацебо, на втором – применение стратегий лечения зофеноприлом и лозартаном пациентов с мягкой и умеренной АГ.

С целью выявить РКИ, в которых изучали эффективность зофеноприла при ССЗ, был проведен поиск в базах данных Medline, Pubmed, healthconomics.ru и др. В результате было обнаружено несколько клинических исследований, посвященных: а) изучению эффективности зофеноприла при ИМ, б) прямому сопоставлению эффективности зофеноприла с атенололом, амлодипином, лозартаном, кандесартаном при АГ.

Из всех проанализированных исследований с зофеноприлом были выделены публикации о плацебо-контролируемом исследовании SMILE, ставившем целью изучение эффектов зофеноприла при раннем назначении у больных с острым ИМ. Результаты применения препарата оценивали на протяжении нескольких лет, субанализ проводили в разных подгруппах больных [7, 8, 14–16]. Для последующего моделирования отобрана работа C.Borghini [16], в которой проводили post-hoc анализ эффективности зофеноприла у пациентов с ИМ в зависимости от наличия сопутствующего метаболического синдрома.

Другой отобранной работой стало РКИ K.Narkiewicz, ставившего целью изучение влияния на показатели домашнего и офисного АД препаратов зофеноприла и лозартана при АГ [17]. Исследование было многоцентровым, двойным слепым с параллельными группами и включало 375 пациентов с мягкой и умеренной АГ. 165 пациентам был назначен зофеноприл в начальной дозе 30 мг 1 раз в день, 162 пациентам – лозартан в дозе 50 мг 1 раз в день в режиме монотерапии. Через 4 нед проводили титрование доз; при необходимости их увеличивали до 60 и 100 мг соответственно. Продолжительность непрерывной активной терапии составила 12 нед. АД оценивали в условиях медицинского учреждения и дома. В последнем случае пациенты измеряли АД самостоятельно. Показателем эффективности считали уровень достигну-

Таблица 1. Цены анализируемых лекарственных препаратов по состоянию на 15 мая 2012 г. в условиях модели

Лекарственный препарат	Отпускная цена, руб.	Стоимость 1 таблетки, руб.
Зокардис®, 7,5 мг, 28 таблеток	252,15	9,01
Зокардис®, 30 мг, 28 таблеток	510,88	18,25
Козаар®, 50 мг, 14 таблеток	390,04	27,86
Козаар®, 100 мг, 28 таблеток	664,95	23,75

Таблица 2. Анализ фармакоэкономической эффективности стратегии лечения ИМ с применением зофеноприла в сравнении с плацебо

Стратегия лечения	Затраты, руб.			CER
	Госпитализация	Лекарственное средство	Общие	
Зокардис®	6 499 533,0	181 699,0	6 681 232,0	57 104,6
Плацебо	6 499 533,0	0	6 499 533,0	59 086,7

того систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД). Эффективность оценивали отдельно в подгруппах пациентов, ответивших на препарат в исходной дозе и не ответивших, потребовавших увеличенных доз.

На основании указанных исследований были построены следующие модели лечения пациентов. В первой разработанной модели рассматривали стратегии лечения при ИМ у пациентов с метаболическим синдромом, сравнивая затраты и показатели фармакоэкономической эффективности в двух сопоставимых по клиническим характеристикам группах по 120 человек: 1-я – применение зофеноприла (Зокардис®), 2-я – плацебо. В соответствии с дизайном данного исследования считали, что пациенты, принимающие зофеноприл (Зокардис®), начинают прием препарата в первые сутки после ИМ в начальной дозе 7,5 мг/сут и продолжают 6 нед, в течение которых дозу препарата титруют до 60 мг/сут. Эффективность определяли по снижению общей смертности и числа случаев тяжелой ХСН в соответствии с результатами исследования SMILE.

Во второй модели, разработанной на основании РКИ [17], рассматривали лечение мягкой и умеренной АГ, сопоставляя стратегии лечения зофеноприлом и лозартаном в группах пациентов по 100 человек в каждой. Учитывали клинические результаты в обеих группах через 4 и 12 нед терапии. Вероятность побочных эффектов при лечении данными лекарствами в анализ не включали. Переход на терапию другими препаратами не рассматривали.

Анализ затрат

При расчете затрат в модели стратегии лечения ИМ учитывали затраты на стационарное лечение и лекарственные препараты (зофеноприл), в модели лечения АГ – только прямые затраты на лекарственные препараты. При этом во второй модели делали допущение, что частота визитов к врачу и объем лабораторно-инструментальных исследований в сравниваемых группах одинаковы, а потому этой составляющей в расчетах можно было пренебречь.

Принимали, что сравниваемые препараты – это доступные на российском фармацевтическом рынке оригинальные лекарственные средства. Зофеноприл представляет препарат Зокардис® (Берлин-Хеми-АГ), лозартан – препарат Козаар® (Мерк Шарп Доум). В условиях модели цена на препарат Козаар® была равна зарегистрированной в соответствии с Распоряжением Правительства РФ №2199-р от 7 декабря 2011 г. «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2012 год» для Московского региона по состоянию на

15 мая 2012 г.; цена препарата Зокардис® соответствовала предполагаемой предельной отпускной цене производителя для включения в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВЛП) в тот же период времени. Значения цен приведены в табл. 1.

Затраты на стационарное лечение больных с ИМ определяли по тарифам, утвержденным для кардиологических отделений г. Москвы.

Анализ затрат–эффективность. Показатель затраты–эффективность (cost-effectiveness ratio – CER) рассчитывали по формуле $CER = C/Ef$, где:

C – стоимость фармакотерапии всех пациентов в группе (в руб.);

Ef – эффективность терапии.

Анализ минимизации затрат.

Расчет показателя разницы затрат (CMA) проводили по формуле $CMA = DC_1 - DC_2$, где:

DC₁ – прямые затраты при применении 1-й стратегии терапии,

DC₂ – прямые затраты при применении 2-й стратегии терапии.

Установленный временной горизонт составил 1 год.

Анализ влияния на бюджет. Согласно принятому определению анализ влияния на бюджет (Budget Impact Analysis, BIA) подразумевает оценку целесообразности внедрения новой лечебной технологии по сравнению с имеющейся альтернативной стратегией лечения при определенной нозологии [18, 19]. Так как на момент проведения анализа только лозартан был включен в ПЖНВЛП, то при разработке модели в нашем исследовании новой внедряемой стратегией считали применение зофеноприла, используемой традиционной стратегией – применение лозартана.

Исследование выполняли с позиции государственного здравоохранения.

Результаты исследования

Анализ фармакоэкономической эффективности стратегии лечения ИМ с применением зофеноприла

По данным РКИ SMILE [10], стратегия терапии с назначением зофеноприла (Зокардис®) в начальной дозе 7,5 мг/сут в первые 24 ч после развития ИМ у пациентов с метаболическим синдромом при общей 6-недельной продолжительности приема препарата с титрованием дозы до целевой 60 мг/сут является более эффективной по сравнению с плацебо. Как показано, она сопровождалась уменьшением относительного риска случаев смерти и тяжелой ХСН на 69%. Исходя из этого, в условиях построенной модели (2 группы после перенесенного ИМ по 120 человек в каждой) число умерших составило 10 человек в

Препарат	Затраты, руб.			
	4 нед	8 нед	12 нед	Общие
Зокардис®	51 088,0	67 947,0	67 947,0	186 982,0
Козаар®	78 008,0	73 172,5	73 172,5	224 353,0

Стратегия лечения	Количество пациентов в группе	Коэффициент затраты–эффективность CER при 4-недельной непрерывной терапии	Влияние на бюджет	
			Непрерывная терапия 12 нед	Непрерывная терапия 1 год
Зокардис®	100	537,77	186 982,00	747 928,00
Козаар®	100	866,76	224 353,00	897 412,00

группе контроля и 3 человека в группе препарата Зокардис® с учетом снижения относительного риска. Соответственно, терапия оказалась эффективной у 110 пациентов в группе базисной терапии и у 117 пациентов в группе, принимавшей Зокардис®. На основании этого был рассчитан коэффициент затраты–эффективность для рассматриваемых групп пациентов. Он составил для группы препарата Зокардис® 57 104,55 руб./ед., для группы контроля – 59 086,66 руб./ед. То есть дополнительные затраты на Зокардис® клинически и экономически оправданы (табл. 2).

Анализ фармакоэкономической эффективности стратегии лечения АГ с применением зофеноприла и лозартана

Согласно результатам клинического исследования [17] при назначении зофеноприла в дозе 30 мг 1 раз в сутки и лозартана в дозе 50 мг 1 раз в сутки через 4 нед приема препаратов значения САД и ДАД снизились в обеих группах до 141,3±13,9/85,9±7,8 и 144,7±16,1/88,5±8,1 соответственно. Согласно результатам достижения целевого ДАД с 5-й недели лечения у 18% пациентов в группе зофеноприла и 22% в группе лозартана доза была увеличена вдвое. Через 12 нед монотерапии у получавших зофеноприл в дозе 30 мг и 60 мг среднее ДАД составило 81,4±6,8 и 90,6±6,9 мм рт. ст., соответственно, у получавших лозартан в дозе 50 и 100 мг – 83,4±6,9 и 89,2±8,8 мм рт. ст. соответственно. В группах в целом средние показатели АД составили 139,7±14,6/ 84,3±8,1 и 139,6±15,0/85,8±8,2 мм рт. ст. соответственно.

Так как затраты на препараты изменялись на протяжении лечения, чувствительность результата оценивали по повременной динамике показателей на 4, 8 и 12-й неделях. Расчет затрат проводимой терапии выявил большие расходы на лекарственные средства в группе препарата Козаар® по сравнению с группой препарата Зокардис®. Через 4 нед затраты на 100 человек в каждой группе составили 51 088,0 и 78 008,0 руб., через 12 нед с учетом титрования дозы лекарств – 186 982,0 и 224 353,0 руб. соответственно (табл. 3).

Обладая данными о стоимости проводимой терапии и ее эффективности, были рассчитаны и сравнены фармакоэкономические показатели. Так как группы различались по достигнутому САД и ДАД к концу 4-й недели лечения и ДАД к концу 12-й недели, для рассматриваемых в модели препаратов на 4 и 12-й неделях был проведен анализ затраты–эффективность лечения по этим показателям. Коэффициент затраты–эффективность для пары Зокардис® и Козаар® по показателю САД на 4-й неделе составил 361,56 и 539,10 руб./ед. По показателю ДАД коэффициент затраты–эффективность составил 537,77 и 866,76

руб./ед. на 4-й неделе и 2 241,99 и 2 515,16 руб./ед. на 12-й неделе лечения соответственно (табл. 4).

В то же время после титрования дозы в рассматриваемых группах эффективность проводимой терапии по показателю САД к концу 12-й недели в обеих группах не различалась, и в этом случае сравнение проводили по показателю СМА (минимизации затрат). Разница в затратах на 12-недельное лечение указанными препаратами в условиях модели составила 37 371 руб. Если принять сохранение равного результата в течение 1 года непрерывной терапии, то разница затрат достигает 131 484 руб. в группе из 100 пациентов или 1 314, 84 руб. на одного больного. Это сопоставимо с размером двухмесячной суммы государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг (установленный норматив равен 604 руб. в месяц).

Из полученных данных следует, что применение ингибитора АПФ зофеноприла (препарата Зокардис®) клинически и фармакоэкономически целесообразно в кардиологической практике. Стратегия применения зофеноприла может быть рекомендована при ИМ в ранние сроки заболевания и при мягкой и умеренной АГ. В последнем случае Зокардис® имеет преимущества по сравнению с блокатором рецепторов ангиотензина II препаратом Козаар®.

Литература

1. Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю., Леонова М.В. и др. Первые результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР III. Качественная клиническая практика. 2010; 1: 54–60.
2. Преображенский Д.В., Сидоренко БА, Бугримова МА. и др. Зофеноприл (Зокардис) – кардиоселективный ингибитор ангиотензинпревращающего фермента: особенности клинической фармакологии и перспективы применения при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. РМЖ.
3. Сидоренко БА, Преображенский Д.В., Батыралиев ТА. Ингибиторы АПФ и АТ1-блокаторы в клинической практике. М.: Пресид-Альянс, 2002.
4. Сидоренко БА, Преображенский Д.В., Батыралиев ТА. Ингибиторы АПФ и АТ1-ангиотензиновые блокаторы в клинической практике превращающего фермента. М.: Пресид-Альянс, 2004.
5. Cusbman DW, Wang FL, Fung WC et al. Comparisons in vitro, ex vivo, and in vivo of the actions of seven structurally diverse inhibitors of angiotensin converting enzyme (ACE). – Brit J Clin Pharmacol 1989; 28 (Suppl. 2): 115S–131S.
6. Cusbman DW, Wang FL, Fung WC et al. Differentiation of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors by selective inhibition of ACE in physiologically important target organs. – Amer J Hypertension 1989; 2 (4): 294–306.
7. Borghi C, Ambrosioni E. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation—2 Working Party. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: re-

sults of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 (SMILE-2) study. *Am Heart J* 2003; 145: 80-7.

8. Borgbi C, Ambrosioni E. Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: The Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE)-ISCHEMIA study. *Am Heart J* 2007 153, Issue 3, Pages 445.e7-445.e14.

9. Farsang C. Blood pressure control and response rates with zofenopril compared with amlodipine in hypertensive patients. *Blood Press Suppl* 2007; 2: 19-24.

10. Lacourciere Y, Provencher P. Comparative effects of zofenopril and hydrochlorothiazide on office and ambulatory blood pressures in mild to moderate essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27 (3): 371-6.

11. Mallion JM. An evaluation of the initial and long-term antihypertensive efficacy of zofenopril compared with enalapril in mild to moderate hypertension. *Blood Press Suppl* 2007; 2: 13-8.

12. Nilsson P. Antihypertensive efficacy of zofenopril compared with atenolol in patients with mild to moderate hypertension. *Blood Press Suppl* 2007; 2: 25-30.

13. Sun Y, Mendelsohn FA. Angiotensin converting enzyme inhibition in heart, kidney, and serum studied ex vivo after administration of zofenopril, captopril, and lisinopril. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18 (4): 478-86.

14. Ambrosioni E, Borgbi C, Magnani B. Early treatment of acute myocardial infarction with angiotensin-converting enzyme inhibition: safety considerations. SMILE pilot study working party. *Am J Cardiol* 1991; 68 (14): 101D-110D.

15. Ambrosioni E, Borgbi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332: 80-5.

16. Borgbi C, Cicero AF, Ambrosioni E. Effects of early treatment with zofenopril in patients with myocardial infarction and metabolic syndrome: the SMILE Study. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4 (3): 665-71.

17. Narkiewicz K. Comparison of home and office blood pressure in hypertensive patients treated with zofenopril or losartan. *Blood Pressure* 2007; 16 (Suppl. 2): 7-12.

18. Ряженев В.В., Горохова С.Г., Буянтян Н.Д. Анализ влияния на бюджет: особенности применения метода. *Фармация: Науч.-практ. журн.* 2011; 1: 41-4.

19. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices-budget impact analysis. *Value Health* 2007; 10 (5): 336-47.

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Плейотропные эффекты статинов на современном этапе их изучения (фокус на аторвастатин). Часть I

Д.М.Аронов, М.Г.Бубнова

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

Резюме. В статье подробно обсуждаются плейотропные эффекты статинов, в том числе имеющие социальное значение, например, роль статинов в быстром купировании острого коронарного синдрома (ОКС), предупреждении мерцательной аритмии и других нарушений ритма ОКС, в периоперативном периоде хирургических и инвазивных вмешательств. Представляется классификация плейотропных эффектов статинов по отдельным направлениям. Обсуждаются некоторые неясные вопросы механизмов действия плейотропных свойств статинов.

Ключевые слова: статины, плейотропные эффекты.

Pleiotropic effects of statins at the present stage of their study (focus on atorvastatin). Part I

D.M.Aronov, M.G.Bubnova

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

Summary. The paper details the pleiotropic effects of statins, including those that are of social value, for example, the role of statins in rapidly relieving acute coronary syndrome (ACS), preventing atrial fibrillation and other arrhythmias in ACS in the perioperative period of surgical and invasive interventions. It gives a classification of the pleiotropic effects of statins in some areas. Some unclear issues of the mechanisms of pleiotropic action of statins are discussed.

Key words: statins, pleiotropic effects.

Сведения об авторах

Аронов Давид Меерович – д-р мед. наук, проф., засл. деят. науки РФ, рук. лаб. кардиологической реабилитации ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава РФ, Москва

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

Введение

История открытия статинов отчасти напоминает детективную. Японский биолог Акиро Эндо, работая в научной биологической лаборатории, пришел к выводу, что для снижения количества синтезируемого холестерина (ХС) в организме нужно найти суб-

станцию, которая подавляла бы синтез этого вещества на уровне редуктазы гидроксиметил-глутарового кофермента А (ГМГ-КоА-редуктазы). Исследование в конечном счете завершилось успехом. А.Эндо удалось выделить из грибов *Aspergillus terreus* вещество, ингибирующее синтез ХС путем подавления

Таблица. Плейотропные эффекты статинов (Д.М.Аронов, 2004) [1]		
Эффекты	Механизм	
	Липидный	Нелипидный
<i>I. Влияние на эндотелий:</i>		
– сохранение (восстановление) барьерной функции	–	+
– сосудорасширяющий (усиление экспрессии NO-синтетазы → увеличение выработки NO → вазодилатация)	+	+
– стабилизация нестабильных атеросклеротических бляшек	+	+
– подавление выработки эндотелинов	+	+
Антиишемический	+	+
<i>Антитромботический:</i>		
– ↓ агрегации тромбоцитов	+	+
– ↓ тромбогенности крови	?	+
– ↑ фибринолиза	?	+
<i>II. Влияние на атерогенез</i>		
– сохранение (восстановление) барьерной функции	?	+
– подавление пролиферации и миграции гладкомышечных клеток	–	+
– противовоспалительный эффект	–	+
– предотвращение разрушения покрышки «уязвимой» бляшки за счет подавления синтеза металлопротеиназ	?	+
– стабилизация нестабильных атеросклеротических бляшек	+	+
– предотвращение постпрандиальной гипер- и дислипидемии и прокоагуляционной способности крови	+	?
<i>III. Другие кардиальные эффекты</i>		
– антиаритмический:	?	+
– улучшение сократительной функции миокарда	–	+
– ограничение размера некроза миокарда (в эксперименте)	–	+
– регресс ГЛЖ	–	+
– гипотензивный эффект	+	+
– предупреждение атеросклероза и кальциноза аортального кольца и митрального клапана	–	+
<i>IV. Влияние на другие органы и системы</i>		
– предотвращение развития СД типа 2 у лиц с факторами риска	+	+
– улучшение прогноза у больных СД обоих типов	+	+
– снижение риска инсульта и смертности от ОНМК	–	+
– снижение риска болезни Альцгеймера и сосудистых деменций	–	+
– иммуномодулирующий	–	+
– снижение риска остеопороза, переломов костей	–	+
– снижение риска развития рака молочной железы	–	+
– снижение насыщения желчи ХС, растворение холестериновых камней	+	?
Примечание: ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.		

активности ключевого кофермента ГМГ-КоА-редуктазы. В 1976 г. А.Эндо назвал это вещество «компактин» и стал активно искать спонсоров. В первую очередь он обратился к крупнейшей фармкомпания Японии. На предложение ученого о сотрудничестве в производстве препарата бизнесмены ответили отказом. Они напомнили исследователю, что в Японии самый низкий уровень ХС крови у населения, и проблема атеросклероза для них не актуальна. Успев напечатать абстракт своего доклада в местном научном журнале, А.Эндо вылетел в США. Его приняла одна из крупных компаний, которая выслушала суть открытия, но от сотрудничества отказалась. В 1981 г. в США был разработан аналог компактина мевинолин. В 1987 г. на базе мевинолина был запатентован первый торговый препарат ловастатин. Так в истории кардиологии началась эра статинов. Тем не менее опубликованный в Японии на местном языке абстракт доклада А.Эндо позволил ему остаться первооткрывателем статинов. Через 30 лет после открытия статинов, чествуя А.Эндо, американские ученые M.Brown и J.Goldstein, получившие Нобелевскую пре-

мию по рецепторной теории синтеза ХС, обратились к А.Эндо как к «открывателю пенициллина для ХС» («discoverer of penicillin for statins»). Иначе говоря, они сравнили А.Эндо с великим А.Флемингом, давшим человечеству пенициллин.

Статиновая эра в кардиологии

Выдающиеся гипополипидемические свойства статинов не могли быть сравнены ни с одним другим гипополипидемическим средством, существовавшим до них (как по эффективности, так и по переносимости и удобству для пациентов). Но это был первый уровень успеха. Вскоре после начала исследований статинов стало ясно, что они обладают многими другими полезными терапевтическими эффектами, никак не связанными с торможением синтеза ХС. Эти эффекты были обусловлены совершенно иными, до сих пор еще неясными, механизмами побочного действия. Оказалось, что статины улучшают нарушенную функцию эндотелия артерий, подавляют процессы асептического воспаления, перекисного окисления и т.д. Более того, было выявлено, что они спо-



Липримар®
аторвастатин

Моя жизнь в ваших руках

- **Снижает риск инфарктов, инсультов и обеспечивает достижение целевых значений липидного спектра у пациентов с ИБС^{1,2}**
- **Обладает оптимальным профилем безопасности во всем диапазоне доз³**

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Липримар® (аторвастатин)²

Аторвастатин – селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, синтетическое гиполипидемическое средство. **Показания к применению:** первичная гиперхолестеринемия (гетерозиготная семейная и несемейная гиперхолестеринемия (IIa тип по Фредериксону); комбинированная (смешанная) гиперлипидемия (IIa и IV типы по Фредериксону); дисбеталипопротеинемия (III тип по Фредериксону) (в качестве дополнения к диете); семейная эндогенная гипертриглицеридемия (IV тип по Фредериксону); резистентная к диете; homozygous семейная гиперхолестеринемия при недостаточной эффективности диеты и других нефармакологических методов лечения. Первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов без клинических признаков ИБС, но имеющих несколько факторов риска ее развития, – возраст старше 55 лет, никотиновая зависимость, артериальная гипертензия, сахарный диабет, низкие концентрации ХС ЛПВП в плазме крови, генетическая предрасположенность, в т.ч. на фоне дислипидемии; вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения суммарного показателя смертности, инфаркта миокарда, инсульта, повторной госпитализации по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; активное заболевание печени или повышение активности «печеночных» трансаминаз (АСТ и АЛТ) в плазме крови неясного генеза более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; возраст до 18 лет. С осторожностью применяют у пациентов, злоупотребляющих алкоголем; у пациентов, имеющих в анамнезе заболевания печени. При беременности и в период лактации Липримар® противопоказан. **Способ применения и дозы:** внутрь, в любое время суток независимо от приема пищи. Доза препарата варьируется от 10 до 80 мг 1 раз в сутки и титруется с учетом исходного содержания ХС ЛПНП, целей терапии и индивидуального эффекта от проводимой терапии. Максимальная суточная доза – 80 мг. Первичная гиперхолестеринемия

и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия: стартовая доза – 10 мг 1 раз в сутки; homozygous семейная гиперхолестеринемия: стартовая доза – 80 мг 1 раз в сутки. У пациентов с недостаточностью функции печени дозу необходимо снижать и постоянно контролировать АСТ и АЛТ; у пациентов с недостаточностью функции почек и у пожилых пациентов коррекции дозы не требуется. **Побочное действие:** Липримар® обычно хорошо переносится; побочные реакции, как правило, легкие и преходящие: бессонница, головная боль, астенический синдром, тошнота, боль в животе, диспепсия, запор, метеоризм; крапивница, кожный зуд; миалгия; миопатия: пациентов необходимо предупредить о том, что им следует немедленно обратиться к врачу при появлении необъяснимых болей или мышечной слабости, особенно если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой. **Форма выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг; По 14, 30 и 100 таблеток в картонной пачке. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. Для получения полной информации о назначении обращайтесь, пожалуйста, в Московское представительство корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» (США).

Липримар® – зарегистрированная торговая марка Pfizer Inc., Нью-Йорк, США.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

Литература:
1. Lipitor (original Atorvastatin), Summary of Product Characteristics last updates on the eMC: 03/01/2012, <http://www.medicines.org.uk/EMC/>; loaded – 23.05.2011. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Липримар®, Одобрено Росздравнадзором 02.06.2009, Пер. удостовер. П.№ 014014/01. 3. Newman C.B. et al. Comparative Safety of Atorvastatin 80 mg Versus 10 mg Derived from Analysis of 49 Completed Trials in 14 236 Patients. Am J Cardiol 2006; 97:61–67.

Представительство Корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» (США)
Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00, Факс: +7 (495) 287 53 00.



ЦР-12-06

способны влиять на патологические процессы в других органах и системах, кроме сердечно-сосудистой. При этом их гиполипидемические свойства не имели значения для проявления дополнительных плейотропных эффектов. Иначе говоря, А.Эндо, целенаправленно искавший жемчужину в виде ингибитора ГМК-КоА-редуктазы, неожиданно нашел попутно еще целую россыпь других «драгоценностей».

Расцвет плейотропии в кардиологии

Плейотропные эффекты лекарств встречались до середины второй половины XX в. крайне редко, и этот термин практически не был в ходу. Наиболее яркими и важными для медицины плейотропными эффектами являются, например, антиаритмический эффект противомаларийного средства хинидина, антиагрегационный эффект ацетилсалициловой кислоты – классического нестероидного противовоспалительного средства. Указанные эффекты заняли важную нишу в кардиологии. Но они уникальны, т.е. единичны. У статинов совершенно иная картина. Количество их плейотропных эффектов весьма велико и разнообразно. Это первая их особенность. После открытия многочисленных дополнительных эффектов у статинов исследователи стали целенаправленно обращать внимание на состояние функции эндотелия, проявления асептического системного воспаления, проявления перекисного окисления липидов и другие патофизиологические нарушения у больных при использовании других групп препаратов. Оказалось, что и некоторые другие средства, применяемые в кардиологии (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β -блокаторы, антагонисты рецепторов ангиотензина II – БРА II), проявляют плейотропные свойства наподобие статинов. Но их эффект скромнее и встречается не у всех представителей лекарственных групп. Таким образом, статины дали толчок новому направлению в кардиологической науке – изучению плейотропных свойств у разных лекарственных средств кардиологического профиля.

Чтобы познакомиться с этими драгоценными плейотропными свойствами, обратимся к таблице, в которой сгруппированы основные плейотропные эффекты статинов с указанием наиболее важных и хорошо изученных механизмов их реализации. Таблица была составлена 8 лет назад. Напомним, что в начале 80-х годов в арсенал статинов ворвался аторвастатин, как наиболее эффективный статин. (В России – Липримар[®]; компания Пфайзер). Естественно, он стал более важным объектом исследования, чем старые статины. Поэтому сосредоточимся на изучении результатов наиболее важных исследований с аторвастатином, имеющих социальное значение. Основное назначение статинов – антиатеросклеротическое действие после продолжительного лечения. В данном случае речь идет о первоначальном их предназначении – блокировании синтеза ХС на уровне ГМК-КоА-редуктазы, что приводит к развитию гипохолестеринемии и далее – к антиатеросклеротическому эффекту. При длительном (3–5 лет) лечении статинами приостанавливается прогрессирование атеросклероза коронарных, сонных, периферических артерий, и у небольшой части больных (до 20–30%) обнаруживаются признаки регресса бляшки, вызвавшей стеноз артерии. Это установлено по результатам повторных ангиографических исследований с применением контрастирования венечных артерий или изучения состояния перифериче-

ских артерий с помощью ультразвукового исследования с высокой разрешающей способностью [2]. Но фактически оказалось, что аторвастатин еще до наступления гиполипидемического и антиатеросклеротического эффектов обладает разнообразными терапевтическими свойствами, которые позволяют ему влиять на многие нарушенные функции сердечно-сосудистой системы уже через несколько недель. Такая короткая экспозиция терапевтического воздействия свойственна только плейотропным эффектам.

Гипотензивный эффект статинов и его значение

Этот распространенный побочный эффект статинов был обнаружен еще в 90-е годы XX в. Практически все статины наряду с гиполипидемическим действием производили умеренный, но достоверный гипотензивный эффект [3]. Это касалось как систолического (САД), так и (в меньшей степени) диастолического (ДАД) давления. Гипотензивный эффект наблюдался при нелеченой артериальной гипертензии (АГ), у больных, получавших гипотензивную терапию, а также у лиц с сочетанным сахарным диабетом (СД) типа 2 [4]. Аторвастатин снижает не только случайное АД, но и показатели при его суточном мониторинге. По сравнению с группой плацебо среднесуточное САД снижается на 5 мм рт. ст., ДАД – на 3,0 мм рт. ст. ($p < 0,001$, $p < 0,01$). АД равномерно снижалось в дневное и ночное время суток [5]. E.Leibovitz и соавт. (2003 г.) изучали влияние аторвастатина в течение 3 мес у больных, получавших амлодипин, и исследовали возможный дополнительный эффект аторвастатина на АД, артериальный комплаенс и сосудистое сопротивление [6]. Установлено, что артериальный комплаенс у крупных и малых артерий улучшался при монотерапии амлодипином на 26%, а при добавлении аторвастатина – на 38%. Сосудистое сопротивление понижалось на комбинированной терапии дополнительно на 10%. Авторы произвели расчет этих параметров у малых сосудов. Оказалось, что прибавка их комплаенса при лечении аторвастатином составила 40%, а сосудистое сопротивление убавилось еще на 5%. Таким образом, аторвастатин активно участвует в протекции не только крупных (что может быть следствием гиполипидемического действия), но и мелких артерий (т.е. только за счет плейотропного эффекта).

Учитывается, что гипотензивный эффект аторвастатина не зависит от гиполипидемического действия, а также от степени снижения маркеров воспаления и оксидативного стресса [7]. В этом же исследовании авторы наблюдали отчетливый гипотензивный эффект у некурящих лиц с нормолипидемией и хорошо контролируемой АГ. Этот факт подчеркивает самостоятельный характер достигаемого аторвастатином дополнительного гипотензивного действия.

Дополнительное гипотензивное действие аторвастатина, безусловно, является важной составляющей в конечных эффектах лечения многочисленной когорты больных, страдающих болезнями-близнецами – АГ и атеросклерозом артерий разных органов. Примерно 1/3 этой когорты относится к группе с трудно поддающейся терапии АГ, т.е. к лицам, резистентным к лечению [8]. Для лечения таких больных в последние годы широко применяется комбинированная терапия не только отдельными препаратами, но и комбинациями лекарственных форм двух и более лекарств.

В последние годы появились результаты нескольких клинических двойных слепых рандомизирован-

ных исследований с применением аторвастатина 10 мг и амлодипина 5 мг в 1 таблетке у больных АГ и гиперлипидемией. Как оказалось, результаты этих исследований положительные и, главное, однозначные. Установлено, что по сравнению с монотерапией каждым из препаратов комбинированное лечение более эффективно. Применение 1 таблетки с двумя компонентами 1 раз в день значительно повышает приверженность больных лечению.

В австралийском исследовании сравнивались отказы от применения лекарств через 1 и 12 мес у 4146 больных АГ с гиперлипидемией. Продолжительность непрерывного приема комбинированной таблетки, содержащей аторвастатин и амлодипин, у больных, ранее принимавших один или оба препарата, возросла с 8 до 37 мес и более. Это говорит о значительном повышении приверженности больных лечению при использовании одной комбинированной таблетки [9].

В аналогичном исследовании [10] кроме уже указанных клинических эффектов выявлено достоверное снижение ригидности малых артерий, уменьшение гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), снижение уровня мочевой кислоты по сравнению с монотерапией амлодипином или аторвастатином. В исследовании CRUCIAL [11] больные имели 3 или более факторов риска (без ишемической болезни сердца – ИБС) и высокий риск по Фремингемской шкале (20% в основной и 18% в группе обычного лечения). Комбинированные таблетки содержали 5/10 и 10/10 мг соответственно амлодипина и аторвастатина. Лечение длилось 52 нед. В конце наблюдения коронарный риск в основной группе снизился до 12,5%, а в группе контроля (обычное лечение) – до 16,3% (снижение абсолютного риска на 7,5% в основной и на 1,3% в группе обычного лечения; $p < 0,001$). Как видно, начальная доза аторвастатина (10 мг) в сочетании со средней или максимальной дозой амлодипина оказывает больший гипотензивный и общий кардиопротективный эффект, чем монотерапия каждым из двух препаратов [11].

АГ и мозговой инсульт: роль аторвастатина

Точные механизмы синергичных положительных эффектов аторвастатина более детально доказываются в экспериментальном исследовании по воспроизведению экспериментальной ишемии и некроза головного мозга [12]. Авторы вызывали транзиторную ишемию средней мозговой артерии у крыс линии Zucseg с метаболическими нарушениями. Предварительно в течение 28 дней разные группы крыс получали плацебо, амлодипин, аторвастатин или комбинацию обоих препаратов. Изучали объем инфарцированного мозга и проводили иммуногистохимические исследования мозга при его ишемии. Предварительное комбинированное лечение уменьшало объем инфаркта мозга в более значительной степени, чем это происходило при монотерапии. Число клеток мозга с признаками оксидативного стресса (8-hydro-2-deoxyguanosin – 8-OHdG, 4-hydroxy-2-nonenol – 4-HNE), общее число гликированных продуктов и маркеров воспаления снижалось в значительно более выраженной степени, чем при монотерапии каждым из использованных препаратов. Следовательно, авторы наблюдали нейропротективный эффект аторвастатина и амлодипина при подавлении механизмов воспаления и оксидативного стресса, а также отличный синергизм обоих препаратов. Впервые снижение числа инсультов при лечении статина-

ми было обнаружено по результатам знаменитого скандинавского исследования 4S [13]. В этом исследовании принимали участие 4444 больных с ИБС с гиперхолестеринемией свыше 5,6 ммоль/л. После рандомизации больные получали симвастатин или плацебо в течение 5,4 года. Было установлено, что относительный риск коронарной смертности сократился на 42%, а цереброваскулярных событий – на 30%. В последующем этот факт был подтвержден исследованием Heart Protection Study, в котором 20 536 больных с осложненной хронической ИБС (перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), наличие хронической сердечной недостаточности – СН, СД типа 2, пожилой возраст) получали либо симвастатин, либо плацебо в течение 6 лет. Наряду со снижением общей смертности на 12% и сердечно-сосудистых инцидентов на 24% в основной группе было обнаружено также достоверное снижение инсультов на 27% [14]. Однако наиболее впечатляющий плейотропный эффект по предотвращению числа инсультов был получен в исследовании с аторвастатином MIRACL [15], включавшем 3086 больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Это исследование сыграло выдающуюся роль в тактике применения статинов при ОКС. Аторвастатин в максимальной дозе назначался с первых дней болезни без всякой титрации дозы. Эта тактика серьезно подтвердила позицию авторов исследования о необходимости применения при острых сосудистых состояниях максимальной дозы аторвастатина в ранние сроки болезни. Такая тактика действительно за очень короткий срок (несколько недель) достоверно снизила осложнения ОКС и вдобавок на 50% уменьшила риск развития мозгового инсульта. Понятно, что такой грандиозный успех не мог развиваться за счет снижения уровня атерогенных липидов в столь короткий промежуток времени. Кроме того, исследование MIRACL определенно показало, что значительное снижение уровня ХС липопротеидов низкой плотности – ЛПНП – (до 1,9 ммоль/л) не предрасполагает к развитию геморрагического инсульта, как это предполагалось ранее. В этом исследовании случилось 12 фатальных и нефатальных инсультов среди получавших аторвастатин и 24 – в группе плацебо. Не оказалось ни одного случая геморрагического инсульта среди получавших аторвастатин. Все 3 случая пришлось на контрольную группу.

Положительные результаты были получены и в других исследованиях с аторвастатином. В исследовании TNT первичный фатальный инсульт у больных с ИБС, леченных высокой дозой аторвастатина (80 мг), случился на 25% реже, чем при низкой дозе препарата (10 мг в день), а у больных коронарной болезнью сердца (КБС) в сочетании с СД типа 2 – на 40% [16].

S.Greisenegger и соавт. (2004 г.) у 1691 больного, перенесшего мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), анализировали влияние лечения до мозгового события. Тяжесть болезни оценивалась через 1 нед после приступа по шкале RANKIN [17]. Установлено, что тяжелые инсульты (6–7 баллов по шкале RANKIN) у больных, получавших статины до происшествия, наблюдались достоверно реже, чем у не получавших их (6% vs 14%, $p < 0,004$; снижение относительного риска на 42,6%). При учете сопутствующих медицинских факторов была установлена связь инсульта с СД типа 2 и эффектами предварительного лечения статинами: при наличии СД типа 2 предшествующая терапия статинами оказывала более сильное протективное влияние в фор-

Рис. 1. Госпитальные осложнения и исходы при ОКС в зависимости от применения статинов (n=19 537) [21].

Осложнения в стационаре	Статины до и во время госпитализации	Статины только до госпитализации	p	Никогда не принимали статины, %	Статины только в стационаре, %	p
Новый ИМ	7,0	6,1	>0,2	9,3	11,5	<0,001
СН	12,3	13,3	>0,2	19,0	10,1	<0,001
Отек легких	4,9	8,0	<0,01	8,5	4,0	<0,001
Кардиогенный шок	1,6	8,7	<0,001	6,5	2,5	<0,001
Остановка сердца	1,9	8,2	<0,001	7,5	3,4	<0,001
Инсульт	0,7	1,4	>0,05	1,3	0,9	<0,05
Смерть	2,1	11,6	<0,001	9,9	2,1	<0,001
Смерть, инсульт, ИМ	9,2	17,3	<0,001	17,9	13,5	<0,001

Fonarow GC et al, 2005.

мировании эффекта лечения. У больных, получавших статины, тяжелая форма инсульта не встретилась, а у пациентов с аналогичными параметрами, не получавших препарат, тяжелый инсульт произошел в 16% случаев. Авторы считают, что требуются более солидные исследования для подтверждения этих фактов [17].

Весьма важными с точки зрения доказательности гипотензивных плеiotропных свойств аторвастатина считаются результаты исследования ASCOT-LLA [18]. В одном из фрагментов этого крупного исследования (n=10 305) больных АГ с нормальным уровнем общего ХС крови изучалась возможность положительного влияния аторвастатина в первичной профилактике инсульта у гипертоников. Больные должны были по протоколу принимать 10 мг в день аторвастатина в течение 5 лет. Но уже через 3,3 года Наблюдательный комитет решил досрочно прекратить исследование из-за обнаруженного достоверного снижения случаев инсульта на 20% ($p<0,04$) у получавших аторвастатин по сравнению с группой плацебо [18]. Исходя из этих данных, Американская ассоциация инсульта рекомендует для снижения риска мозгового инсульта или ТИА назначать статины больным, перенесшим острый мозговой инсульт или ТИА. При этом учитываются наличие атеросклероза и уровень ХС ЛПНП $\geq 2,6$ ммоль/л даже при отсутствии КБС. Совет экспертов Всероссийского научно-общества кардиологов, Национального общества атеросклероза и Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики рекомендует больным с ОКС начинать лечение аторвастатином в дозе 80 мг в день и продолжать его постоянно не менее 5 лет [19].

АГ и ГЛЖ: роль статинов

ГЛЖ сердца чаще всего связана с АГ и является одним из проявлений поражения органов-мишеней АГ. Установлено, что статины способствуют обратному развитию ГЛЖ. В экспериментах [20] с крысами изучены тонкие механизмы как развития ГЛЖ, так и ее регресса под влиянием статина. Неонатальные кардиомиоциты крыс инкубировались с симвастатином и без него. Статин ингибировал развитие ГЛЖ через сложный механизм блокирования образования белков, стимулируемых ангиотензином II, захватывающих люцилин и подавляющих активность промотора натрийуретического пептида. Этот процесс сопровождался снижением размера кардиомиоцита, активности Rho, клеточных мембран, подавлением образования супероксид анионов (O_2^-), внутриклеточного окисления. Авторы подчеркивают роль антиоксидантного механизма в подавлении гипертрофии кардио-

миоцитов. В условиях работы с культурой клеток сердца разумеется, что гипополидемическая активность никак не могла проявляться. Следовательно, предупреждение или обратное развитие ГЛЖ является абсолютно независимым от гипополидемического действия статинов, т.е. является плеiotропным [20]. В последующем все выводы авторов этой статьи были подтверждены многими другими исследованиями.

Аторвастатин и ОКС

Большое социальное значение исследований с аторвастатином заключается в том, что он явился первым препаратом, предоставившим кардиологам доказательства выдающейся роли статинов (и в первую очередь аторвастатина) в возможности успешного и быстрого лечения ОКС. Эти исследования совершенно изменили наши воззрения на ОКС и в особенности на его лечение.

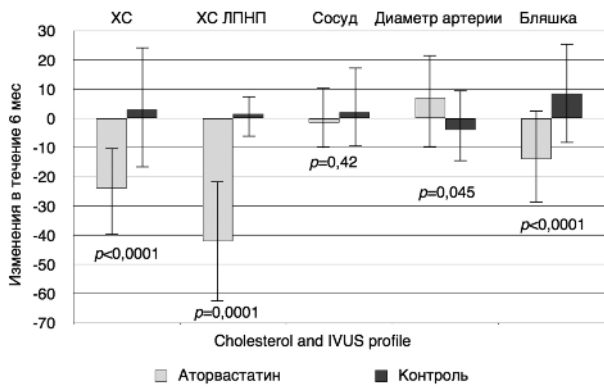
ОКС – заболевание, при котором в самой агравированной форме воплощаются серьезные и опасные проявления атеросклероза. В то же время ОКС дает представление о силе и выдающихся возможностях статинов в быстром купировании этого крайне опасного синдрома.

Обратимся к рис. 1, где представлены сведения из американского регистра ОКС.

Все группы больных стандартизованы по возрасту, полу, клиническому состоянию, лечению, факторам риска и сопутствующим заболеваниям. Различия касаются одного факта – получал ли больной до ОКС какой-нибудь статин, получал ли он статин в стационаре или вообще не получал ни до больницы, ни в самой больнице. Обратим внимание на самую важную конечную точку – смерть больного за 30 дней. Выясняется, что больной, которому давали в стационаре статин, имеет низкий шанс погибнуть (2,1%). Если такой же человек в стационаре не получает статин, его шанс на летальный исход увеличивается почти в 5 раз. Точно такие же цифры летальных исходов – в зависимости от того, продолжает ли больной получать статин в стационаре, если он принимал его ранее, или нет. Если в стационаре больному отменили препарат, риск смерти увеличивается в 5 раз (с 2,1 до 11,6%). Примерно такие же данные по многим другим показателям, приведенным в таблице. Этот пример – весомое доказательство способности плеiotропных эффектов буквально за считанные недели снижать смертность и другие серьезные сердечно-сосудистые осложнения.

Какие механизмы под влиянием статинов вовлечены в действие для стабилизации нестабильной бляшки, что приводит к уже известным нам положительным эффектам при ОКС?

Рис. 2. Динамика липидов крови, объема атероматозной бляшки и диаметра венечной артерии сердца у больных контрольной группы и больных, получавших аторвастатин в течение 6 мес.



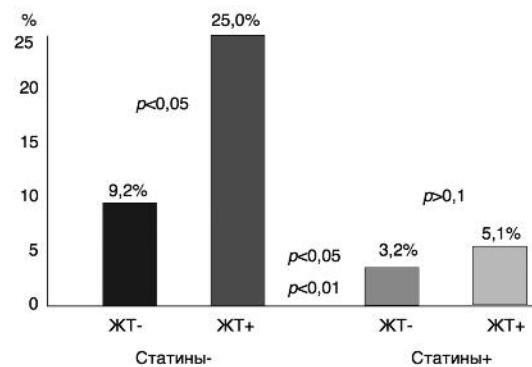
1. Восстановление положительных функций эндотелия: барьерной функции, сосудорасширительного, антиагрегационного потенциала, подавление выработки эндотелием эндотелина и прокоагулирующих факторов и др.
2. Противовоспалительное действие.
3. Подавление синтеза металлопротеиназ, препятствующих разрушению покрывки атероматозной бляшки.
4. Антиаритмическое действие.
5. Кардиопротективное действие при ишемии и реперфузии.

При ОКС есть место и для липидтранспортной системы крови под влиянием статинов. Этот липидный эффект, оказывается, не связан с блокадой синтеза ХС ЛПНП. Он обусловлен тем, что статины активируют пролифератор пероксисом ядра клеток. Вследствие этого стимулируется синтез аполипопротеина А-1 и ХС липопротеидов высокой плотности, отвечающих за обратный транспорт ХС из бляшки в печень для его катаболизма. В данном случае статины выступают в качестве агонистов (лиганда) к рецепторам, активируемым пролифераторами пероксисом ядра клетки [22]. Быстрое наступление клинических эффектов аторвастатина при ОКС, в основе которого лежит стабилизация атероматозной бляшки и уменьшение ее объема, подтверждено результатами уникального исследования, выполненного японскими авторами [23]. За несколько недель и месяцев объем бляшки заметно уменьшается. Такой же результат при стабильной плотной бляшке требует не менее 2 лет, если вообще возможен.

В рандомизированном исследовании авторы в течение 6 мес давали аторвастатин (20 мг в день) или плацебо одинаковым группам больных с ОКС. До начала наблюдения и через 6 мес после него производилось повторное внутрисосудистое ультразвуковое исследование коронарных артерий. Было обнаружено (рис. 2), что за этот период у больных, получавших аторвастатин, произошел частичный, но достоверный регресс атероматоза венечной артерии и увеличение ее диаметра (2 правых фрагмента рисунка). Содержание общего ХС и ХС ЛПНП убавилось на 24 и 42% соответственно (2 левых фрагмента рисунка) [23].

Быстрая динамика со стороны атероматозной бляшки (бляшек), вызвавшей картину ОКС, в какой-то степени может быть проиллюстрирована и косвенными клиническими данными по результатам исследований, в которых при ОКС применялись статины. Это уже упоминавшееся исследование MIRACL, где с успе-

Рис. 3. Роль статинов в сохранении жизни больных с ОКС, осложненным ЖТ (по данным германского регистра ОКС [26]).



Lorenz H et al. Eur Heart J, 2005.

хом при ОКС впервые применялся аторвастатин в дозе 80 мг в день [15]. Применение симвастатина в дозе 40 мг в день в проспективном рандомизированном исследовании у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) дало подобный результат [24].

Нарушения ритма сердца: роль аторвастатина

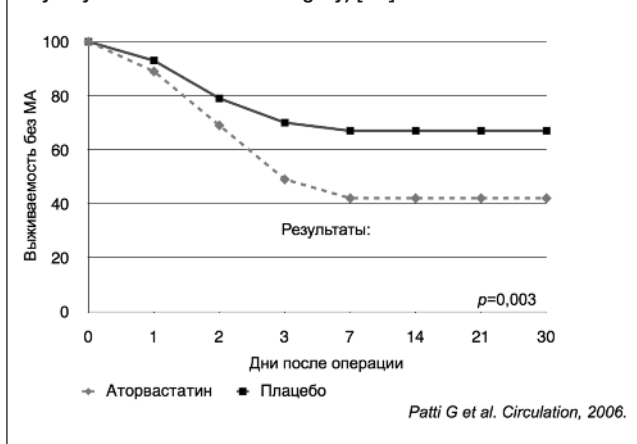
Впервые антиаритмическое свойство статинов было показано в исследовании J.De Sutter и соавт. [25]. Авторы сообщили о 78 больных с ИБС, которым было необходимо имплантировать кардиовертер/дефибриллятор (КВД) в связи с частыми приступами желудочковой тахикардии (ЖТ) и фибрилляции сердца (ФС). 27 больных из этого числа за 2 нед до операции стали принимать гиполипидемические средства, в основном статины, и продолжали их прием в течение периода наблюдения. 2-я группа больных после имплантации КВД статины не принимала. Больные наблюдались в среднем 490 дней. В исходном состоянии их клинические параметры были сопоставимы за исключением получения или неполучения гиполипидемических средств. Конечными точками наблюдения являлись срабатывание кардиодефибриллятора, сердечная смерть и госпитализация по поводу сердечно-сосудистых расстройств.

У больных, получавших статины, число срабатываний КВД, а также частота кардиальной смерти были значительно меньше, чем у подобных больных, не получавших статины. У пациентов основной группы число срабатываний прибора в связи с ЖТ и ФС было меньше (22% vs 45%; $p = 0,004$), как и число комбинированной конечной точки (смерть и/или госпитализация: 15% vs 45%; $p = 0,015$).

Первое сообщение подобного рода вызвало живой интерес к проблеме и стимулировало выполнение целого ряда более серьезных и углубленных исследований в соответствии с современными требованиями доказательной медицины. Забегая вперед скажем, что статины действительно снижают частоту внезапной смерти у больных с имплантированным КВД, т.е. у лиц с самым высоким риском – риском внезапной сердечной смерти.

Жизнесохраняющий антиаритмический эффект статинов особенно отчетливо проявляется при ОИМ. По данным германского регистра (рис. 3) ОКС с подъемом S-T установлено, что при назначении больным статинов в стационаре и продолжении лечения на 1-м году наблюдения резко снижается смертность у больных с ОИМ, осложненным ЖТ.

Рис. 4. Аторвастатин против аритмий при операциях на сердце. Armida-3 (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) [27].



Смертность за 1-й год в общей группе больных с ОИМ при отсутствии лечения статинами равнялась 13,2%, а в группе больных с ОИМ и ЖТ – 25%. У пациентов с ОИМ, получавших при ЖТ дополнительно статины, смертность оказалась потрясающе низкой, такой же, как в общей группе больных, – 3,2, а при сочетании с ЖТ – 5,2% [26]. При отсутствии лечения статинами смертность увеличивалась в 5 раз (до 23%).

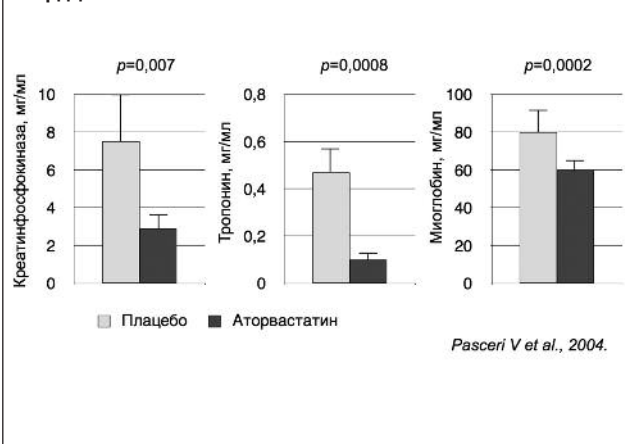
Исследование антиаритмических свойств аторвастатина

Следует отметить серию исследований с применением аторвастатина, объединенных общим названием ARMIDA. В исследовании ARMIDA-3 ставилась цель изучить способность аторвастатина предотвращать развитие мерцательной аритмии (МА) при операциях на сердце и легких в условиях искусственного кровообращения. Дело в том, что операции аортокоронарного шунтирования и на клапанах сердца осложняются МА в 50–70% случаев. Наличие МА усложняет послеоперационное ведение больных, продлевает время пребывания в стационаре, увеличивает затраты на стационарном и постстационарном этапах лечения.

В рандомизированное плацебо-контролируемое исследование были включены 200 больных, подлежащих операциям на сердечно-легочной системе с применением искусственного кровообращения. Со 2-го дня после операции больные получали до 30 дней аторвастатин или плацебо, а далее – аторвастатин в соответствии с открытой частью протокола. Ни один больной ранее не переносил МА. Конечными точками исследования были эпизоды фибрилляции предсердий длительностью более 5 мин, зарегистрированные по монитору или с помощью обычной электрокардиографии. Как вторичная конечная точка учитывалась продолжительность пребывания больного в стационаре. На рис. 4 представлены кривые развития приступов МА в 2 группах больных в течение 1-го послеоперационного месяца. В основной группе МА случалась у 35% больных, в контрольной – у 57% (снижение риска на 61%; $p=0,003$). После купирования приступа МА в течение 30 дней она не возобновлялась ни у одного больного. Продолжительность пребывания в стационаре (вторичная конечная точка) оказалась на 0,6 дня короче, чем у больных контрольной группы ($p=0,001$) [27].

Авторы высоко оценивают результаты исследования, уделяя особое внимание снижению койко-дня

Рис. 5. Аторвастатин уменьшает периоперационное повреждение миокарда у больных, перенесших операции на сердце.



как важному фактору, уменьшающему экономическое бремя послеоперационного лечения.

Этот успех особенно важен, если учесть, что в рамках исследования ARMIDA многие лекарственные средства, применявшиеся для предотвращения фибрилляции предсердий у больных, подвергавшихся операциям на сердце и легких, оказались неэффективными (например, антагонисты кальция, антиаритмические средства I класса, магния, дигоксин, глюкозно-инсулино-калиевая смесь) [27].

Антиаритмический эффект аторвастатина при аутоиммунном экспериментальном миокардите реализуется через улучшение реполяризации кардиомиоцитов желудочка. На модели аутоиммунного миокардита у мышей, леченных аторвастатином, обнаружена обратная связь между степенью подавления маркеров воспаления с помощью аторвастатина и ускорением потенциала действия кардиомиоцитов желудочков. Аторвастатин снижал воспалительные инфильтрации в миокарде мышей через подавление активности воспалительных цитокинов. Последнее способствует улучшению процесса реполяризации в миокарде [28]. При экспериментальном асептическом перикардите у собак под влиянием аторвастатина продолжительность индуцированной МА сокращалась, что коррелировало со снижением уровня С-реактивного белка [29].

Каковы механизмы антиаритмического действия аторвастатина?

Представляет особый интерес и остается недостаточно раскрытым вопрос о механизмах развития фибрилляции предсердий при кардиопульмональных операциях с искусственным кровообращением. В исследованиях, проведенных в рамках ARMIDA, было установлено, что МА может развиваться вследствие усиленной секреции цитокинов, адгезии лейкоцитов к эндотелию, возрастания продукции циркулирующих молекул адгезии. Велика при этом роль выраженности воспаления: чем она значительнее, тем чаще операция осложняется МА [27].

Эффективность статинов, в частности аторвастатина, в предупреждении послеоперационной МА легко объясняется способностью подавлять воспаление и сопутствующий ему избыточный синтез эндотелием цитокинов и молекул адгезии.

В антиаритмическом действии аторвастатина при крупных операциях отводится роль и тому, что препарат способствует большому сохранению миокарда от травматического повреждения при операции. Это

было установлено в рандомизированном исследовании с плацебо-контролем, когда серийно изучалась активность разных маркеров повреждения миокарда (тропонин, креатинфосфокиназа-МВ – КФК), а также концентрация миоглобина. При предоперационном назначении аторвастатина у больных основной группы максимальная концентрация указанных ферментов крови и миоглобина была достоверно ниже [30]. На рис. 5 представлены пиковые значения КФК, тропонина, миоглобина у больных группы аторвастатина и плацебо. Видно, что активность КФК и тропонина, а также концентрация миоглобина у больных основной группы были значительно ниже. Меньшее повреждение миокарда при операции на сердце, безусловно, может снизить вероятность развития различных нарушений ритма.

Известно, что при нестабильной атероме приобретает особую значимость активация окислительного стресса вследствие избыточной концентрации в крови свободных кислородных радикалов. Их воздействию подвергаются не только ЛПНП, но и оболочка клеток миокарда. Под влиянием свободных радикалов происходит повреждение саркоплазмы и избыточное накопление ионов кальция внутри клеток. Таким образом, могут создаваться условия для возникновения ЖТ и ФС. Флувастатин предупреждал экспериментальный атеросклероз за счет предотвращения окислительного стресса [31]. Кроме того, статины благоприятно влияют на автономный контроль за сердечно-сосудистой системой [32].

Возникает вопрос, влияет ли терапия статинами так же на больных с хронической ИБС с нарушениями ритма сердца? На этот вопрос получен ответ в исследовании, выполненном в Массачусетсе в Лауновском кардиоваскулярном центре [33]. 549 больных в возрасте 40–87 лет наблюдались в течение 5 лет. За это время МА развилась у 52 больных (12%). Статины в наблюдаемой когорте получали 59% больных. Среди получавших статины риск возникновения МА оказался достоверно ниже (–52%), чем у не получавших. Эта закономерность сохранялась при стандартизации больных по возрасту, наличию АГ, дисфункции ЛЖ сердца, наличию острой или хронической СН, вне зависимости от исходного уровня гиперхолестеринемии и его изменения в ходе наблюдения.

Можно выделить не прямые и прямые механизмы антиаритмических эффектов у статинов. К первым относятся собственно антиатеросклеротические эффекты, приводящие к торможению прогрессирования и частичному регрессу атероматоза венечных и других артерий. Для проявления этих свойств большой со стабильной формой ИБС должен принимать гиполипидемическое средство не менее 3–5 лет (исследования MAAS, MARS, CCAIT и др; цит. по Аронов Д.М., 2000).

Литература

1. Аронов Д.М. Каскад терапевтических эффектов статинов. *Кардиология*. 2004; с. 85–94.
2. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. М.: Триада-Х, 2000.
3. Abetel G, Poget PN, Bonnabry JP. Hypotensive effect of an inhibitor of cholesterol synthesis (fluvastatin). *A pilot study* *Schweiz Med Wochenschr* 1998; 128 (7): 272–7.
4. Borghi C, Dormi A, Veronesi M et al. Use of lipid-lowering drugs and blood pressure control in patients with arterial hypertension. *J Clin Hypertens* 2002; 4 (4): 277–85.
5. Kanaki AL, Sarafidis PA, Georgianos PI et al. Low-dose atorvastatin reduces ambulatory blood pressure in patients with mild hyperten-

6. Leibovitz E, Beniasbvilili M, Zimlichaman R et al. Treatment with amlodipine and atorvastatin have additive effect in improvement of arterial compliance in hypertensive hyperlipidemic patients. *Am J Hypertens* 2003; 16 (9 Pt. 1): 715–8.
7. Kuklinska AM, Mroczko B, Musial WJ et al. Influence of atorvastatin on blood pressure control in treated hypertensive, normolipemic patients – An open, pilot study. *Blood Press* 2010; 19 (4): 260–6.
8. Чазова ИЕ, Ратова ЛГ. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. *Медиа Медика*, 2007.
9. Simons LA, Ortiz M, Calcino G. Persistence with a single pill versus two pills of amlodipine and atorvastatin: the Australian experience. *Med Aust* 2011; 1, 195 (3): 134–7.
10. Derosa G, Maffioli P. Effects of amlodipine plus atorvastatin association in hypertensive hypercholesterolemic patients 2010; 8 (6): 835–43.
11. Zamorano J, Erdine S, Pavia A et al. Proactive multiple cardiovascular risk factor management compared with usual care in patients with hypertension and additional risk factors: the CRUCIAL trial 2011; 27 (4): 821–33.
12. Kawai H, Deguchi S, Yamashita T et al. Synergistic benefit of combined amlodipine plus atorvastatin on neuronal damage after stroke in Zucker metabolic rat 2011; 1368: 317–23.
13. 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.
14. Heart Protection Study Collaborative Group MRS/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 23–4.
15. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD et al. Effects of Atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: a randomised controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711–8.
16. La Rosa JC, Grundy, Waters DD et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425–35.
17. Greisenegger S, Mullner M, Tentschert S et al. Effect of pretreatment with statins on the severity of acute ischemic cerebrovascular events. *J Neurol Sci* 2004; p. 5–10
18. Sever PS, Dablol B, Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Drugs* 2004; 64 (Suppl. 2): 43–60.
19. Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК), Национальное общество по изучению атеросклероза (НОА), Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РОСОКР). Заключение экспертов по оптимизации терапии статинами в клинической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2011; 7 (1): 107–9.
20. Takemoto M, Node K, Nakagami H et al. Statins as antioxidant therapy for preventing cardiac myocyte hypertrophy. *J Clin Invest* 2001; 108 (10): 1429–37.
21. Fonarow GC, Right RS, Spencer FA et al. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol* 2005; 96: 611–6.
22. Fruchart JC, Duriez P. HMG CoA reductase inhibitors and PPAR-alpha activators: are their effects on high-density lipoprotein cholesterol and their pleiotropic effects clinically relevant in prevention trials? *Curr Atheroscler Rep* 2002; (6): 403–4.
23. Okazaki S, Yokoyama T et al. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event the ESTABLISH Study *Circulation* 2004; 110 (9): 1061–8.

24. Horne BD, Mublestein JB, Carlquist JF et al. Statin therapy, lipid levels, C-reactive protein and the survival of patients with angiographically severe coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36 (6): 1774–80.
25. De Sutter J, Kazmierczak J, Fonteyne W et al. Factors determining long term outcomes and survival in patients with coronary artery disease and ventricular tachyarrhythmias: a single center experience. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23 (11 Pt. 2): 1947–52.
26. Lorenz H, Junger C, Seidl K et al. Do statin influence the prognostic impact of non-sustained ventricular tachycardia after ST-elevation myocardial infarction? *Eur Heart J* 2005; 26: 1078–85.
27. Patti G, Chello M, Candura D et al. Randomised Trial of Atorvastatin for Reduction of Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Circulation* 2006; 114: 1455–6128.
28. Tang Q, Huang J, Qian H et al. Antiarrhythmic effect of atorvastatin on autoimmune myocarditis is mediated by improving myocardial repolarization. *Life Sci* 2007; 80 (7): 601–8.
29. Kumagai K, Nakashima H, Saku K. The HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin prevents atrial fibrillation by inhibition in a canine sterile pericarditis model. *Cardiovasc Research* 2004, 62: 105–11.
30. Pasceri V, Patti G, Nusca A et al. Randomised Trial of Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Coronary Intervention. *Circulation* 2004; 110: 674–8.
31. Rikitake Y, Kawashima S et al. Anti-oxidative properties of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, contribute to prevention of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* 2001; 154 (1): 87–96.
32. Peblivanidis AN, Athyros VG, Demetriadis DS et al. Heart rate variability after long-term treatment with atorvastatin in hypercholesterolaemic patients with or without coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2001; 157 (2): 463–9.
33. Young-Xu Y, Jabbour S et al. Usefulness of statin drugs in protecting against atrial fibrillation in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003; 15, 92, 12: 1379–83.

Роль статинов в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы)

Р.А.Еганян

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

Резюме. С появлением все новых классов гипополипидемических средств и усовершенствованием методик, оценивающих их эффективность, стал повышаться интерес к их назначению в процессе первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Особый интерес в этом плане стали представлять статины. Трудности могут возникнуть в связи с идентификацией «истинной» первичной профилактики. Огромное значение должно иметь определение суммарного сердечно-сосудистого риска у практически здоровых лиц. Именно эти критерии должны служить основанием для применения статинов в первичной профилактике.

Ключевые слова: статины, атеросклероз, первичная профилактика.

Role of statins in the primary prevention of cardiovascular diseases (a review of literature)

R.A.Eganyan

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

Summary. With the advent of newer classes of hypolipidemic agents and with the improvement of their efficacy-evaluating procedures, interest has been aroused in their use for the primary prevention of cardiovascular diseases. In this respect statins have been of special interest. Problems may arise when true primary prevention is identified. The determination of a total cardiovascular risk in apparently healthy individuals must be of prime importance. It is precisely these criteria that should serve as the basis for the use of statins in primary prevention.

Key words: statins, atherosclerosis, primary prevention.

Сведения об авторах

Еганян Рузанна Азатовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд. первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава РФ

В настоящее время необходимость снижения уровня холестерина (ХС) с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений (ССО) сомнения не вызывает. Неоднозначное отношение врачей к медикаментозному вмешательству при дислипидемиях (ДЛП) в прошлом веке было обусловлено публикацией отрицательных результатов ряда исследований, свидетельствующих, в частности, об увеличении некардиальной смертности при применении клофибрата (WHO Clofibrate Trial) [1], отсутствии достоверного сниже-

ния коронарных событий при применении холестирамина (Lipid research Clinics Primary Prevention Trial of Cholestiramine) [2].

Однако с появлением все новых классов препаратов и усовершенствованием методик, наглядно оценивающих эффективность применения гипополипидемических средств, интерес к назначению этих препаратов стал повышаться [3–6]. В начале 1990-х годов был создан новый класс гипохолестеринемических препаратов – статины. Их патогенетическая роль оказалась значительной и определялась тем, что они

вливают на основную мишень высокого риска развития атеросклероза.

В настоящее время определены три принципиальные детерминанты высокого риска развития атеросклероза: высокие уровни ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), а также аполипопротеина В (апо-В), преобладание в спектре ЛПНП мелких плотных частиц и низкие значения ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и апо-А1. Анализ клинических исследований относительно роли ХС ЛПВП и триглицеридов (ТГ) в первичной профилактике ССЗ приводит пока к противоречивым выводам, что тормозит достижение консенсуса по этим показателям [6].

Так, результаты недавно проведенного систематического обзора и метаанализа свидетельствуют о том, что терапия, направленная на повышение ХС ЛПВП, не приводит к достоверному снижению заболеваемости и смертности от ишемической болезни сердца (ИБС). В анализ были включены 108 рандомизированных исследований с участием 299 310 человек. Было показано, что в целом повышение ХС ЛПВП сопровождается снижением частоты ССЗ и смертности, однако этот эффект был обусловлен в основном сопутствующими изменениями уровней ХС ЛПНП. При снижении ХС ЛПНП на каждые 0,26 ммоль/л смертность от ИБС снижалась на 7,2%, риск событий ИБС – на 7,1% и риск смерти от всех причин – на 4,4%. А увеличение ХС ЛПВП не всегда сопровождалось положительными эффектами в отношении смертности от ССЗ [7].

В исследовании MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis) при обследовании 6814 здоровых мужчин и женщин 45–84 лет разной этнической принадлежности, в котором атеросклероз диагностировали с помощью ультразвукового исследования сонной артерии (СА) и оценки плечелодыжечного индекса, было продемонстрировано, что для умеренного и выраженного атеросклероза по сравнению с минимальными атеросклеротическими изменениями отношения шансов были положительными и достоверными для ХС ЛПНП, но не для ХС ЛПВП или ТГ [8]. В отношении ТГ также высказываются противоречивые мнения. Была выявлена достоверная ассоциация только между незначительными уровнями ТГ и риском сердечно-сосудистых событий у 26 509 участниц WHI (Woman Health Initiative, 2007) [9].

В Японии в 2009 г. проведено исследование 2634 человек в возрасте 40 лет и старше, наблюдавшихся в течение 14 лет; была предложена новая модель прогнозирования риска ССЗ. Фиксировалась частота таких событий, как ИБС, инсульт, инфаркт миокарда (ИМ), коронарная реваскуляризация и внезапная смерть. Новая модель, включающая возраст, пол, систолическое артериальное давление, курение, сахарный диабет (СД) типа 2, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, но не ТГ, оказалась с прогностической точки зрения весьма точной [10].

Значимость снижения ХС ЛПНП по принципу «чем ниже, тем лучше» была также неоднократно подтверждена в серии ангиографических или «регрессионных» исследований на протяжении середины 1980-х – конца 1990-х годов [11, 12].

К началу XXI в. постепенно прошла эйфория от мысли, что с помощью препаратов можно решить все связанные с атеросклерозом проблемы. В то же время выяснилось, что дело не только в снижении уровня ХС с помощью статинов, но и в их способности подавлять активность воспалительного процесса

в сосудистой стенке, снижать уровень перекисного окисления липидов, блокировать пролиферацию гладкомышечных клеток.

Однако нужно учесть, что в реальной клинической практике на эффективность липидснижающей терапии и ее оценку влияют многие факторы, так или иначе затрудняющие достижение современных терапевтических целей. Во-первых, имеет значение разнородность исследуемых групп по типу ДЛП, характеру лечения и др. В исследовании MESA (2006 г.) с участием 6814 человек без клинически выраженных ССЗ контроль липидного профиля по критериям National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel (NCEP APT III) достигался как у 75,2% леченых лиц с ДЛП, так и у 40,65% с нелеченой ДЛП [13].

Во-вторых, препятствиями для более активной профилактики ИБС служили такие факторы, как недостаточная информированность и приверженность врачей клиническим рекомендациям, неудовлетворительная приверженность пациентов назначенной терапии, а также переносимость препаратов [14]. Таким образом, одним из основных путей достижения целевых уровней ХС ЛПНП в популяции является повышение информированности врачей и приверженности пациентов.

В-третьих, для увеличения гиполипидемического эффекта в отношении ХС ЛПНП рекомендуется использование высоких доз статинов. Однако и здесь существуют определенные ограничения, связанные как с возможными побочными эффектами статинов [15], так и с малой дополнительной эффективностью повышения доз.

Хорошо известна закономерность, заключающаяся в том, что удвоение дозы статина может обеспечить в среднем не более 6% эффекта [16]. В исследовании COMETS (Comparative study with rosuvastatin in subjects with METabolic Syndrome, 2005) удвоение дозы аторвастатина с 10 до 20 мг/сут через 6 нед лечения 402 мужчин и женщин без СД и клинически значимого проявления атеросклероза с метаболическим синдромом с исходным содержанием ХС ЛПНП $\geq 3,36$ ммоль/л приводило к дополнительному снижению показателя только на 5,9% [17].

Тем не менее появляются все новые препараты с более совершенным и более безопасным механизмом действия. Сведения о них, а также данные о долговременной хорошей переносимости и безопасности лечения статинами послужили еще одним научным аргументом для проведения многоцентровых клинических исследований с «твердыми» конечными точками (сердечно-сосудистая и общая смертность).

Исследование эффективности статинов в первичной профилактике ССЗ

Значение статинов в первичной профилактике ССЗ особенно возросло после того, как в течение нескольких лет при первичной профилактике ИБС было получено достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности на 28 и 34% (ловастатином в исследовании AFCAPS/TexCAPS и правастатином – в исследовании WOSCOPS соответственно) [18–21].

JUPITER – первое крупное исследование по первичной профилактике атеросклероза и его осложнений, показавшее ранний (менее 2 лет) достоверный эффект применения розувастатина в дозе 20 мг/сут у 8900 лиц с низким риском развития атеросклероза, имевших нормальный уровень ХС и повышенный уровень С-реактивного белка. В исследовании принимали участие здоровые лица, мужчины в возрасте

50 лет и старше, женщины 60 лет и старше без ИБС и СД с уровнем ХС ЛПНП < 3,37 ммоль/л и уровнем С-реактивного белка более 2 мг/л, группа сравнения получала плацебо.

На фоне приема розувастатина произошло достоверное изменение липидных и противовоспалительных факторов: снижение уровня ХС ЛПНП на 5% (против 2,8% в группе плацебо), ТГ – на 17%, С-реактивного белка – на 37% и повышение ХС ЛПВП – на 4%. Эта динамика отразилась на благоприятном клиническом эффекте: снижение фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий составило 44% ($p < 0,0001$), общей смертности – 20% ($p = 0,02$). Переносимость лечения была хорошей. Именно эти исследования открывали перспективы для первичной профилактики ИБС и атеросклероза статинами [22, 23]. Дополнительные результаты исследования показали, что у пациентов с низким уровнем ХС ЛПНП (в среднем 1,42 ммоль/л), получавших статины, уровень ХС ЛПВП не влиял на кардиоваскулярный риск. Более того, у пациентов, получавших плацебо и имевших средний уровень ХС ЛПНП (2,8 ммоль/л исходно и на терапии), уровень ХС ЛПВП обратно коррелировал с кардиоваскулярным риском.

WOSCOP (West of Scotland Coronary Prevention Study). Западно-шотландское исследование было первым рандомизированным, плацебо-контролируемым исследованием по первичной профилактике ИБС у мужчин среднего возраста с высоким риском коронарного атеросклероза и гиперхолестеринемией – ГХС (ХС ЛПНП ≥ 5 ммоль/л). Правастатин в дозе 40 мг в день сравнивали с плацебо. Исследование длилось 5 лет и включало 6595 человек. В процессе исследования в группе, принимавшей правастатин, уровень ХС ЛПНП был снижен на 26%, на 31% снизилась частота смертельных исходов и нефатальных ИМ, на 37% – необходимость в аортокоронарном шунтировании [21].

AF/Tex CAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study). Исследование по первичной профилактике ИБС, проведенное в США с использованием ловастатина в дозе 20–40 мг. В исследовании приняли участие 6605 человек, в том числе значительную часть участников составили женщины преимущественно пожилого возраста. В данном исследовании в отличие от западно-шотландского исследования уровень исходного среднего ХС ЛПНП не был высоким (3,8 ммоль/л). Исследование было прервано досрочно в связи с очевидностью полученных позитивных результатов со значимым снижением случаев острого ИМ и смерти от ИБС (на 25%) в основной группе по сравнению с плацебо [20].

ASCOT-LIA (The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trials-Lipid Lowering Arm). Англо-скандинавское исследование по первичной профилактике ИБС у пациентов с артериальной гипертензией и нормальным или незначительно повышенным уровнем ХС (ХС $\leq 6,5$ ммоль/л). Аторвастатин в дозе 10 мг в день сравнивали с плацебо. В исследовании приняли участие 10 305 человек. Исследование было завершено ранее запланированного срока через 3,3 года в связи со значимым снижением случаев развития ИМ и смертности от ИБС (36%), снижением риска инсультов (27%) в группе аторвастатина [24, 25].

Доказано, что имеет значение не только доза, но и тип препарата. Убедительные данные клинической эффективности снижения липидов были получены и по результатам Исследования защиты сердца (Heart Protection Study – **HPS**) при применении симвастати-

на в дозе 40 мг/сут в течение 5 лет у 10 тыс. пациентов [26]. В HPS было отмечено достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности (на 24%), общей смертности (на 13%), количества инсультов (на 25%) у лиц с высоким риском ИБС независимо от возраста, пола, предыдущего медицинского анамнеза, исходного уровня холестерина. Достоверность результатов HPS была очень высока – по основным выводам критерий $p < 0,0001$. Важно подчеркнуть, что в HPS не было отмечено повышения риска смертей от несердечных причин, включая злокачественные новообразования. Переносимость лечения была хорошей. Повышение активности трансаминаз печени (аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы) более 4 верхних пределов нормы наблюдалось лишь у 0,42% больных, принимавших *симвастатин* и у 0,32% пациентов из группы плацебо (различия недостоверны). Еще реже регистрировалось повышение активности креатинфосфокиназы более 10 верхних пределов нормы (0,11% – симвастатин и 0,06% – плацебо).

В группе больных, принимавших в том же исследовании антиоксидантный коктейль (витамины E, C, β -каротин), достоверных изменений сердечно-сосудистой и общей смертности получено не было. Авторами HPS был сделан вывод, что лечение витаминами-антиоксидантами хотя и не приносит никакой пользы больным с ИБС, но и не наносит вреда. По результатам исследования HPS, лечение симвастатином 40 мг/сут приносит пользу независимо от пола, возраста и исходного уровня ХС.

Результаты исследования **PROSPER** ($n = 5804$, *правастатин* 40 мг/сут, наблюдение – 3,2 года) в популяции больных пожилого и старческого возраста (средний возраст 75 лет) были более скромные. Снижение комбинированной конечной точки (количество случаев внезапной смерти и/или ИМ, и/или инсульта) составило всего 15% ($p = 0,014$), фатальных и нефатальных ИМ – 19% ($p < 0,050$) и коронарной смертности – 24% ($p = 0,043$) [27].

В исследовании **STELLAR** (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin; Rosuvastatin vs Atorvastatin, Pravastatin, Simvastatin Across Dose Ranges) при сравнении эффективности различных доз розувастатина, аторвастатина, правастатина и правастатина по снижению уровня ХС ЛПНП у 2431 взрослого с ГХС (ХС ЛПНП в среднем 4,9 ммоль/л) в течение 6 нед терапии было показано, что максимальное снижение ХС ЛПНП достигается при приеме разных доз розувастатина [28]. Розувастатин в суточной дозе 10–40 мг в течение 52 нед обеспечил достижение целевых уровней ХС ЛПНП (по критериям Национальной образовательной программы по ХС США – NCEP ATP III) у 96,2% пациентов, в то время как аторвастатин в дозе 10–80 мг/сут оказался столь же эффективным у 87,1% больных. Различия на низких дозах препаратов были еще более выражены: в 82,1% случаев достигнуты целевые значения при использовании 10 мг розувастатина по сравнению с 58,6% на фоне лечения 10 мг аторвастатина [29, 30].

Установлено также, что под влиянием *розувастатина* активизируется синтез основного белка ЛПВП – апо-A1. Он повышается на разных дозах от 5 до 15%. Это соответствует повышению ХС ЛПВП на 6,5–10% при приеме 10 мг розувастатина у пациентов старше 65 лет, женщин, гипертоников, диабетиков, лиц, страдающих ожирением и метаболическим синдромом [31]. Розувастатин имел также дозозависимый положительный эффект на уровень ТГ. Этот

эффект оказался особенно заметен у пациентов с гипертриглицеридемией. У них можно достичь снижения ТГ в 40% случаев [32].

Анализ ряда опубликованных исследований показал, что для достижения целевых уровней ХС ЛПНП можно использовать не только увеличение дозы статина или переход на более эффективный препарат в плане снижения ХС ЛПНП, ТГ и повышения ХС ЛПВП, но и добавление к статину дополнительного липид-корректирующего агента или назначение фиксированной комбинированной холестеринснижающей терапии. Так, назначение *ezetимиба* в дозе 10 мг/сут к ранее применяемой терапии статинами обеспечило дополнительное снижение ХС ЛПНП приблизительно на 20% у лиц с первичной ГХС независимо от пола, возраста, расы и фактора риска ИБС [33].

В исследовании **IN-CROSS** [Randomized, double-blind, active-controlled, multicenter study to assess the LDL-C lowering of switchInING to a combo tab Ezetimibe/Simvastatin (10 mg/20 mg) Compared to ROSuvastatin 10 mg in patients with primary high cholesterol and high cardiovascular risk not controlled with a prior Statin treatment] были включены 618 пациентов с высоким риском ССО, не достигших целевых уровней ХС ЛПНП на предшествующей терапии разными статинами. При переходе на розувастатин 10 мг/сут ХС ЛПНП снизился дополнительно на 16,9%, а на комбинацию *ezetимиб/симва-статин* (10/20 мг) – достоверно больше, на 27,7% [34].

Такую высокую эффективность статинов и эзетимиба можно объяснить за счет сочетания двух механизмов действия – подавления синтеза холестерина в печени статинами и снижения всасывания его из тонкой кишки эзетимибом. В отличие от статинов эзетимиб не подавляет синтез ХС в печени и в отличие от препаратов, связывающих желчные кислоты, не повышает синтез желчных кислот из ХС. Существует также большое количество растительных производных, способных ингибировать абсорбцию ХС пищи из кишечника (сапонины, стеролы, станола), однако подтверждений с позиций доказательной медицины их эффективности нет.

Современные технологии в оценке эффективности статинов

Далее приводятся сведения о роли статинов в лечении больных, т.е. во вторичной профилактике – эти данные помогают лучше понять механизмы действия статинов и в силу их большей наглядности и убедительности экстраполировать их на практически здоровых пациентов в целях первичной профилактики. Тем более что с расширением и распространением инструментальных современных методов оценки атеросклеротического поражения сосудов все чаще диагностируются их субклинические поражения, демонстрирующие условность первичности или вторичности проводимой профилактики.

Современные исследования с использованием новых технологий внутрисосудистого ультразвука (**ASTEROID**), мониторинга толщины комплекса интима-медиа – ТИМ (**METEOR**), метода магнитно-ядерного резонанса бляшек в СА (Outcome of Rosuvastatin treatment on carotid artery atheroma: a magnetic resonance imaging Observation – **ORION**) показали уменьшение ТИМ, объема атером и бляшек на фоне снижения среднего уровня ХС ЛПНП в среднем до 1,6 ммоль/л [30, 35–37].

Большой интерес представляют результаты исследования **ASTEROID**, в котором изучалась способность *розувастатина* уменьшать объем атероскле-

ротической бляшки у лиц с ИБС и высоким риском развития ее осложнений. У 349 пациентов старше 18 лет с уменьшением просвета коронарных артерий $\leq 50\%$ на протяжении 40 мм и более по данным коронарографии было выполнено внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) с целью определения исходной тяжести атеросклеротического поражения сосудов и его динамики через 24 мес приема розувастатина в суточной дозе 40 мг [35].

Параллельно в ходе наблюдения за больными оценивалась переносимость терапии высокими дозами розувастатина и ее гиполипидемическая активность. Следует отметить, что в исследовании **ASTEROID** не было группы контроля, так как уже в 2002 г. неназначенные статины пациентам с гиперлипидемией и атеросклерозом коронарных артерий считалось неэтичным. Средние значения показателей холестеринного спектра крови у включенных в исследование больных достаточно точно отражали характеристику ДЛП у кардиологических пациентов: общий ХС – 5,3 ммоль/л, ХС ЛПНП – 3,4 ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,1 ммоль/л, ТГ – 1,7 ммоль/л. В данном исследовании розувастатин продемонстрировал ожидаемый гиполипидемический эффект. Достаточно отметить, что по завершении периода активной терапии уровень ХС ЛПНП снизился в среднем на 53% от исходного, а уровень антиатерогенного ХС ЛПВП повысился на 15%.

Однако основной результат исследования заключался в достоверном уменьшении объемов атеромы по данным ВСУЗИ: у 78% больных уменьшился объем атеромы на протяжении 10 мм наиболее пораженного сегмента артерии, а у 64% пациентов было достигнуто уменьшение объема бляшек. При этом просвет коронарной артерии после курса лечения практически не изменялся. Риск тромботической окклюзии снижался именно за счет влияния статина на объем и площадь атеросклеротической бляшки. Результаты исследования **ASTEROID** впервые подтвердили возможность не только затормозить развитие атеромы (что ранее также было продемонстрировано в исследовании **REVERSAL** [36] с применением аналогичной методики изучения динамики атеросклеротического процесса), но и вызвать ее регресс.

В исследовании **METEOR** (Measuring effects on intima media thickness an evaluation of rosuvastatin) ультразвуковым методом изучалась динамика другого важного показателя – ТИМ в 12 участках СА на фоне длительного приема розувастатина лицами без ИБС с относительно низким сердечно-сосудистым риском (10-летний фатальный риск менее 10% по шкале Framingham) [37].

Как известно, величина ТИМ прямо коррелирует с вероятностью развития тромбоэмболических осложнений. 984 пациента без клинической ИБС с умеренной ГХС (мужчины в возрасте 45–70 лет, женщины 55–70 лет), имевшие исходные показатели ТИМ СА в пределах 1,2–3,5 мм, были рандомизированы на 2 группы для приема *розувастатина* в дозе 40 мг/сут (n=702) или плацебо (n=282) в течение 24 мес. Исходные характеристики больных (показатели нарушения холестеринного обмена, средний возраст и индекс массы тела, курение, наличие артериальной гипертензии и степень увеличения ТИМ) в группах активного лечения и плацебо были практически идентичными. По окончании курса терапии розувастатин достоверно превосходил плацебо по способности положительно влиять на холестеринный профиль крови и показатели ТИМ СА. Уровень ХС ЛПНП у пациентов группы активного лечения снизился в среднем на 48,8%, а уро-

вень ХС ЛПВП повысился на 8%, апо-А1 – на 6,7% (в группе плацебо – 0,3, 2,8 и 1% соответственно, $p < 0,001$). По результатам 2-летнего наблюдения в группе розувастатина отмечался регресс атеросклеротического поражения стенки СА в 12 сегментах и уменьшение ТИМ в среднем на 0,0014 мм в год, в то время как у пациентов, получавших плацебо, показатель ТИМ неуклонно статистически достоверно возрастал в среднем на 0,0131 мм в год; в сегменте общей СА различие динамики было статистически достоверным – 0,0038 и +0,0084 мм в год ($p < 0,001$).

Учитывая длительность высокодозовой терапии розувастатином в исследовании МЕТЕОР, большое внимание было уделено оценке безопасности и переносимости лечения. Изучена сравнимая частота развития нежелательных явлений в группах розувастатина и плацебо: повышение активности сывороточной аланинаминотрансферазы наблюдалось у 0,6 и 0,4% пациентов; повышение креатинфосфокиназы – у 0,1 и 0,7%; протеинурия зарегистрирована у 0,3 и 0,4% больных соответственно. При этом не было зарегистрировано случаев рабдомиолиза, гепатита и почечной недостаточности [37].

Клиническое значение представленных исследований трудно переоценить. Впервые доказана возможность получения регресса атеросклероза как у лиц без ИБС, имеющих начальные проявления поражения стенки артерий (МЕТЕОР), так и у пациентов категории высокого риска (ASTEROID).

Исследования подтвердили, что контроль холестерина спектра крови при помощи статинов ассоциируется с выраженным влиянием на проявление и течение атеросклероза, а также то, что эти препараты хорошо переносятся пациентами. Результаты исследований указывают на возможный путь к сокращению числа пациентов с высоким риском в будущем – активное использование статинов с целью первичной профилактики уже на стадии зарождения атеросклеротической бляшки.

Вместе с тем были получены противоречивые данные относительно значимости снижения ТИМ СА на фоне лечения комбинацией препаратов в сравнении с монотерапией [38]. Это можно объяснить тем, что выбор ТИМ СА в качестве суррогатного маркера каротидного и коронарного атеросклероза не всегда корректен [39]. Существует мнение, что объем каротидной атеросклеротической бляшки или ее площадь являются лучшими предикторами нестабильности бляшки и ССО, чем ТИМ СА [40, 41].

В целом нужно отметить интерес, который сегодня проявляется к комбинированной терапии. В настоящее время проводится крупное международное исследование ACCORD по сравнению эффектов комбинации симвастатин + фенофибрат с одним симвастатином [42]. Исследование должно ответить на вопрос, имеет ли преимущество комбинация симвастатина с фибратом над монотерапией статином в отношении таких конечных точек, как коронарная смерть, фатальные и нефатальные инфаркты миокарда и другие ССО.

Речь идет не только о комбинации статинов с фибратами, но и о комбинации статинов с препаратами, влияющими на всасывание ХС в просвете тонкой кишки, комбинации статинов с *никотиновой кислотой*, препаратами ω -3 полиненасыщенных жирных кислот, ингибиторами белка, переносящего эфиры ХС. Основные преимущества комбинированной терапии заключаются прежде всего в возможности воздействовать на несколько звеньев метаболизма липи-

дов, избегать высоких доз и, следовательно, снизить частоту побочных эффектов, встречающихся при назначении высоких доз препаратов [43, 44]. Препараты, содержащие этиловые эфиры ω -3 жирных кислот, могут использоваться для снижения содержания ТГ в качестве альтернативы фибратам в комбинации со статинами у больных с комбинированной гиперлипидемией в тех случаях, когда не удастся контролировать заболевание монотерапией статином [45].

Таким образом, с появлением все новых классов статинов и усовершенствованием методик, наглядно оценивающих эффективность применения гиполипидемических средств, интерес к их назначению в первичной профилактике ССЗ, обусловленных атеросклерозом, стал повышаться. Трудности на этом пути могут возникнуть в связи с идентификацией «истинной» первичной профилактики. Огромное значение также должно иметь определение суммарного сердечно-сосудистого риска у практически здоровых лиц. Именно эти критерии должны служить основанием для применения статинов в первичной профилактике ССЗ.

Литература

1. Committee of Principal Investigators, WHO co-operative trial on primary prevention of ischemic heart disease using clofibrate to lower serum cholesterol: mortality follow-up. *Lancet* 1980; 2: 379–85.
2. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention trial results. 1. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251: 351–64.
3. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца. М., 2005.
4. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Перова Н.В. Липидкорректирующая эффективность низкой дозы аторвастатина у больных сахарным диабетом типа 2. *Сахарный диабет*. 2003; 1: 30–4.
5. Национальные рекомендации по диагностике и коррекции нарушенний липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2007; 6 (6). Прил. 3.
6. Козилова Н.А. Комбинированная липидкорректирующая терапия: выбор стратегии и тактики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010; 9 (4): 107–15.
7. Brief M, Ferreira-Gonzalez I, You J et al. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 2009; 338: a 3065; b 92.
8. Sbarrett AR, Ding J, Criqui MH et al. Smoking, diabetes, and blood cholesterol differ in their association with subclinical atherosclerosis; the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atheroscler* 2006; 186: 441–7.
9. Bansai S, Buring JE, Rifai N et al. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in woman. *JAMA* 2007; 298 (3): 109–16.
10. Arima H, Yonemoto K, Doi Y et al. Development and validation of cardiovascular risk prediction model for Japanese: the Hisayama study. *Hypertens Res* 2009; 32 (12): 119–22.
11. Thompson GR, Holyer J, Waters DD. Percentage change rather than plasma level of LDL-cholesterol determines therapeutic response in coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1995; 6: 386–8.
12. Thompson GR. What targets should lipid-modulating therapy achieve to optimize the prevention of coronary heart disease? *Atherosclerosis* 1997; 131: 1–5.
13. Goff DC Jr, Bertoni AG, Kramer H et al. Dyslipidemia prevalence, treatment and control in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA): gender, ethnicity and coronary artery calcium. *Circulation* 2006; 113: 647–56.
14. Alsbeikb-Ali AA, Lin JL, Abourjaily P et al. Extent to Which accepted serum lipid goals are achieved in a contemporary general medical population with coronary heart disease risk equivalents. *Am J Cardiol* 2006; 98 (9): 1231–3.

15. Brewer B. Benefit-risk assessment of Rosuvastatin 10 to 40 milligrams. *Am J Cardiol* 2003; 92: 23–9.
16. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999; 341: 498–509.
17. Stalenboef AF, Ballantyne CM, Sartori C et al. A comparative study with rosuvastatin in subjects with metabolic syndrome: results of the COMETS study. *Eur Heart J* 2005; 26 (24): 2664–72.
18. Sacks FN, Pfeffer MA, Moye LA et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol level. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001–9.
19. The long-term prevention with pravastatin in ischemic disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349–57.
20. Downs JR, Clearfield M, Weis S et al. for the AFCAPS/TextCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. *JAMA* 1998; 279: 1615–22.
21. West of Scotland Coronary Prevention Study. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998; 97: 1440–5.
22. JUPITER Study group. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation* 2003; 108: 2292–7.
23. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *New Engl J Med* 2008; 10: 1056.
24. Sever PS, Dabof B, Poulter NR et al. for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–58.
25. Sever P, Dabof B, Wedel H et al. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *European Heart Journal* 2006; 27: 2982–8.
26. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk patients: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
27. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623–30.
28. Jones PH, Davidson MH, Stein EA et al. STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin and pravastatin across doses (STELLAR trial). *Am J Cardiol* 2003; 92: 152–60.
29. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG et al. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *Am Heart J* 2002; 144: 1044–51.
30. Schuster H and Fox JC. Investigating cardiovascular risk reduction – the Rosuvastatin GALAXY Programme. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5 (5): 1187–200.
31. Biasetto JW, Stein EA, Brown WV et al. Efficacy of rosuvastatin compared with other statins at selected starting doses in hypercholesterolemic patients and special population groups. *Am J Cardiol* 2003; 91 (Suppl): 3–10.
32. Hummingbake DB, Stein EA, Bays HE et al. Rosuvastatin improves the atherogenic and atheroprotective lipid profile in patients with hypertriglyceridemia. *Coron Artery Dis* 2004; 15: 115–23.
33. Kosoglou T, Meyer I, Musiol B et al. Pharmacodynamic interaction between the new selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe and simvastatin. *Atherosclerosis* 2000; 151: 135.
34. Farnier M, Averna M, Missault L et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20mg compared with rosuvastatin 10-mg in high-risk hypercholesterolaemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy – The IN-CROSS study. *Int J Clin Pract* 2009; 63 (4): 547–59.
35. Nissen S, Nichols S, Sipahi L et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295 (13): 1556–65.
36. Bale BF, Doneen AL, Drueding R et al. Aggressive risk factor modification in patients with subclinical atherosclerosis reduces plaque burden and regresses carotid artery wall thickness. *Atherosclerosis* 2006; 7 (Suppl): 161.
37. Crouse JR III, Raichlen JS, Riley WA et al. Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid IntimaMedia Thickness in Low-Risk Individuals With Subclinical Atherosclerosis: The METEOR Trial. *JAMA* 2007; 297: 1344–53.
38. Fleg JL, Mete M, Howard BV et al. Effect statins alone versus statins plus ezetimibe on carotid atherosclerosis in type 2 diabetes. The SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetes Study) trial. *JACC* 2008; 52: 2198–205.
39. Blumenthal RS, Mishos ED. The HALTS trials – halting atherosclerosis or halted too early. *N Engl J Med* 2009; 361: 2178–89.
40. Sharma K, Blaha MJ, Blumenthal RS. Clinical and research application of carotid intima-media thickness. *Am J Cardiol* 2009; 103: 1316–20.
41. Finn AV, Kologie FD, Virmani R. Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30 (2): 177–81.
42. ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362 (17): 1563–74.
43. Кухарчук В.В. Медикаментозная терапия нарушений липидного обмена у больных сахарным диабетом: решенные и нерешенные вопросы. *Cons. Med.* 2006; 2 (2).
44. Brown BG, Zhao XQ, Chait A et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1583–92.
45. GISSI – Prevenzione Simopoulos AP. w-3 fatty acids in the prevention-management of cardiovascular disease. *Can J Physiol Pharmacol* 1997; 75: 234–9.

* —————

Сердечно-сосудистые заболевания, кардиореабилитация и сексуальная активность. Часть I: общие рекомендации, физические тренировки и сердечно-сосудистые препараты

М.Г.Бубнова, Д.М.Аронов

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

Резюме. В обзорной статье обсуждаются вопросы, связанные с влиянием сексуальной активности на риск развития стенокардии, инфаркта миокарда, внезапной смерти и аритмии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В первой части статьи представлены общие рекомендации по сексуальной активности при сердечно-сосудистых заболеваниях, описана значимость физических тренировок для улучшения состояния пациента при сексуальной активности и влияние кардиоваскулярных препаратов на эректильную дисфункцию.

Ключевые слова: сексуальная активность, эректильная дисфункция, сердечно-сосудистые заболевания, физические тренировки, кардиореабилитация, валсартан.

Cardiovascular diseases, cardiac rehabilitation, and sexual activity. Part I: general recommendations, physical trainings, and cardiovascular agents

M.G.Bubnova, D.M.Aronov

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

Summary. The review discusses the issues associated with the impact of sexual activity on the risk of angina pectoris, myocardial infarction, sudden death, and arrhythmias in patients with cardiovascular diseases. Part 1 gives general sexual activity recommendations in cardiovascular diseases and describes the importance of physical trainings to improve a patient's status in sexual activity and the impact of cardiovascular agents on erectile dysfunction.

Key words: sexual activity, erectile dysfunction, cardiovascular diseases, physical trainings, cardiac rehabilitation, valsartan.

Сведения об авторах

Марина Геннадьевна Бубнова – д-р мед. наук, проф., рук. отд. реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лабораторией профилактики атеросклероза и тромбоза ФГБУ ГНИЦПМ Минздрава РФ.
E-mail: mbubnova@gnicpm.ru

Давид Меерович Аронов – д-р мед. наук, проф., засл. деят. науки РФ, рук. лаб. кардиологической реабилитации ФГБУ ГНИЦПМ Минздрава РФ

Сексуальная активность является одним из факторов, определяющих качество жизни мужчин и женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), включая пожилых пациентов [1]. Сексуальные проблемы у пациентов с ССЗ отрицательно влияют на настроение, самочувствие и межличностные отношения [2].

В патогенезе сексуальных расстройств у 30% мужчин в возрасте от 30 до 70 лет лежит эректильная дисфункция (ЭД). С учетом причины развития ЭД разделяют на психогенную (вследствие депрессии, стресса и тревоги), органическую (сосудистую, нейрогенную, гормональную, медикаментозную) и смешанную [3]. Тревогу и депрессию, часто развивающихся у больных после инфаркта миокарда (ИМ) или сложных операций на сердце и сосудах, относят к важным причинам снижения сексуальной активности [4, 5]. У мужчин, страдающих депрессией, веро-

ятность развития ЭД колеблется от 25% при слабо выраженных симптомах до 90% при ее тяжелых формах. Провоцировать развитие ЭД может сильный стресс. Наблюдается обратная зависимость между частотой возникновения ЭД и уровнем образования, физической активностью (ФА), употреблением алкоголя. Существенное влияние на развитие ЭД оказывает возраст пациента, а также изменения гормонального уровня: концентрация тестостерона снижена у 32–35% мужчин с ЭД.

У пациентов с разными формами ЭД чрезвычайно распространены сердечно-сосудистые факторы риска (ФР), такие как артериальная гипертензия (АГ), ожирение, метаболический синдром, курение, малоподвижный образ жизни, злоупотребление алкоголем, гиперлипидемия (ГЛП). По данным ряда исследований, ЭД (разной степени выраженности) встречалась у пациентов с АГ в 46,5–68,3% случаев,

ЭКСФОРЖ

амлодипин/валсартан

Мощная и удобная таблетка
для контроля АД¹⁻³

КО-ЭКСФОРЖ

амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид

Единственная рекомендованная в России
3х-компонентная фиксированная
комбинация АГ препаратов⁴

Краткое описание Эксфорж (Exforge®)

Лекарственная форма: Амлодипин (в форме базилата) + Валсартан. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5/80 мг, 5/160 мг и 10/160 мг. **Показания:** Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия). **Способ применения и дозы:** Рекомендуемая суточная доза – 1 таблетка Эксфоржа, содержащая амлодипин/валсартан в дозе 5/80 мг или 5/160 мг или 10/160 мг. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к амлодипину, валсартану и к другим компонентам препарата. Беременность. Безопасность применения Эксфоржа у больных с односторонним или двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, у пациентов после недавно перенесенной трансплантации почки, а также детей и подростков до 18 лет не установлена. **Меры предосторожности:** У пациентов с заболеваниями печени существует риск развития выраженного снижения артериального давления. При необходимости отмены β-адреноблокаторов перед началом терапии Эксфоржем дозу β-адреноблокаторов следует уменьшать постепенно. Необходимо соблюдать осторожность при применении Эксфоржа у больных с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина <10 мл/мин), в том числе, находящихся на гемодиализе; у пациентов с заболеваниями печени (особенно при obstructивных заболеваниях желчных путей); у пациентов с митральным или аортальным стенозом или гипертрофической obstructивной кардиомиопатией; при управлении автотранспортом и работе с механизмами. Не рекомендуется применять Эксфорж в период кормления грудью и у пациенток, планирующих забеременеть. **Взаимодействие:** Следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль концентрации калия в крови при применении вместе с биологически активными добавками, содержащими калий, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими заменителями пищевой соли, и другими лекарственными средствами, которые могут повышать концентрацию калия в плазме крови. Совместная терапия с НПВП (включая ингибиторы ЦОГ-2) может уменьшать выраженность гипотензивного эффекта. При совместной терапии у пожилых пациентов, со сниженным объемом ОЦК или нарушениями функции почек необходим контроль функции почек. **Побочные эффекты:** Наиболее часто: насморк, головная боль, головокружение, периферические отеки, отек лица, повышенная утомляемость, приливы к лицу, астения, головноекружение, тахикардия, сердцебиение, ортостатическая гипотензия, кашель, боль в глотке и гортани, диарея, тошнота, боль в животе, запор, сыпь, эритема, отечность суставов, боль в спине, артралгия. Редкие, но также нежелательные явления (НЯ): гипераурикулярность. В тех клинических исследованиях, где амлодипин применяли в качестве монотерапии, отмечались также другие тяжелые НЯ: гастрит, гипертрофия слизистой десен, гинекомастия, лейкопения, миалгия, панкреатит, гепатит, тромбоцитопения, васкулит. В продолжительном плацебо-контролируемом исследовании (PRAISE-2) у больных с сердечной недостаточностью III и IV степени (по NYHA) неинвазивной этиологии при применении амлодипина отмечалось увеличение частоты возникновения отека легких, при отсутствии значимых различий по частоте развития ухудшения течения сердечной недостаточности в сравнении с плацебо. При применении амлодипина сообщалось о случаях развития инфаркта миокарда или повышения частоты приступов стенокардии или аритмии (включая желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий). Оценка связи данных НЯ с применением амлодипина затруднена из-за сходных симптомов сопутствующих заболеваний. В клинических исследованиях при применении валсартана в качестве монотерапии были отмечены следующие тяжелые НЯ: нейтропения. В контролируемых клинических исследованиях у 3,9% и у 16,6% больных с сердечной недостаточностью, получавших валсартан, было отмечено повышение уровня креатинина и азота мочевины крови более чем на 50% соответственно. Для сравнения – у больных, получавших плацебо, повышение креатинина и азота мочевины наблюдалось в 0,9% и 6,3% случаев. Удвоение содержания сывороточной креатинина было выявлено у 4,2% пациентов после перенесенного инфаркта миокарда, получавших валсартан и у 3,4% получавших каптоприл. В контролируемых клинических исследованиях у 10% пациентов с сердечной недостаточностью было отмечено повышение уровня калия сыворотки более чем на 20%. Для сравнения, у больных, получавших плацебо, повышение концентрации калия наблюдалось в 5,1% случаев. **Форма выпуска:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5/80 мг, 5/160 мг или 10/160 мг: 7, 10 или 14 шт. в блистере; 1, 2, 4, 8, 14 или 40 блистеров по 7 таблеток; 3, 9 или 28 блистеров по 10 таблеток; 1, 2, 4, 7 или 20 блистеров по 14 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. **Примечание для врача:** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению. **Регистрационное удостоверение:** ЛСР-002605/07 от 07.09.2007 г.

Краткое описание Ко-Эксфорж (Co-Exforge®)

Лекарственная форма: Амлодипин (в форме базилата) + Валсартан + Гидрохлоротиазид (ГХТЗ). Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5/160/12,5 мг, 10/160/12,5 мг. **Показания:** Артериальная гипертензия II и III степени. **Способ применения и дозы:** Рекомендуемая суточная доза – 1 таблетка Ко-Эксфоржа, содержащая амлодипин/валсартан/ГХТЗ в дозе 5/160/12,5 мг или 10/160/12,5 мг. **Противопоказания:** • Повышенная чувствительность к амлодипину, валсартану, ГХТЗ, другим производным сульфониламида и дигидропиридинового ряда, а также другим вспомогательным компонентам препарата. • Наследственный ангионевротический отек, либо отек у пациентов на фоне предыдущей терапии АРА II + бета-блокатором, планирование беременности и период грудного вскармливания. • Тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), биллиарный цирроз и холангит. • Тяжелые нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин), анурия, пациенты на гемодиализе. • Рефрактерные адекватной терапии гипотензия, гипонатриемия, гиперкальциемия, а также гиперурикемия и клиническими проявлениями. • Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). • Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм.рт.ст.), коллапс, кардиогенный шок. • Клинически значимый стеноз аорты. **Предосторожности и взаимодействия:** Рекомендуется соблюдать осторожность у пациентов с риском возникновения гипотензии при гипонатриемии и/или снижении объема циркулирующей крови, у пациентов электролитными нарушениями: нефропатии, сопровождающиеся потерей соли, прerenальное (кардиогенное) нарушение функции почек; пациентам с гипоталамией, гипонатриемией, гипонатриемией, гиперкальциемией; у пациентов с митральным или аортальным стенозом, гипертрофической obstructивной кардиомиопатией, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по NYHA, с острым коронарным синдромом, с легкими и умеренными нарушениями функции печени, особенно на фоне obstructивной желчеыводящих путей (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), с сахарным диабетом, с системной красной волчанкой, с гиперурикемией, повышенными уровнями холестерина и триглицеридов, у пациентов с закрытоугольной глаукомой, а также у пациентов после трансплантации почки. Следует соблюдать осторожность при применении препарата пациентами пожилого возраста. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Ко-Эксфорж с солями калия, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими заменителями пищевой соли, а также с лекарственными средствами, которые могут вызвать повышение содержания калия в крови (например, гепарином). При необходимости отмены бета-адреноблокаторов перед началом терапии препаратом Ко-Эксфорж, дозу бета-адреноблокаторов следует уменьшать постепенно. Необходимо соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и работе с механизмами. **Взаимодействие:** Следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль при применении вместе с препаратами, содержащими литий. Применять с осторожностью с лекарственными средствами, повышающими уровень калия, при сочетании с другими антигипертензивными препаратами, симвастатинном, ингибиторами и индукторами изофермента CYP3A4, курареподобными веществами, НПВС, бетаками-переносчиками, кортикостероидами, АКГТ, амфотерицином, карбонсолоном, пенициллином G, салцициловой кислотой, дигоксином, антидиабетическими средствами, аллопуринолом, амантидином, диазоксидом, цитостатическими препаратами, антикоагулянтными веществами, метилдопом, холестираминном, витамином D, солями кальция, карбазепином и циклоспорином. **Побочные эффекты:** Реакции, связанные с амлодипином: часто: головная боль, сонливость, головноекружение, сердцебиение, «приливы» крови к лицу, боль в верхней части живота, тошнота, периферические отеки, повышенная утомляемость. Нечасто: беспричинная лабильность настроения, тремор, пarestезия, обмороч-зрительные нарушения, диплопия, шум в ушах, выраженное снижение артериального давления, сыпь, ринит, рвота, диспепсия, сухость во рту, запор, диарея, алоpecia, повышенное потоотделение, кожный зуд, кожная сыпь, пурпура, изменение цвета кожи, фоточувствительность, нарушения мочеиспускания, инкурия, полиурия, гинекомастия, эректильная дисфункция, астения, дискофорт, общая слабость, боль в области грудной клетки, увеличение или снижение массы тела. Более редкие нежелательные явления: лейкопения, тромбоцитопения, аллергические реакции, гипертония, мышечный гипертонус, нейтропения, васкулит, аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию, фибрилляцию предсердий), инфаркт миокарда, панкреатит, гастрит, гипертрофия десен, ангионевротический отек, крапивница, многоформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, повышение активности «печеночных» трансаминаз. Реакции, связанные с валсартаном: Нечасто: вертиго, кашель, боль в животе, повышенная утомляемость. Частота неизвестна: реакции гиперчувствительности, включая сыпь, сыпь сыровороточную болезнь, васкулиты, отек Квинке, сыпь, зуд, повышенная недостаточность, снижение гемоглобина и гематокрита, тромбоцитопения, гиперкальциемия, увеличение концентрации «печеночных» ферментов, биллирубиния, крапивница в плазме крови. Нежелательные явления, наблюдаемые в клинических исследованиях, но не имеющие очевидной связи с приемом препарата: вирусные инфекции, инфекции верхних дыхательных путей, фарингит, ринит, синусит, бессонница, снижение либидо. Реакции, связанные с гидрохлоротиазидом: Очень часто и часто: гипоталаемия, повышение содержания липидов в сыворотке крови, гипонатриемия, гипонатриемия, крапивница и другие виды сыпи, снижение аппетита, тошнота и рвота, ортостатическая гипотензия, импотенция. Менее часто встречающиеся, но потенциально опасные: желтуха, аритмия, патологические изменения крови, васкулиты, волчанка, токсический эпидермальный некролиз, многоформная эксудативная эритема, панкреатит, пневмонит, отек легких, реакции гиперчувствительности (кожная сыпь с затрудненным дыханием или без), гипохлоридный алкалоз, гиперкальциемия, тошнота или диарея тяжелой степени, тромбоцитопения или без пурпуры, агранулоцитоз, лейкопения, угнетение кроветворения, гемолитическая или апластическая анемия, почечная недостаточность или нарушение функции почек, острый приступ закрытоугольной формы глаукомы. **Формы выпуска:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг+160 мг+12,5 мг, 10 мг+160 мг+12,5 мг. По 7 или 14 таблеток в блистер. По 1, 4, 8, 14, 18 блистеров по 7 таблеток или по 1, 2, 4, 7, 10 блистеров по 14 таблеток вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку. **Примечание для врача:** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению. Новартис Фарма АГ, Швейцария. Произведено Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария. **Регистрационное удостоверение:** ЛСР-000357/10 от 23.08.2010 г. ПРОИЗВЕДЕНО «НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ», ШВЕЙЦАРИЯ.

Список литературы:

- Карпов Ю.А. с соавт. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики: результаты Российского наблюдательного исследования ЭКСТРА-2. Системные гипертензии. 2010;4:14-20
- Зацова И.Е. с соавт. Эффективность и безопасность комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики: первые результаты российского наблюдательного исследования ЭКСТРА. Системные гипертензии 2010;2:18-26.
- Подзолков В.И. Новые возможности комбинированной терапии артериальной гипертензии: амлодипин+валсартан. СоплЗшт. Мейсит. 2008;10(5): 45-52.
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации РМОАГ и ВНОК2010 (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010, №3.5-26

NOVARTIS

ООО «Новартис Фарма»
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2
Тел.: (495) 967-12-70; www.novartis.ru

Классы рекомендаций	Определение	Подтверждение использования
Класс I	Существуют доказательства или соглашение экспертов о том, что процедура или вмешательство полезно и эффективно	рекомендуется польза >>> риск
Класс II	Существуют противоречивые доказательства и/или расхождение мнений экспертов о пользе/эффективности процедуры или вмешательства	
Класс IIa	Доказательства и мнения экспертов свидетельствуют в пользу процедуры или вмешательства	должны быть рассмотрены польза >> риск
Класс IIб	Польза/эффективность процедуры или вмешательства менее убедительны	могут быть рассмотрены польза ≥ риск
Класс III	Существуют доказательства или мнение экспертов, что процедуры или вмешательство бесполезны/неэффективны и в некоторых случаях могут быть опасны	не рекомендуется нет пользы или даже опасно

Уровни доказательств	
A (наивысший)	Наличие не менее 2 рандомизированных исследований, поддерживающих рекомендации
B (промежуточный)	Одно рандомизированное исследование и/или метаанализ нерандомизированных исследований, поддерживающих рекомендации
C (низкий)	Соглашение экспертов

ишемической болезнью сердца (ИБС) – в 75%, цереброваскулярной патологией – в 87% и ГЛП – в 37% [6].

Распространенность ЭД среди больных ССЗ выше, чем в общей популяции. В крупном исследовании Men's Health Study было установлено, что при наличии ССЗ вероятность появления ЭД увеличивается практически в 3 раза со значительным преобладанием умеренных и тяжелых форм дисфункции [7]. Сегодня общепризнано, что ЭД может служить маркером разных заболеваний, включая ССЗ: атеросклероз, коронарную болезнь сердца (КБС), АГ, сердечную недостаточность (СН). Пациенты с ССЗ часто имеют недиагностированное нарушение эректильной функции. Своевременное выявление ЭД, с одной стороны, позволяет устранить ее, а с другой – своевременно инициировать необходимое лечение. В данной ситуации заметно увеличивается роль кардиолога. Нельзя забывать, что сексуальная активность – одна из форм физической нагрузки (ФН) и стресса, а в некоторых случаях – причина инициации приступа стенокардии и даже развития ИМ. Кроме того, препараты, предназначенные для лечения ЭД, нередко вступают в фармакодинамическое взаимодействие с сердечно-сосудистыми препаратами.

Учитывая потенциальный риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных ССЗ на фоне их сексуальной активности, а также с целью помочь врачу правильно принять решения в своей ежедневной клинической практике были выработаны рекомендации для пациентов с разной сердечно-сосудистой патологией. В 2012 г. научный комитет Американской ассоциации сердца (АНА) представил рекомендации «Сексуальная активность и ССЗ», базирующиеся на выполненных клинических исследованиях, положениях Принстонского консенсуса, рекоменда-

циях Европейского общества кардиологов, практических рекомендациях Американского колледжа кардиологов и других организаций [8]. Любое решение о вмешательстве или назначении пациенту лечения и обследования основывается на классах рекомендаций (табл. 1) и уровнях доказательств (табл. 2).

Сердечно-сосудистые эффекты сексуальной активности

Кардиоваскулярный и нейроэндокринный ответы на сексуальную активность изучались в достаточном количестве исследований [9–15]. У мужчин и женщин в ответ на сексуальную активность наблюдаются сопоставимые нейрогормональная и гемодинамическая реакции, более выраженные в течение 10–15 с оргазма, с последующим быстрым снижением уровня артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) до исходной величины [16, 17].

Показано, что у женатых пар среднего возраста с нормальным уровнем АД энерготраты на пике обычной сексуальной активности составляют 3–4 МЕТ (число метаболических единиц) с повышением ЧСС до 120–130 уд/мин и систолического АД (САД) – до 170 мм рт. ст. [18, 19]. Для больных с ИБС уровень энерготрат в пределах 3–4 МЕТ при нагрузочной пробе на велоэргометре (ВЭМ-пробы) соответствует мощности от 50 до 100 Вт (в среднем 75 Вт), по данным классификации Д.М.Аронова (табл. 3) [20].

В период сексуальной активности пациент выполняет ФН, сопоставимую с прохождением 1 мили (1,6 км) за 20 мин или подъемом на 2 пролета лестницы (20 ступеней) за 10 с, ЧСС пациента на пике сексуальной активности соотносится с таковой в период повседневной ФА, и значительно ниже ЧСС, достигаемой пациентом при нагрузочном тесте [21]. Это подтверждают и другие данные. При мониторинговании электрокардиограммы (ЭКГ) в условиях «реальной жизни» у супружеских пар во время секса в их собственных спальнях средняя ЧСС на пике сексуальной активности была 117 уд/мин и не превышала ЧСС во время их нормальной дневной активности (120 уд/мин).

Следует отметить, что у пожилых людей, лиц с ФР и ССЗ (ИБС, АГ и др.) реакция со стороны АД и ЧСС мо-

Метод исследования	Показатели	ФК больного			
		I	II	III	IV
Спироэргометрия	Число МЕТ	7,0 и более	4,0–6,9	2,0–3,9	Менее 2,0
ВЭМ-проба	ДП, усл. ед.	более 278	218–277	151–217	До 150
	Мощность последней ступени нагрузки, Вт	125 и выше	75–100	50	25 или ВЭМ проба противопоказана

жет быть иной. Если исходно параметры кровообращения нарушены, то их пиковые значения могут существенно увеличиваться, поскольку речь идет о возрастании работы сердца и гемодинамической нагрузки на сосуды [22]. Например, большинство больных АГ реагируют на ФН бурным ростом АД, что может привести к ухудшению церебрального кровообращения. Очевидно, что при коронарной недостаточности увеличение сократительной способности сердца ограничено низким приростом коронарного кровотока, а при СН – недостаточным резервом сократительной активности. В такой ситуации может развиться ишемия миокарда (немая ишемия или стенокардия) или даже ИМ, произойти декомпенсация СН или увеличиться вероятность возникновения аритмий.

Риск ССО при сексуальной активности

Принстонский консенсус сформулировал критерии, разделяющие пациентов на 3 группы риска ССО при сексуальной активности: низкий, промежуточный и высокий [23, 24]. В группу *низкого риска ССО* входят пациенты: бессимптомные, с менее 3 ФР ИБС (включая пол), хорошим контролем уровней АД, стабильной стенокардией легких ФК, компенсированными клапанными пороками сердца, неосложненным ИМ (более 6–8 нед), СН I класса по Нью-Йоркской классификации (NYHA). Эти пациенты способны выполнять физические упражнения, по затрате энергии равные 6 МЕТ и более.

К группе *промежуточного риска развития ССО* относят пациентов: с 3 и более ФР ИБС (кроме пола), стабильной стенокардией умеренной выраженности, недавним ИМ (более 2 и менее 6 нед), СН II ФК (по NYHA) и внесердечными проявлениями атеросклероза.

К группе *высокого риска развития ССО* причисляют пациентов: с нестабильной стенокардией (НС), тяжелой стенокардией, неконтролируемой АГ, СН выше II ФК (по NYHA), недавним ИМ (менее 2 нед), перенесенным инсультом, угрожающими аритмиями, гипертрофической обструктивной или другими кардиомиопатиями, субкомпенсированными или декомпенсированными клапанами пороками сердца.

Риск развития стенокардии при сексуальной активности

Стенокардия во время коитуса (*angina d'amour*), обычно продолжающаяся несколько минут, или стенокардия, развивающаяся в последующие часы после сексуальной активности, составляет менее 5% от всех ангинозных приступов [25]. Приступы стенокардии в период сексуальной активности редко развиваются у физически активных в обычной жизни пациентов с ИБС и чаще преобладают у малоподвижных пациентов с выраженными поражениями коронарных артерий (КА). Если пациент при пробе с ФН может достичь от 3 до 5 МЕТ без ишемии миокарда, то риск ее появления в период сексуальной активности очень низкий [26].

Риск развития ИМ при сексуальной активности

Метаанализ 4 исследований, в которых мужчины составляли 50–70%, показал, что сексуальная активность увеличивает относительный риск (ОР) развития ИМ в 2,7 раза по сравнению с периодом вне их сексуальной активности [27]. J.Muller и соавт. установили, что во время сексуальной активности и в после-

дующие 2 ч ОР нефатального ИМ выше, чем во время иной активности в 2,5 раза у больных с хронической ИБС и почти в 3 раза у перенесших ИМ [28]. Расчеты исследований продемонстрировали, что у здорового (без явной ИБС) мужчины 50 лет ОР развития ИМ во время полового акта и в последующие 2 ч равнялся 1% в течение года, т.е. 1 шанс на 1 млн в течение 1 ч.

По данным M.Slag и соавт., в течение 2 ч после сексуального контакта ОР развития ИМ составил 2,5% [29]. У больных, занимающихся регулярными физическими тренировками (ФТ), ОР развития коитального ИМ оказался ниже (1,2%) против пациентов с малоподвижным образом жизни (3,0%).

Хотя сексуальная активность повышает риск ССО, абсолютный риск этих осложнений остается низким. По данным эпидемиологических исследований, у 50-летнего мужчины без ИМ в анамнезе абсолютный риск его развития во время сексуальной активности составлял только 2 случая на 1 млн мужчин [28]. По данным I.Dahabreh и соавт., абсолютный риск ИМ, связанный с 1 ч сексуальной активности в неделю, оценивался как 2–3 случая на 10 тыс. человеко-лет. Абсолютный риск развития ИМ вследствие сексуальной активности оказался достаточно низким даже в группе высокого риска – 1,1% [27].

Таким образом, у больных ССЗ (без ИМ в анамнезе) существует небольшая вероятность развития фатального сердечно-сосудистого события в связи с сексуальной активностью [8]. Сексуальная активность – причина развития менее 1% всех первичных ИМ [28]. Напротив, уменьшение или отказ от сексуальной активности пациента может негативно повлиять как на качество жизни, так и на ее продолжительность [6].

Какова вероятность возникновения ИМ в период сексуальной активности у пациента, перенесшего ИМ? У 1774 мужчин, перенесших ИМ, из которых 858 были сексуально активные, повторный ИМ во время сексуальной активности или после нее развивался у 0,9% больных [30]. Шведская эпидемиологическая программа SHEEP (The Stockholm Heart Epidemiology Programmer), включавшая пациентов, перенесших ИМ (50% женщины), определила, что ОР повторного ИМ на фоне сексуальной активности выше у ведущих малоподвижный образ жизни (4,4%), чем у физически активных пациентов (0,72%) [31]. Это подтвердили и другие авторы, показавшие, что у пациентов с ИМ в анамнезе добавочный риск повторного ИМ или смерти составляет 10%, а при хорошей переносимости ФН снижается до 3% [32]. У пациентов, перенесших ИМ и остающихся сексуально активными, увеличить ОР повторного ИМ или смерти может случайная сексуальная активность: от 10 до 20–30 случаев на 1 млн/ч [28].

Во время сексуальной активности пациенты, перенесшие ИМ, особенно мужчины, часто превышают уровень переносимой ими ФН, поскольку сексуальная активность в отличие от других видов мышечной деятельности содержит в себе эмоциональный элемент [33]. Усиленная в результате этого адренергическая активность повышает вероятность возникновения аритмий и неблагоприятно изменяет соотношение между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой. У лиц, перенесших ИМ, это может стать причиной возникновения во время сексуальной активности или вскоре после нее приступа стенокардии или аритмии. Выявлено, что во время сексуальной активности у 30% больных с ИБС развивается тахикардия, а у 21% – стенокардия. Часто такие симптомы возникают во время последней фазы полового акта.

Таблица 4. Результаты ВЭМ-пробы у больных с ИБС без и через 3 ч после приема жирной пищи [39, 40]

Показатели	ФН, %	ФН после 3 ч приема жирной пищи, %
Приступ стенокардии	3,6	10,7
Депрессия сегмента ST горизонтального типа на 1 мм и более	8,9	26,7
Частая желудочковая экстрасистолия	3,6	14,3
Общий процент положительных ВЭМ-проб	16,1	48,4

R.Eliot и соавт., проводившие регистрацию ЭКГ у больных с ИБС во время сексуальной активности, обнаружили снижение сегмента ST ишемического типа у 9% и появление эктопических комплексов у 7% [34]. T.Kavangah и соавт. сообщили о меньшей (в 3 раза) частоте развития стенокардии во время сексуальной активности (у 12,4% пациентов), чем во время выполнения ВЭМ-пробы (у 36% пациентов) [35].

Таким образом, большинству больных с ИБС, включая перенесших ИМ, способных выполнять ФН, сексуальная активность не противопоказана. Те же, у кого в ответ на ФН развивается приступ стенокардии или аритмии, перед сексуальной активностью в профилактических и терапевтических целях должны использовать нитроглицерин или другие антиангинальные средства.

Риск развития внезапной смерти и нарушений ритма при сексуальной активности

Абсолютный риск внезапной смерти, связанный с 1 ч дополнительной сексуальной активности в неделю, равен 1 случаю на 10 тыс. человеко-лет [27]. В исследовании M.Ueno было показано, что из 5559 случаев внезапной смерти 34 (0,6%) произошли вследствие сексуальной активности, из которых 18 (0,13%) случились при наличии ИБС [36]. Два других исследования с аутопсией показали аналогичные результаты, свидетельствующие о низкой частоте внезапной смерти (0,6–1,7%) на фоне сексуальной активности [37, 38]. Оказалось, что из внезапно умерших в период коитуса: 1) 82–93% – это мужчины в возрасте 40–50 лет, которые были старше своих партнерш как минимум на 20 лет; 2) 80% имели сексуальную активность на стороне (возможная причина – чрезмерный стресс); 3) практическое большинство перед половым актом потребляли жирную пищу и алкоголь.

Повышение риска внезапной смерти и развития приступа стенокардии во время сексуальной активности в случае внебрачной связи может быть связано с большими отклонениями показателей центральной гемодинамики от исходного уровня при взаимоотношении с новым партнером, чем при связи с «привычным» партнером [29].

Известно, что прием жирной пищи, сопряженный с развитием постпрандиальной ГЛП, вызывает заметные изменения в системе общего локального газообмена человека и является достаточно кислородозатратным процессом, способным провоцировать развитие постпрандиальной стенокардии. В наших исследованиях было выявлено, что у здоровых лиц кардиореспираторная система имеет потенциальные резервы для удовлетворения возросшей при приеме избытка пищевых жиров потребности организма и сердца в кислороде, тогда как у больных с ИБС (в том числе с незначительными поражениями КА – стеноз менее 50%) такая возможность лимитирована [39, 40]. У больных с ИБС при выполнении ФН после еды в отличие от здоровых людей существенно уменьшались показатели внешнего дыхания (вентиляция легких и продукция углекислого газа), снижа-

лось максимальное потребление кислорода, число МЕТ и количество кислорода, доставляемого в ткани за одно сердечное сокращение, т.е. «кислородный пульс». Все это ведет к снижению напряжения кислорода в тканях, ухудшает его транспорт и повышает отношение лактаты/пируваты, в результате чего увеличивается анаэробный метаболизм с ухудшением тканевой оксигенации, замедляется скорость кровотока, в том числе в анатомически нормальных КА [41].

Кроме того, выполнение стрессовой ФН после приема жирной пищи повышает тромбогенный потенциал крови (увеличивается активность VII фактора коагуляции и концентрация фибриногена, усиливается агрегация тромбоцитов за счет повышения концентрации тромбоксана А₂), а также усугубляется дисфункция эндотелия сосудов (снижение выработки вазодилататоров – простаглицина G₁₂ и оксида азота). Эти процессы ухудшают перфузию миокарда и провоцируют его ишемию. У больных с ИБС снижается порог болевой чувствительности, ухудшается переносимость ФН, т.е. снижается физическая работоспособность (ФРС), чаще развивается стенокардия с ишемической депрессией сегмента ST в более ранние сроки и появляются нарушения ритма, т.е. число положительных результатов при нагрузочном тесте удваивается (табл. 4). В связи с этим в рекомендациях АНА неоднократно озвучивается позиция о важности ограничения больными ССЗ количества потребляемой пищи (особенно жирной) перед сексуальной активностью [8].

О влиянии сексуальной активности на риск развития желудочковой аритмии сообщается мало. В исследовании V.Paolillo и соавт. сексуальная активность (не являющаяся внебрачной связью) у пациентов, перенесших ИМ, увеличивала активность желудочкового эктопического ритма [42]. В другом исследовании у мужчин после ИМ частота желудочковых нарушений ритма была меньше во время сексуальной активности, чем в период выполнения нагрузочного теста [43]. В исследовании с малым количеством пациентов (n=43, из них 8 женщин с кардиовертером/дефибрилятором) ОР развития тахикардии в период сексуальной активности оказался сравнимым с риском во время физического напряжения и эмоционального стресса [44].

Общие рекомендации по сексуальной активности при ССЗ

Аналитической комиссией Принстонского университета был разработан упрощенный алгоритм ведения пациента с ССЗ в зависимости от риска ССО, связанного с сексуальной активностью и сексуальной дисфункцией (Принстонский консенсус) [23, 24].

Ступень 1 – на начальных этапах у всех пациентов оценивается сексуальная функция общепринятыми методами. Дальнейшая клиническая оценка, основанная на данных анамнеза, физикального обследования, инструментально-лабораторном исследовании, позволяет стратифицировать (распределить) пациентов в 3 группы риска развития ССО (низкого,

Таблица 5. Сексуальная активность при разном риске ССО

Риск ССО	Действия
Низкий риск	Обследование и/или лечение основного заболевания, после чего считать безопасным возобновление сексуальной активности или инициацию лечения ЭД; повторное обследование 1–2 раза в год
Промежуточный риск	Углубленное обследование (эхокардиография, нагрузочные пробы), рестратификация ФР с целью оценки развития ССО на фоне возобновления сексуальной активности; только после этого считается безопасным возобновление сексуальной активности или лечение ЭД
Высокий риск	Незамедлительная терапия кардиальной патологии, решение о возобновлении сексуальной активности или лечении ЭД только после стабилизации клинического состояния и оптимальной терапии основного заболевания

промежуточного и высокого). Больные с промежуточным (или неопределенным) риском проходят специальное обследование сердечно-сосудистой системы для их реклассификации на группу низкого или высокого риска осложнений.

Ступень 2 – большинству пациентов низкого риска ССО рекомендуется вести обычную сексуальную активность или инициировать лечение ЭД, если это необходимо. Больным из группы высокого риска перед рассмотрением вопроса о возобновлении сексуальной активности или лечении ЭД требуется стабилизация клинического состояния посредством лечения их конкретных заболеваний. При этом следует учитывать дополнительные факторы, такие как возраст, общее состояние здоровья и мотивацию. Во всех случаях должно осуществляться длительное наблюдение с повторной оценкой клинического состояния пациента (например, через 6 мес); табл. 5.

Согласно рекомендациям научного комитета АНА (2012 г.) [8]:

1. Женщины с ССЗ должны быть проконсультированы относительно безопасных и желательных методов контрацепции, когда это необходимо (*класс I; уровень доказательств C*).
2. Клиническое состояние пациентов с ССЗ, желающих инициировать или возобновить сексуальную активность, должно быть оценено на основании истории болезни и физикального обследования (*IIa; C*).
3. Пациентам с ССЗ и низким риском ССО после оценки их клинического состояния сексуальная активность разрешается (*IIa; B*).
4. При отсутствии у больного низкого риска ССО или отсутствии у него сведений о степени риска необходимо провести тест с ФН для оценки ФРС, переносимости ФН, вероятности развития стенокардии, ишемии или аритмии (*IIa; C*).
5. Пациентам, выполняющим ФН более 3–5 МЕТ без клинических симптомов (приступа стенокардии, выраженной одышки, цианоза, гипотонии), ишемических изменений ST-сегмента или аритмии, сексуальная активность разрешается (*IIa; C*) [27, 28, 31, 45].
6. Кардиологическая реабилитация у пациентов с ССЗ уменьшает риск ССО, обусловленных сексуальной активностью (*IIa; B*) [28, 46].
7. Пациенты нестабильные, декомпенсированные и/или с клиническими симптомами ССЗ должны воздержаться от сексуальной активности до стабилизации клинического состояния и оптимально лечиться (*III; C*).

В новых рекомендациях АНА 2012 г. выделяются группы пациентов (мужчин и женщин) со стабильным течением ССЗ (асимптомных или с минимальными симптомами в течение обычной активности), которым разрешается сексуальная активность. Это пациенты: со стенокардией I–II ФК по Канадской классификации, СН I–II ФК по NYHA, легким или уме-

ренным поражением клапанов сердца, перенесшие ИМ без приступов стенокардии и других симптомов, после успешной реваскуляризации миокарда, достигающие от 3 до 5 МЕТ при тесте с ФН без клинических симптомов (стенокардии, ишемических изменений на ЭКГ и др.).

Пациентам с нестабильным или декомпенсированным состоянием (НС, декомпенсация СН, неконтролируемая аритмия, выраженные симптомы при пороках сердца) рекомендуется воздержаться от сексуальной активности до стабилизации клинического статуса, и им должна проводиться адекватная терапия.

Одним из методов, позволяющих правильно оценить клиническое состояние пациента и определить риск развития ССО при сексуальной активности, является нагрузочный тест. Выполнение пробы со ступенчатым увеличением ФН дает врачу ценную информацию об уровне функциональной способности пациента и показывает, как он реагирует на данный объем физической работы. У больного, способного выполнять нагрузку более 3–5 МЕТ без появления приступов стенокардии и ишемических изменений на ЭКГ, трудностей во время сексуальной активности не возникает.

Пациентам, перенесшим острый коронарный синдром (ОКС), операции на сердце или сосудах, восстанавливать физические силы помогает участие в программах реабилитации, основу которых составляют ФТ. *Кардиореабилитация с регулярными ФТ умеренной интенсивности – неотъемлемая стратегия улучшения клинического, физического и психологического состояния пациентов с ССЗ, планирующих сексуальную активность* [8]. Именно повышение ФРС указывает на возможный и безопасный возврат больного с различной сердечно-сосудистой патологией к сексуальной активности.

В наших исследованиях изучалось влияние умеренных ФТ разной продолжительности на показатели ФРС у различных категорий пациентов с ССЗ (табл. 6).

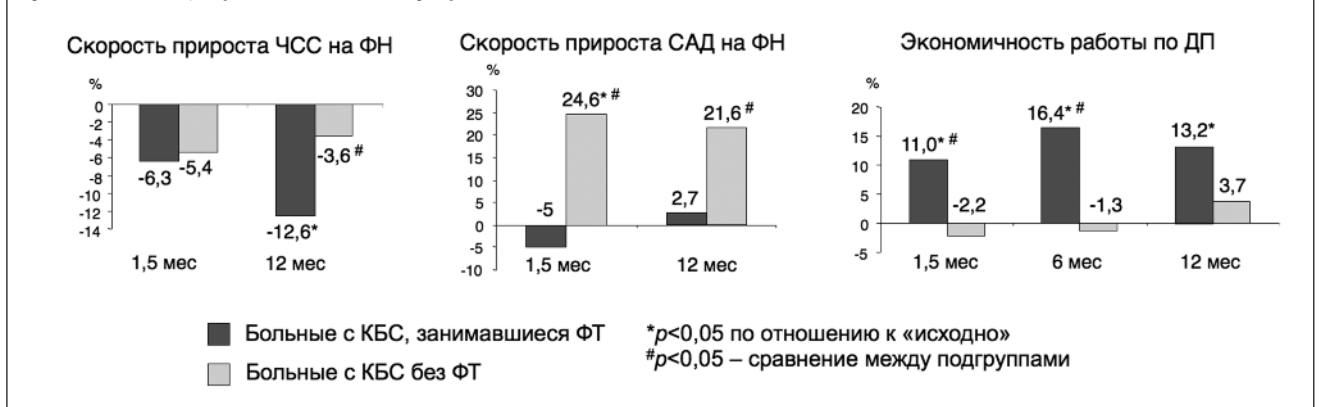
Как видно, повышение ФРС в процессе физической реабилитации напрямую связано с уменьшением выраженности клинических симптомов заболевания, улучшением качества жизни больных и снижением риска ССО у пациентов с ССЗ. Регулярная ФТ, уменьшая развитие ИМ, также снижает риск развития триггера ИМ в период сексуальной активности [28, 46]. В наших исследованиях отмечено положительное влияние ФТ на скоростные показатели гемодинамики: у тренировавшихся больных с ИБС при возрастании объема выполняемой ФН скорость прироста ЧСС и уровней АД на нагрузке существенно снижалась в отличие от нетренировавшихся (рис. 1) [49]. При этом в период ФН возрастала «экономичность работы сердца», т.е. отношение общего объема выполненной работы к среднему приросту величины двойного произведения (ДП) за нагрузочный период.

Таблица 6. Влияние систематических ФТ на показатели ФРС, клинические симптомы и ССО у больных с ССЗ

Пациенты	Длительность ФТ	Результат влияния ФТ, Δ, %	
		ФРС группа ФТ vs группы контроля, без ФТ	Клинические симптомы и ССО
ИБС+ОКС (НС+ИМ), n=373 [47]	6 мес	После ФТ ↑ на 59,4% vs отсутствия изменений в группе контроля	После ФТ ↓ на 45,6% приступов стенокардии/нед; через 12 мес после ФТ ↓ риска ССО в 2,7 раза vs группы контроля
ИБС + перенесенный ИМ, n=60 [48]	6 мес	После ФТ ↑ на 25%	После ФТ ↓ на 87% приступов стенокардии/нед, ↓ на 27% эпизодов ишемии и ↑ на 22% показателей качества жизни
ИБС+ЭВВ, n=100 [49]	1,5 мес	После ФТ ↑ на 42,3% vs группы контроля ↑ на 23,9%	После ФТ ↓ на 15,6% приступы стенокардии/нед (в группе контроля ↑ на 32%), ↑ на 29% показателей качества жизни (в группе контроля без Δ); через 12 мес после ФТ ↓ в 3,1 раза риска ССО vs группы контроля
ИБС+АКШ, n=36*	4 мес	После ФТ ↑ на 63,2% vs отсутствия изменений в группе контроля	После ФТ ↓ на 8,8% ЧСС (в группе контроля без Δ), ↑ на 29% качества жизни (в группе контроля ↓ на 14,5%); через 12 мес улучшение клинического состояния после ФТ у 44,8% пациентов (в группе контроля у 11,2% пациентов)
ИБС+СД типа 2, n=38 [50]	2,5 мес	После ФТ ↑ на 28,2%	После ФТ через 6 мес ↓ на 38% приступов стенокардии/нед, ↑ на 30% показателей качества жизни (в группе контроля ↓ на 16,1%)
	6 мес	После ФТ ↑ на 55% vs группы контроля ↓ на 13%	
СН II–III ФК по NYHA, n=40*	3 мес	После ФТ ↑ на 19,3% vs группы контроля ↓ на 16%	После ФТ ↓ на 20% приступов стенокардии/нед (в группе контроля ↑ на 14%), ↓ на 10% одышки при ФН (в группе контроля без Δ); ↓ на 10% утомляемости (в группе контроля без Δ); ↑ на 18% качества жизни (в группе контроля ↓ на 11%)
	6 мес	После ФТ ↑ на 33% vs группы контроля ↓ на 26,7%	После ФТ ↓ на 30% приступов стенокардии/нед (в группе контроля ↑ на 18%); ↓ на 15% одышки при ФН (в группе контроля без Δ); ↓ на 20% утомляемости (в группе контроля без Δ); ↑ на 28,4% качества жизни (в группе контроля на 26,9%)
ИБС + дисфункция левого желудочка, n=60*	6 мес	После ФТ ↑ на 32,6% vs отсутствия изменений в группе контроля	После ФТ ↓ на 30% эпизодов ишемии при ФН, ↓ на 27% одышки при ФН, нормализация показателей variability сердечного ритма

Примечание. ЭВВ – эндоваскулярное вмешательство на КА – ангиопластика/стентирование; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ↓ – снижение показателя; ↑ – повышение показателя; *собственные данные, публикуются впервые.

Рис. 1. Изменения (Δ, %) скорости прироста ЧСС, САД и экономичности работы по ДП в ответ на ФН после 1,5 мес курса ФТ у больных с КБС, перенесших эндоваскулярное вмешательство на КА.



Можно полагать, что после курса ФТ прирост ЧСС и АД в ответ на сексуальную активность также уменьшится, что приведет к снижению потребности миокарда в кислороде (за счет увеличения экономичности работы сердца). Все это благоприятно повлияет на состояние больного ССЗ, не ухудшит его самочувствия, а напротив, повысит качество сексуальной активности [8].

Физиологическая потребность в сексуальной активности должна приниматься во внимание и у женщин с ССЗ, при этом следует грамотно решать вопрос о контрацепции, особенно у женщин с пороками сердца, дилатационной кардиомиопатией и т.п. [8]. Следует помнить, что комбинированные оральные гормональные контрацептивные препараты могут увеличивать риск тромboэмболических осложнений, в связи с этим необходимо учитывать существующие рекомендации по их применению [51].

Среди общих рекомендаций экспертов научного комитета АНА – советы пациентам с ССЗ соблюдать ряд определенных правил: быть хорошо отдохнувшими в период сексуальной активности, избегать несемейную обстановку и случайных партнеров, а также перед планируемой сексуальной активностью *не передать* (прежде всего жирной калорийной пищи) и *не употреблять алкоголь* [8].

Сердечно-сосудистые препараты и сексуальная функция

Сегодня активно обсуждается вопрос о влиянии препаратов, применяемых для лечения сердечно-сосудистой патологии, на сексуальную функцию. По данным одних исследований, в 25% случаев возникновение ЭД так или иначе связано с приемом лекарственных средств [52–54]. Среди классов сердечно-сосудистых препаратов лидирующие позиции в развитии ЭД занимают тиазидные диуретики и β-ад-

реноблокаторы (БАБ). В то же время недавние исследования и обзоры не выявили четкой связи между современными сердечно-сосудистыми препаратами и ЭД [55–58].

Клиническими признаками медикаментозной ЭД следует считать относительно быстрое начало, временную связь с приемом препарата, отрицательное влияние на разные звенья полового акта и уменьшение выраженности расстройства или полное его исчезновение после отмены препарата. Если прием сердечно-сосудистого препарата совпадает с появлением жалоб пациента на сексуальную дисфункцию, то необходимо более детально разобраться в данной ситуации и определить (по возможности), действительно ли сексуальная дисфункция обусловлена этим лекарством или она связана с основным заболеванием, тревогой или депрессией у пациента.

Эксперты научного комитета АНА (2012 г.) указывают на то, что сердечно-сосудистые лекарства, улучшающие симптомы болезни и выживаемость пациентов, не должны быть приостановлены в своем приеме из-за их влияния на сексуальную функцию [8]. Но класс данной рекомендации научного комитета АНА и уровень ее доказанности достаточно низкие (*класс III: вред; уровень доказательств C*). Хотя эксперты научного комитета АНА выдвигают положение об отсутствии какого-либо специфического класса кардиоваскулярных препаратов, улучшающих сексуальную функцию или активность у пациентов с ССЗ, необходимо признать, что эта позиция спорная, поскольку препараты даже в пределах одного класса могут по-разному влиять на сексуальное поведение.

Впервые в Европейских рекомендациях по управлению АГ (2009 г., пересмотр рекомендаций 2007 г.) появился маленький раздел «АГ и ЭД», в котором рассматриваются вопросы нарушения ЭД [59]. В рекомендациях сказано, что ЭД встречается у пациентов с АГ и является предиктором будущих ССО. Имеются факты, говорящие о том, что ЭД, с одной стороны, есть результат самой болезни, а с другой – следствие медикаментозной терапии. Среди антигипертензивных препаратов выделяются классы, оказывающие на эректильную функцию: *негативный эффект* – это диуретики и БАБ (в первую очередь неселективные), *нейтральный эффект* – антагонисты кальция, возможно, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ (хотя в отношении этих классов препаратов имеются противоречивые данные) и *полезный эффект* – блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА) и селективный БАБ с вазодилатирующим действием небиволол [22, 59].

С учетом этих фактов врачам следует избегать назначения препаратов с возможным негативным влиянием на сексуальную сферу у больных с ЭД, тщательно подбирать дозу препарата и вводить в терапию пациента лекарства нейтрального, но еще лучше позитивного воздействия на сексуальную активность. Вместе с тем существует опасность спровоцировать у пациента развитие тревоги по поводу ЭД, индуцированной лекарством. В специальных исследованиях было показано, что информирование (предупреждение) пациента о возможном развитии ЭД при приеме лекарства (в частности, БАБ) часто вызывало тревожность и вторичную (психогенную) ЭД [60]. Поэтому практикующим врачам следует помнить о возможных нежелательных явлениях в сексуальной сфере на фоне терапии и проводить беседы с пациентами на эту тему, но обдуманно и деликатно.

Исследование среди 2337 мужчин, которые наблюдались в течение 5 лет, определило ОР развития ЭД при лечении разными препаратами [61]. Этот риск составил на приеме органических нитратов 0,8%, статинов – 0,9%, селективных БАБ – 1,0%, ИАПФ – 1,2%, диуретиков – 1,4%, антагонистов кальция – 1,8% и неселективных БАБ – 2,0% (самый высокий риск).

В 5-летнем исследовании MRC (Medical Research Council) с участием 17 354 больных АГ показано, что преждевременное прекращение лечения по причине развития ЭД чаще встречалось у пациентов, принимавших тиазидный диуретик (12,6% на 1 тыс. человеко-лет, $p < 0,001$) или БАБ (6,3% на 1 тыс. человеко-лет, $p < 0,001$), относительно пациентов, находившихся на плацебо (1,3% на 1 тыс. человеко-лет, $p < 0,001$) [6].

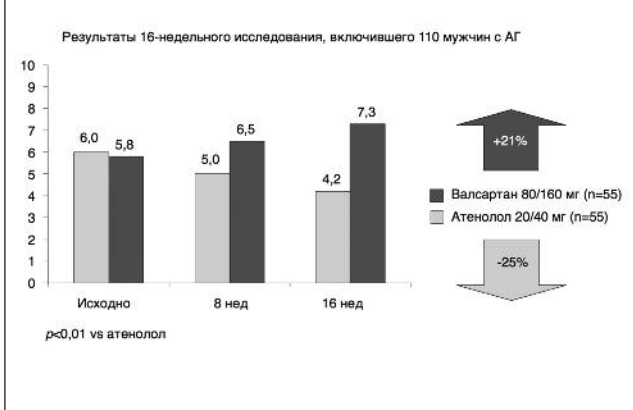
Пациентов, у которых ЭД развивается как результат терапии тиазидными диуретиками, следует переводить на петлевые диуретики (если этот класс препаратов необходим пациенту) или на класс препаратов с нейтральным или положительным эффектами [8].

Показано, что спиронолактон может вызывать ЭД и антиандрогенный эффект у мужчин, что «компрометирует» их сексуальную функцию и активность. В данном случае подходящей альтернативой является новый высокоселективный конкурентный антагонист альдостерона – эплеренон. По сравнению со спиронолактоном эплеренон обладает меньшим сродством к рецепторам прогестерона (менее 1%) и андрогеновым рецепторам (менее 0,1%). Этим объясняется лучшая переносимость эплеренона и меньшая частота развития эндокринологических осложнений (в виде гинекомастии и импотенции у мужчин или дисменореи у женщин), свойственных спиронолактону [62]. Гинекомастия у мужчин и дисменорея у женщин на фоне эплеренона встречаются реже (менее 1% случаев), чем на спиронолактоне (10%). Эплеренон эффективен у пациентов с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском – с острым ИМ, осложненной клинической СН или дисфункцией левого желудочка (фракция выброса менее 40%). Добавление его к стандартной терапии этих пациентов исходно в дозе 25 мг/сут с последующим переходом на поддерживающую дозу (50 мг/сут) на длительный период позволяет существенно снизить риск серьезных ССО, включая внезапную смерть и общую смертность.

Остро стоит вопрос об использовании в терапии БАБ, в которых особенно нуждаются пациенты с ИБС, перенесенным ИМ, СН. Анализ 6 исследований с включением 15 тыс. пациентов с АГ и ИБС обнаружил, что терапия БАБ увеличивает сексуальную дисфункцию только в 5 случаях на 1 тыс. пациентов в год и импотенцию в 3 случаях на 1 тыс. пациентов в год [63]. БАБ первых поколений чаще вызывают ЭД, чем современные высокоселективные БАБ (биспролол, метопролол сукцинат), нейтрально действующие на сексуальную и эректильную функции.

В проспективном исследовании ($n=1251$) показано, что при приеме препаратов от 6 до 14 нед биспролол не провоцировал развития сексуальной дисфункции: она встречалась в таком же проценте случаев, что и на плацебо (2,1% против 1,8% пациентов) в отличие от эналаприла, где сексуальная дисфункция развивалась у 2,9% пациентов [64].

Исследование у пациентов с АГ (средний возраст 39,2 года) продемонстрировало большее увеличение линейной скорости кровотока, по данным доплерографии, и кровенаполнения полового органа, по данным радиоизотопной фаллографии, на терапии би-

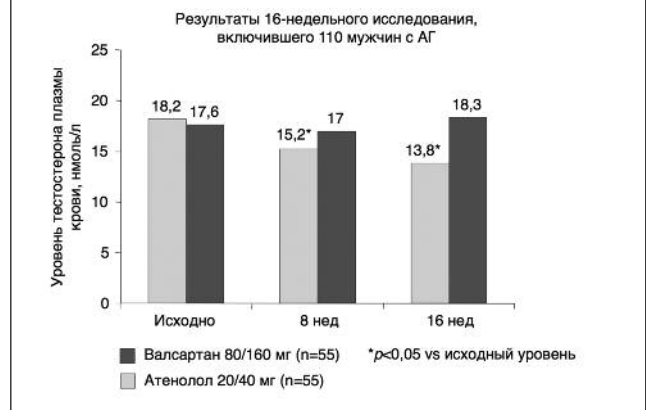
Рис. 2. Влияние терапии валсартаном и ателололом на сексуальную активность мужчин с АГ.

сопрололом в отличие от ателолола [6]. Это указывало на улучшение эректильной функции на терапии биспрололом.

Среди БАБ выделяется небиволол – это суперселективный БАБ с выраженным вазодилатирующим свойством [65]. В отличие от других БАБ небиволол улучшает эректильную функцию. В 12-недельном многоцентровом рандомизированном исследовании у женатых мужчин с АГ (n=131) прием небиволола 5 мг/сут не подавлял сексуальное влечение в отличие от приема ателолола и при комбинации ателолола с хлорталидоном, снижающих его [66].

Большой практический интерес представляет позитивное влияние на сексуальную функцию препаратов из группы БРА. В исследовании J.Sago и соавт. оценивалось 12-недельное действие лозартана 50 мг у 82 мужчин с АГ и ЭД. Лозартан достоверно увеличивал сексуальную удовлетворенность (от 7,3% пациентов исходно до 58,5% пациентов после лечения, $p < 0,001$) и количество пациентов с высокой сексуальной активностью (от 40,5 до 62,3% соответственно) на фоне уменьшения доли пациентов, жалующихся на ЭД (75,3% против 11,8% соответственно) [67]. Многоцентровое контролируемое исследование LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction) не выявило отрицательного влияния лозартана на сексуальную функцию мужчин.

Одним из хорошо изученных и перспективных сердечно-сосудистых препаратов в отношении улучшения сексуальной функции при ССЗ является валсартан (препарат из группы БРА). Валсартан (Диован®) продемонстрировал свою высокую клиническую эффективность в снижении риска ССО, улучшений почечной дисфункции и метаболических нарушений у пациентов с различными ССЗ: АГ, ИБС, СН, сахарным диабетом (СД). Хорошая эффективность и безопасность терапии, основанной на валсартане (Диован®), в том числе в комбинации с диуретиком и/или антагонистом кальция, была показана и на российской популяции пациентов в многочисленных наблюдательных исследованиях. Так, в исследовании ЭКСТРА-2, проводимом в условиях реальной клинической практики, изучались терапевтический эффект и переносимость фиксированной комбинации валсартана и амлодипина (препарат Эксфорж®) у 2874 пациентов с АГ [68]. Установлено, что прием Эксфоржа в течение 12 нед сопровождался достоверным ($p < 0,0001$) и быстрым снижением уровня АД на 38,9/19,6 мм рт. ст. с достижением его целевого значения (менее 140/90 мм рт. ст.) у 80% пациентов. Причем отличный контроль АД на фоне фиксиро-

Рис. 3. Влияние терапии валсартаном и ателололом на концентрацию тестостерона плазмы крови у мужчин с АГ.

ванной комбинации валсартана и амлодипина сочетался с ее хорошей переносимостью.

Активно изучался вопрос о влиянии валсартана (Диован®) на сексуальную активность и функцию. Так, в двойном слепом рандомизированном исследовании с перекрестным дизайном с включением 160 женатых мужчин в возрасте 40–49 лет с впервые выявленной АГ исследовалось влияние 10-месячной терапии валсартаном и карведилолом на уровни АД и сексуальную активность. Оказалось, что при одинаковом снижении уровня АД число сексуальных эпизодов увеличивалось (на 19%, $p < 0,05$) на валсартане и уменьшалось (на 50%, $p < 0,05$) на карведилоле [69].

В результате 16-недельного исследования 110 мужчин с АГ установлено, что при одинаковом снижении уровня АД валсартан вызывал заметное повышение сексуальной активности, тогда как ателолол, напротив, снижал ее (рис. 2) [70]. При этом на терапии ателололом отмечалось снижение уровня тестостерона, что являлось неблагоприятным фактом, тогда как на валсартане его концентрация не изменялась (рис. 3).

Другое проспективное открытое исследование с участием 5749 мужчин с АГ показало, что валсартан в дозе 80/160 мг/сут в качестве 6-месячной монотерапии (n=2064) или в составе комбинированной терапии (n=1438) улучшал все основные параметры сексуальной функции: общее удовлетворение увеличилось на 46%, эрекция – на 40%, сексуальное влечение – на 21% и удовлетворение от полового акта – на 40% [71]. Это свидетельствует о положительном влиянии терапии на сексуальную активность и в целом на качество жизни пациента.

Большинство исследований по оценке сексуальной функции выполнено у мужчин, тогда как исследований с включением женщин практически не проводилось. Исключением явилось исследование R.Fogari и соавт., которые изучали влияние валсартана в дозе 80/160 мг/сут в сравнении с ателололом в дозе 50/100 мг/сут на сексуальное поведение 120 женщин с АГ в возрасте 51–55 лет [72].

Женщины, получавшие валсартан, отметили достоверное улучшение сексуальной активности и сексуальной функции в отличие от ателолола, который достоверно снижал эти показатели (рис. 4).

В исследовании В.И.Подзолкова и соавт. впервые были получены данные о благоприятном влиянии 12-недельной терапии, основанной на валсартане (доза 80–320 мг/сут), на отдельные показатели, характеризующие сексуальную функцию у 312 российских пациентов с АГ (анкета разработана на основе Международного индекса эректильной функции и

включала 5 универсальных вопросов для мужчин и женщин [73]. После лечения валсартаном количество пациентов без сексуальной активности уменьшилось с 22 до 16% ($p < 0,05$) и увеличилась доля пациентов с успешными попытками совершить половой акт: с 5–6 попытками от 7 до 20% пациентов ($p < 0,05$) и с 7–10 попытками от 0 до 7% пациентов ($p < 0,05$). В процессе лечения практически в 2 раза увеличилось число лиц, охарактеризовавших удовлетворенность своей сексуальной жизнью как «очень удовлетворен(а)».

Имеется несколько объяснений благоприятного влияния валсартана на сексуальную функцию мужчин и женщин: это прямой вазодилатирующий эффект с улучшением эндотелиальной функции; уменьшение ремоделирования микроциркуляторных сосудов; снижение содержания соединительной ткани в кавернозных телах; увеличение уровня тестостерона у мужчин; эффект метаболитов ангиотензина II на дофаминергическую систему, участвующую в регуляции полового поведения; общее улучшение качества жизни [70, 71].

Таким образом, врач должен помнить о возможности влияния сердечно-сосудистых препаратов на сексуальную сферу мужчин и женщин, обсуждать данную проблему со своим пациентом. Необходимо продолжить исследования по оценке воздействия современных сердечно-сосудистых препаратов на ЭД и сексуальную активность. Важно изучать влияние кардиоваскулярных препаратов как на ФРС, так и качество жизни пациента, поскольку у большинства из них их ухудшение сопряжено с уменьшением или отсутствием сексуального интереса.

Образовательный аспект и сексуальная активность

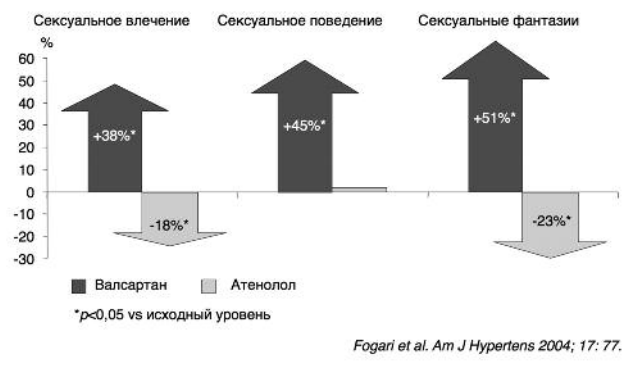
Рекомендация АНА (2012 г.) [8]:

Пациентов и их партнеров или супругов необходимо проконсультировать в отношении возобновления сексуальной активности после острых событий, новых диагнозов ССЗ, проведенных оперативных вмешательств и имплантации кардиовертера/дефибрилятора (I; B).

Несмотря на то что консультирование пациентов и их партнеров в отношении сексуальной активности – важный элемент кардиореабилитации, в клинической практике такая помощь оказывается очень редко [74, 75]. Во многом отказ от обсуждения данных вопросов связан с элементарным отсутствием знаний этих проблем и ограничением времени врача. Проведенные исследования показали, что большинство пациентов и их партнеров не владеют знаниями в отношении вопроса сексуальной активности и не информированы, когда они могут возобновить ее после появления или обострения ССЗ [76–78].

Определенная проблема имеется и с партнерами пациентов, страдающих ССЗ. Партнеры пациента, как правило, часто испытывают тревогу в отношении сексуальной активности, что может негативно сказаться в целом на сексуальной активности пары [79, 80]. Информация о сексуальной активности должна стать доступной для пациентов (лучше в письменной форме в виде памятки) и их партнеров [81]. Врачу следует помнить, что обсуждение сексуальной активности при ССЗ приемлемо для мужчин и женщин независимо от их возраста. Инициатором обсуждения проблемы сексуального поведения должен выступать врач, и данная дискуссия может быть открыта как для пациента, так и его партнера. С целью выявления сексуальной дисфункции в клинической практике необходимо использовать рекомендуемые опросники [82].

Рис. 4. Влияние валсартана и ателолола на показатели сексуальной активности у женщин с АГ.



В целом пациенты с ССЗ должны быть хорошо отдохнувшими в период сексуальной активности, избегать несемейную обстановку и случайных партнеров во время сексуальной активности, не передатать и не употреблять алкоголь до сексуальной активности и использовать положения, которые не ограничивают дыхание, что важно при ряде сердечно-сосудистой патологии [8].

Рандомизированные исследования продемонстрировали, что консультирование пациентов с ССЗ, в том числе в рамках образовательных «Школ для пациентов» по вопросам сексуальной активности увеличивает их знания, способствует большему возврату числа лиц к нормальной сексуальной активности, увеличивает уверенность в себе и уменьшает страх перед возобновлением сексуальной активности [8].

В планируемой II части статьи в следующем номере журнала будут рассматриваться вопросы сексуальной активности при часто встречающихся ССЗ, обсуждаться психологические аспекты и возможности применения ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 для лечения ЭД при сердечно-сосудистой патологии.

Список использованной литературы

- Schumm LP, Laumann EO, Levinson W et al. A study of sexuality and health among older adults in the United States. *N Engl J Med* 2007; 357: 762–74.
- Тепляков АТ., Пушников ЕЮ., Степанова ТА., Калужин ВВ. Сексуальная дисфункция у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. *Тер. архив*. 2002; 10: 77–80.
- Верткин АЛ., Пушкарь ДЮ., Тополянский АВ., Сегал АС. Эректильная дисфункция. *Лечащий врач*. 2003; 7: 1–7.
- Kriston L, Gunzler C, Agyemang A et al. SPARK Study Group. Effect of sexual function on health-related quality of life mediated by depressive symptoms in cardiac rehabilitation: findings of the SPARK project in 493 patients. *J Sex Med* 2010; 7: 2044–55.
- Friedman S. Cardiac disease, anxiety, and sexual functioning. *Am J Cardiol* 2000; 86: 46–50.
- Верткин АА., Пушкарь ДЮ., Долаберидзе ДЗ., Полупанова ЮС. Современные представления об эректильной дисфункции и новые методы ее лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2005; 4 (3): 101–12.
- Sasayama S, Ishii N, Ishikura F et al. Men's Health Study: epidemiology of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 67: 656–9.
- Levine GN, Steinke EE, Bakaeen FG et al. Sexual activity and cardiovascular disease a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125: 1058–72.
- Boblen JG, Held JP, Sanderson MO, Patterson RP. Heart rate, rate pressure product, and oxygen uptake during four sexual activities. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1745–74.

10. Chen X, Zhang Q, Tan X. Cardiovascular effects of sexual activity. *Indian J Med Res* 2009; 130: 681–8.
11. Kruger T, Exton MS, Pawlak C et al. Neuroendocrine and cardiovascular response to sexual arousal and orgasm in men. *Psychoneuroendocrinol* 1998; 23: 401–11.
12. Exton MS, Bindert A, Kruger T et al. Cardiovascular and endocrine alterations after masturbation-induced orgasm in women. *Psychosom Med* 1999; 61: 280–9.
13. Stein RA. Cardiovascular response to sexual activity. *Am J Cardiol* 2000; 86: 27–9.
14. Littler WA, Honour AJ, Sleight P. Direct arterial pressure, heart rate and electrocardiogram during human coitus. *J Reprod Fertil* 1974; 40: 321–31.
15. Carmichael MS, Warburton VL, Dixon J, Davidson JM. Relationships among cardiovascular, muscular, and oxytocin responses during human sexual activity. *Arch Sex Behav* 1994; 23: 59–79.
16. Carmichael MS, Warburton VL, Dixon J, Davidson JM. Relationships among cardiovascular, muscular, and oxytocin responses during human sexual activity. *Arch Sex Behav* 1994; 23: 59–79.
17. Exton NG, Truong TC, Exton MS et al. Neuroendocrine response to film-induced sexual arousal in men and women. *Psychoneuroendocrinol* 2000; 25: 187–99.
18. Boblen JG, Held JP, Sanderson MO, Patterson RP. Heart rate, rate-pressure product, and oxygen uptake during four sexual activities. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1745–8.
19. Cheitlin MD. Sexual activity and cardiac risk. *Am J Cardiol* 2005; 96: 24–8.
20. Аронов ДМ. Реабилитация больных, перенесших инфаркт миокарда на диспансерно-поликлиническом этапе. Метод. рекомендации. М.: МЗ СССР, 1983.
21. Drory Y, Shapira I, Fisman EZ, Pines A. Myocardial ischemia during sexual activity in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 75: 855–7.
22. Хирманов В.Н. Эректильная дисфункция у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: от выяснения причин к лекарственной терапии. *Фарматека*. 2004; 14: 260–31.
23. Kostis JB, Jackson G, Rosen R et al. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). *Am J Cardiol* 2005; 96: 313–21.
24. De Busk R, Drory Y, Goldstein I et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of The Princeton Consensus Panel. *Am J Cardiol* 2000; 86: 175–81.
25. De Busk RF. Sexual activity in patients with angina. *JAMA* 2003; 290: 3129–32.
26. Drory Y. Sexual activity and cardiovascular risk. *Eur Heart J Suppl* 2002; 4 (Suppl. H): 13–8.
27. Dababreh IJ, Paulus JK. Association of episodic physical and sexual activity with triggering of acute cardiac events: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 1225–33.
28. Muller JE, Mittleman MA, Maclure M et al. Determinants of myocardial infarction onset study investigators. Triggering myocardial infarction by sexual activity: low absolute risk and prevention by regular physical exertion. *JAMA* 1996; 275: 1405–9.
29. Slag MF, Morley JE, Elson MK et al. Impotence in medical clinic outpatients. *JAMA* 1983; 249: 1736–40.
30. Rosen RC, Kostis JB, Jekelis A et al. Sexual sequelae of antihypertensive drugs: treatment effects on self-report and physiological measures in middle-aged male hypertensives. *Arch Sex Behav* 1994; 23 (2): 135–52.
31. Moller J, Ablbom A, Hulting J et al. Sexual activity as a trigger of myocardial infarction: a case-crossover analysis in the Stockholm Heart Epidemiology Programme (SHEEP). *Heart* 2001; 86: 387–90.
32. Moss AJ, Benborin J. Prognosis and management after a first myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 322: 743–53.
33. Kolman PBR. Sexual dysfunction and the post myocardial infarction patient. *J Cardiac Rehabil* 1994; 4: 334–40.
34. Eliot RS, Miles RR. Advising the cardiac patient about sexual intercourse. *Med Ap Hum Sex* 1985; 9: 49–50.
35. Kavangab T, Shephard RJ. Sexual activity after myocardial infarction. *Can Med Assoc J* 1997; 16: 1250–5.
36. Ueno M. The so-called coition death [in Japanese]. *Nippon Hoigaku Zasshi* 1963; 17: 330–40.
37. Krauland W, Underwarter T. Herzinfarkt und Sexualität aus der Sicht des Rechtsmediziners [in German]. *Sexualmedezin* 1976; 10: 20–3.
38. Parzeller M, Raschka C, Bratzke H. Sudden cardiovascular death during sexual intercourse: results of a legal medicine autopsy study. *Z Kardiol* 1999; 88: 44–8.
39. Бубнова М.Г. Влияние алиментарной жировой нагрузки на показатели газообмена и физическую работоспособность у здоровых и больных КВС. *Кардиология*. 1993; 4: 5–7.
40. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Салманова А.С. Влияние пищевой жировой нагрузки на показатели физической работоспособности, газообмена и ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца. *Лечебная физкультура и спортивная медицина*. 2010; 10 (82): 31–8.
41. Bloomer RJ, Kelsey H, Fisher-Wellman J et al. The effect of long-term, high-volume aerobic exercise training on postprandial lipemia and oxidative stress. *The physician and sports medicine*. 38 (1). doi: 10.3810/psm.2010.04.1763
42. Paolillo V, Marra S, Chiappa E et al. Influence of sleep, wakefulness and some daily activities on ventricular ectopic activity in recent myocardial infarction (author's translation). *G Ital Cardiol* 1981; 11: 12–22.
43. Kavanagh T, Shephard RJ. Sexual activity after myocardial infarction. *Can Med Assoc J* 1977; 116: 1250–3.
44. Fries R, Konig J, Schafers HJ, Bohm M. Triggering effect of physical and mental stress on spontaneous ventricular tachyarrhythmias in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Clin Cardiol* 2002; 25: 474–8.
45. De Busk RF, Blomquist CG, Kouchoukos NT et al. Identification and treatment of low-risk patients after acute myocardial infarction and coronary-artery bypass graft surgery. *N Engl J Med* 1986; 314: 161–6.
46. Stein RA. The effect of exercise training on heart rate during coitus in the post myocardial infarction patient. *Circulation* 1977; 55: 738–40.
47. Аронов Д.М., Красницкий В.В., Бубнова М.Г. и др. Физические тренировки в комплексной реабилитации и вторичной профилактике на амбулаторно-поликлиническом этапе у больных ишемической болезнью сердца после острых коронарных осложнений. *Российское кооперативное исследование. Кардиология*. 2006; 9: 33–8.
48. Аронов Д.М., Тартаковский Л.Б., Новикова Н.К. и др. Значение триметазидина в реабилитации больных после инфаркта миокарда. *Кардиология*. 2002; 42 (2): 14–20.
49. Бубнова М.Г., Сеченова Е.В., Аронов Д.М. Оценка эффективности ранней комплексной постстационарной реабилитации больных коронарной болезнью сердца после вмешательств на коронарных сосудах на диспансерно-поликлиническом этапе. *Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии*. 2011; 1: 86–91.
50. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Перова Н.В., Зволинская Е.Ю. Физические нагрузки и атеросклероз: влияние динамических нагрузок разной интенсивности на показатели липидтранспортной системы и углеводного обмена у больных коронарной болезнью сердца и сахарным диабетом типа 2. *Кардиология*. 2005; 11: 33–40.
51. Sable C, Foster E, Uzark K et al. Best practices in managing transition to adulthood for adolescents with congenital heart disease: the transition process and medical and psychosocial issues: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 1454–85.
52. Vigil M, Kaemmerer M, Seifert-Klauss V et al. Contraception in women with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1317–21.
53. Dusing R. Sexual dysfunction in male patients with hypertension: influence of antihypertensive drugs. *Drugs* 2005; 65: 773–86.
54. Grimm RH Jr, Grandits GA, Prineas RJ et al. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygie-

- nic treatment in hypertensive men and women. *Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS)*. *Hypertension* 1997; 29 (1): 8–14.
55. Franzen D, Metba A, Seifert N et al. Effects of b-blockers on sexual performance in men with coronary heart disease: a prospective, randomized and double blinded study. *Int J Impot Res* 2001; 13: 348–51.
56. Baumbakel M, Schlimmer N, Kratz M et al. Cardiovascular risk, drugs and erectile function: a systematic analysis. *Int J Clin Pract* 2011; 65: 289–98.
57. Erdmann E. Safety and tolerability of beta-blockers: prejudices & reality. *Indian Heart J* 2010; 62: 132–5.
58. Jackson G, Betteridge J, Dean J et al. A systematic approach to erectile dysfunction in the cardiovascular patient: a Consensus Statement: update 2002. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 663–71.
59. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Roset E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertension* 2009; 27: 2112–58.
60. Silvestri A, Galetta P, Cerquetani E et al. Report of erectile dysfunction after therapy b-blockers is related to patient knowledge of side effects and reversed by placebo. *Eur Heart J* 2003; 24: 1928–32.
61. Shiri R, Koskimaki J, Hakkinen J et al. Cardiovascular drug use and the incidence of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2007; 19: 208–12.
62. Бубнова МГ. Улучшение выживаемости больных после инфаркта миокарда с дисфункцией левого желудочка и признаками сердечной недостаточности: фокус на антагонисты альдостерона. *Кардиосоматика*. 2012; 1: 5–12.
63. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS et al. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA* 2002; 288: 351–7.
64. Prisant LM, Weir MR, Frisbman WH et al. Self reported sexual dysfunction in men and women treated with bisoprolol, hydrochlorothiazide, enalapril, amlodipine, placebo or bisoprolol/hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens* 1999; 1: 22–6.
65. Бубнова МГ. Плейотропные эффекты суперселективного β_1 -блокатора небиволола у пациентов с артериальной гипертензией. *Консилиум*. 2007; 9 (9): 52–60.
66. Boydak B, Nalbantgil S, Fici F et al. A randomized comparison of the effects of nebivolol and atenolol with and without chlorthalidone on the sexual function of hypertensive men. *Clin Drug Invest* 2005; 25 (6): 409–15.
67. Caro J, Vidal J, Vicente J et al. Sexual dysfunction in hypertensive patients treated with losartan. *Am J Med Sci* 2001; 321 (5): 336–41.
68. Карпов ЮА, Чазова ИЕ, Вигдорчик АВ. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации аmlодипина и валсартана в лечении артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики: результаты Российского наблюдательного исследования ЭКСТРА-2. *Системные гипертензии*. 2010; 4: 14–20.
69. Fogari R, Corradi I, Poletti L et al. Sexual activity in hypertensive males treated with valsartan or carvediol. A cross-over study. *J Hypertension* 1999; 17 (Suppl. 3): s65.
70. Fogari R, Preti P, Derosa G et al. Effect of antihypertensive treatment with valsartan or atenolol on sexual activity and plasma testosterone in hypertensive men. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58 (3): 177–80.
71. Düsing R. Effect of the angiotensin II antagonist valsartan on sexual function in hypertensive men. *Blood Press Suppl* 2003; 2: 29–34.
72. Fogari R, Preti P, Zoppi A et al. Effect of Valsartan and atenolol on sexual behavior in hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2004; 17: 77–81.
73. Подзолков ВИ, Булатов ВА, Вигдорчик АВ. и др. Валсартан в повседневной клинической практике России: антигипертензивный эффект и влияние на сексуальную функцию у пациентов с артериальной гипертензией. *Рационал. фармакотерапия в кардиологии*. 2010; 6 (2): 166–72.
74. Mosack V, Steinke EE. Trends in sexual concerns after myocardial infarction. *J Cardiovasc Nurs* 2009; 24: 162–70.
75. Jaarsma T, Stromberg A, Fridlund B et al. UNITE Research Group. Sexual counselling of cardiac patients: nurses' perception of practice, responsibility and confidence. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2010; 9: 24–9.
76. Bedell SE, Duperval M, Goldberg R. Cardiologists' discussions about sexuality with patients with chronic coronary artery disease. *Am Heart J* 2002; 144: 239–42.
77. Steinke E, Patterson-Midgley P. Sexual counseling following acute myocardial infarction. *Clin Nurs Res* 1996; 5: 462–72.
78. Akdolun N, Terakye G. Sexual problems before and after myocardial infarction: patients' needs for information. *Rehabil Nurs* 2001; 26: 152–8.
79. Arenball E, Kristofferzon ML, Fridlund B, Nilsson U. The female partners' experiences of intimate relationship after a first myocardial infarction. *J Clin Nurs* 2011; 20: 1677–84.
80. Arenball E, Kristofferzon ML, Fridlund B et al. The male partners' experiences of the intimate relationships after a first myocardial infarction. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2011; 10: 108–14.
81. Ivarsson B, Fridlund B, Sjoberg T. Information from health care professionals about sexual function and coexistence after myocardial infarction: a Swedish national study. *Heart Lung* 2009; 38: 330–5.
82. Jaarsma T, Steinke EE, Gianotten WL. Sexual problems in cardiac patients: how to assess, when to refer. *J Cardiovasc Nurs* 2010; 25: 159–64.

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО «Новартис Фарма», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за ее содержание, а также за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения автора статьи и редакции.

Гиполипидемическая и гепатопротекторная эффективность фиксированной комбинации эссенциальных фосфолипидов с метионином на фоне терапии аторвастатином у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом типа 2, страдающих гиперлипидемией (исследование ОЛИМП, часть I)

М.Г.Бубнова¹, Д.М.Аронов¹, В.А.Евдаков²

¹ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ, Москва; ²Городская поликлиника №224, Департамент здравоохранения, Москва

Резюме. Цель исследования – изучение гиполипидемической эффективности, гепатопротекторной активности и переносимости комбинированного препарата Эслидин® в комплексной терапии с аторвастатином у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и сахарным диабетом (СД) типа 2, страдающих гиперлипидемией (ГЛП), с целью оптимизации их лечения в ежедневной клинической практике.

Материалы и методы. В исследование были включены 60 больных (средний возраст – 58,1±4,5 года) СД типа 2. У всех пациентов имелась артериальная гипертензия, у 15,3% – ишемическая болезнь сердца, у 84,8% – ожирение, у 80% по данным ультразвукового исследования отмечались повышенная эхогенность печени и увеличение ее размеров. Пациенты получали стандартную при данной патологии сопутствующую терапию, кроме препаратов, влияющих на уровень холестерина (ХС) крови. После 2 нед выполнения рекомендаций по соблюдению гиполипидемической диеты пациенты рандомизировались в две группы: 1-я группа (n=30) получала аторвастатин в дозе 20 мг/сут, 2-я (n=30) находилась на комбинации аторвастатина в дозе 20 мг/сут с Эслидином, содержащим эссенциальные фосфолипиды и метионин. Продолжительность терапии – 12 нед. Оценивалось влияние терапии на липиды, липопротеиды, печеночные ферменты и показатели качества жизни.

Результаты. Через 12 нед в группе пациентов, получавших аторвастатин, достигалось достоверное снижение уровня общего ХС на 42,4%, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) – на 44,9% и триглицеридов (ТГ) – на 45,4%, а в группе аторвастатин + Эслидин соответственно на 37,8, 47,9 и 26,4%. Число пациентов с целевым уровнем ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л к концу курса терапии в 1-й группе составило 26,9%, во 2-й – 36,4%. У пациентов с выраженной гиперхолестеринемией (уровень ХС ЛПНП ≥ 4,2 ммоль/л) снижение ХС ЛПНП было на аторвастатине -46,9 против -54,6% на комбинации аторвастатин + Эслидин® ($p < 0,05$); при повышенном уровне ТГ (1,7 ммоль/л и выше), соответственно, на -36,2 против -47,2% ($p < 0,05$). На фоне терапии аторвастатином и его комбинации с Эслидином не было зарегистрировано повышения уровня креатинфосфокиназы, щелочной фосфатазы и активности аспартатаминотрансферазы. Отмечено повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) на 47% ($p < 0,05$) на терапии аторвастатином, но без превышения верхней границы нормы. У пациентов на комбинированной терапии (аторвастатин + Эслидин®), напротив, активность АЛТ не изменялась, наблюдалось достоверное снижение концентрации общего билирубина, активности глутамилтранспептидазы и уровня желчных кислот. Показатели качества жизни достоверно улучшались на комбинации аторвастатина с Эслидином. Нежелательных явлений в исследовании не зарегистрировано.

Заключение. Аторвастатин в дозе 20 мг/сут и его комбинация с Эслидином у больных СД типа 2 с ССЗ и ГЛП показали хорошую гиполипидемическую эффективность и переносимость. Добавление Эслидина к терапии статином приводила к большему снижению уровня ХС ЛПНП и ТГ, а также заметно улучшало функциональную активность печени.

Ключевые слова: аторвастатин, гепатопротектор, Эслидин, сахарный диабет, гиперлипидемия, жировая болезнь печени.

The hypolipidemic and hepatoprotective efficacies of a fixed-dose combination of essential phospholipids with methionine during atorvastatin therapy in hyperlipidemic patients with cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus (OLYMP trial, part I)

M.G.Bubnova¹, D.M.Aronov¹, V.A.Evdakov²

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

²City Polyclinic Two Hundred and Twenty-Four, Moscow Healthcare Department

Summary. Objective: to study the hypolipidemic efficacy, hepatoprotective activity, and tolerance of the combined drug Eslidin® in the combination therapy with atorvastatin in patients with cardiovascular diseases (CVD) and type 2 diabetes mellitus (DM) who suffer from hyperlipidemia (HL) in order to optimize their treatment in daily clinical practice.

Subjects and methods. The trial enrolled 60 patients (mean age 58,1±4,5 years) with type 2 DM. All the patients had essential hypertension, 15,3% had coronary heart disease, 84,8% were obese; 80% had increased echogenicity in the liver and its enlargement, as evidenced by ultrasound study. The patients received standard therapy appropriate for this disease, other than agents affecting blood cholesterol levels. After adherence to a hypolipidemic diet for 2 weeks, the patients were randomized to two groups:

1) 30 patients received atorvastatin in a dose of 20 mg/day; 2) 30 had the drug in the same dose in combination with Eslidine containing essential phospholipids and methionine. The therapy duration was 12 weeks. The impact of therapy on lipid, lipoproteins, hepatic enzymes, and quality-of-life indicators was evaluated.

Results. After 12 weeks, the group of patients receiving atorvastatin showed a significant reduction in the levels of total cholesterol by 42,4%, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol by 44,9%, and triglycerides (TG) by 45,4%; in the atorvastatin + Eslidine group, these indicators decreased by 37,8, 47,9, and 26,4%, respectively. By the end of a course of therapy, the number of patients with LDL cholesterol goals was 26,9 and 36,4% in Groups 1 and 2, respectively. In the patients with significant hypercholesterolemia (LDL cholesterol $\geq 4,2$ mmol/l), the LDL cholesterol decline was 46,9 and 54,6% in those on atorvastatin and atorvastatin + Eslidine, respectively ($p < 0,05$); in the patients with elevated TG levels (1,7 mmol/l or higher), the fall was 36,2 and 47,2%, respectively ($p < 0,05$). During therapy with atorvastatin and its combination with Eslidine, there was no increase in creatine phosphokinase and alkaline phosphatase levels and aspartate aminotransferase activity. Atorvastatin therapy caused a 47% increase in alanine aminotransferase (ALT) activity ($p < 0,05$), without exceeding the upper normal range. In the patients on combination therapy (atorvastatin + Eslidine), the activity of ALT was, on the contrary, unchanged, there was a significant decrease in total bilirubin concentrations, glutamyl transpeptidase activity, and bile acid levels. The quality-of-life indicators significantly improved in the patients on a combination of atorvastatin and Eslidine. No adverse reactions were recorded during the study.

Conclusion. Atorvastatin 20 mg/day and its combination with Eslidine showed a good hypolipidemic efficacy and tolerability in hyperlipidemic patients with CVD and type 2 DM. Addition of Eslidine to statin therapy resulted in a more reduction in LDL cholesterol and TG levels and noticeably improved hepatic functional activity.

Key words: atorvastatin, hepatoprotector, Eslidine, diabetes mellitus, hyperlipidemia, fatty liver disease.

Сведения об авторах

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

Аронов Давид Меерович – д-р мед. наук, проф., засл. деят. науки РФ, рук. лаб. кардиологической реабилитации ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава РФ.

Бвдаков Валерьян Алексеевич – д-р мед. наук, проф., главный врач городской поликлиники №224 Департамента здравоохранения, Москва

Наличие сахарного диабета (СД) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в значительной степени усугубляет течение основного заболевания и увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1–3]. Этому способствуют выявляемые при СД типа 2 выраженные метаболические (гипергликемия, инсулинорезистентность) и липидные нарушения. Диабетическая дислипидемия (ДЛП) характеризуется повышенным содержанием в крови атерогенных триглицеридов (ТГ) и низкой концентрацией антиатерогенного холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [4]. Присоединение к СД сердечно-сосудистой патологии значимо повышает уровень общего ХС (ОХС) и его атерогенной фракции – ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

При СД происходит качественная модификация липопротеидных частиц проатерогенной направленности: 1) увеличивается концентрация мелких и плотных ЛПНП, известных своей агрессивностью в генезе атеросклероза; 2) уменьшается число крупных субфракций ЛПВП на фоне их обеднения фосфолипидами (ФЛ) и аполипопротеином АI, что снижает ХС-акцепторную активность этих частиц и ухудшает обратный транспорт ХС из периферических клеток, включая сосудистую стенку, в печень с целью его метаболической утилизации.

То или иное воздействие на периферические ткани и печень (основной орган метаболизма липидов) липопротеидные частицы осуществляют через рецепторы, активность которых зависит от состояния биологических клеточных мембран. Известно, что главные структурные компоненты клеточных мембран – это ФЛ, определяющие их «текучесть» и проницаемость. ФЛ – составная часть связанных с мембраной ферментов, участвующих в метаболизме липидов (таких как липопротеидлипаза, печеночная липаза, лецитин-холестерин-ацилтрансфераза – ЛХАТ) [5]. Эссенциальные (незаменимые) ФЛ (ЭФЛ) являются аналогами эндогенных ФЛ. У ЭФЛ – высокое содер-

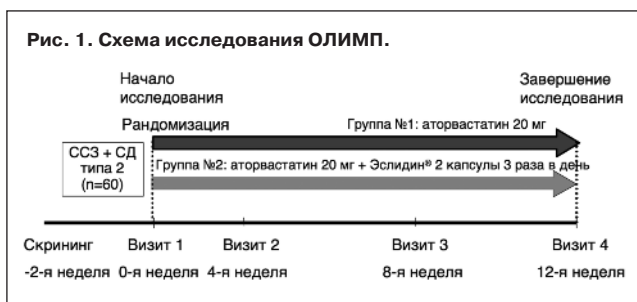
жание полиненасыщенных жирных кислот (ЖК), главным образом, линолевой (около 70%), а также линоленовой и олеиновой. Следует помнить, что ФЛ – важный компонент всех ЛП крови.

ЭФЛ обладают гиполипидемическим действием умеренной выраженности, но с многосторонними проявлениями: снижают концентрацию ОХС, ХС ЛПНП, ТГ и повышают уровень ХС ЛПВП [5–10]. У ЭФЛ есть и другие благоприятные эффекты: антиоксидантный и антиагрегационный с улучшением реологических свойств крови [11]. Перечисленные свойства ЭФЛ могут быть полезными при комплексной терапии пациентов с ССЗ и СД, страдающих гиперлипидемией (ГЛП) и ДЛП.

Метионин (незаменимая аминокислота) – другой важный биологический элемент, необходимый для синтеза холина – липотропного вещества, защищающего печень от избыточного накопления свободных ЖК (с ростом синтеза холина увеличивается и продукция эндогенных ФЛ). Метионин повышает синтез глутатиона – природного антиоксиданта, дефицит которого снижает устойчивость гепатоцитов к повреждающему воздействию свободных радикалов. Недостаточность метионина и холина ведет к жировому перерождению печени.

Следствием инсулинорезистентности и ГЛП при СД типа 2 является развитие неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), протекающей в двух основных формах: стеатоза (жировая дистрофия печени) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) [12, 13]. НАЖБП наблюдается примерно у 50–75% пациентов с СД типа 2, при сочетании СД типа 2 с ожирением – у 100% [14]. ГЛП встречается у 50–80% пациентов с НАСГ и рассматривается как самостоятельный гепатотоксический фактор [15]. Характерно, что НАСГ чаще сочетается с гипертриглицеридемией (ГТТ), чем с гиперхолестеринемией (ГХС).

ЭФЛ восстанавливают целостность мембран пораженных клеток печени, нормализуют их дезинтоксикационный и экскреторный потенциал, обладают



антифиброзным действием (предотвращают развитие и прогрессирование фиброза печени) и снижают воспалительную активность при НАСГ [16].

Поскольку печень принадлежит ведущая роль в регуляции синтеза и метаболизма ХС в организме человека, этот орган становится мишенью воздействия разных классов гиполипидемических препаратов. Сегодня остро стоит вопрос активного назначения гиполипидемических средств, в первую очередь статинов, пациентам с СД типа 2 и ССЗ с целью профилактики ССО. Современные рекомендации подчеркивают клиническую важность использования повышенных доз статинов прежде всего в группе высокого сердечно-сосудистого риска, к которой относят пациентов с СД типа 2 и ССЗ [17].

Назначение статинов больным с НАЖБП (стеатозом и НАСГ) не противопоказано (согласно данным липидной ассоциации США, NLA, 2006; рекомендациям европейского общества по атеросклерозу и европейского общества кардиологов, EAS/ESC, 2011) [18, 19]. Гепатотоксичность статинов и других классов гиполипидемических средств (производных никотиновой кислоты и фибратов) в виде повышения активности печеночных трансаминаз более 3 верхних границ нормы (ВГН) встречается редко (при терапии статинами от 0,1 до 3% пациентов) и имеет дозозависимый эффект [18]. Так, в исследовании TNT (Treating to New Targets Study) в группе больных ишемической болезнью сердца (ИБС), получавших 80 мг аторвастатина, 3-кратное повышение трансаминаз регистрировалось в 6 раз чаще, чем у больных, принимавших малую дозу препарата (10 мг), – 1,2% против 0,2% [20]. В метаанализе, посвященном безопасности высоких доз статинов, у 27 548 больных с острым коронарным синдромом в 4 клинических исследованиях (средний период наблюдения – 3,4 года) анализировались нежелательные явления: лечение симвастатином и аторвастатином в дозе 80 мг/сут было связано с риском достоверного повышения трансаминаз печени в 4,5 раза [21]. Проблемы с повышением активности печеночных трансаминаз в крови (особенно на высокой дозе статина) чаще возникают у пожилых (4,3% пациентов в исследовании SAGE, Study Assessing Goals in the Elderly) и/или у женщин (5,3% в исследовании CHES, The Comparative HDL Efficacy and Safety Study) [22, 23].

В клинической практике встречаются ситуации, когда статины назначают по жизненным показаниям. Очевидно, что у пациентов с заболеваниями печени или сопутствующими заболеваниями (СД типа 2, ожирением, подагрой и т.д.) назначение статина (или других гиполипидемических препаратов) в адекватной дозе и на длительный срок может быть ограничено. Возможный путь решения такой непростой клинической ситуации – это совместное применение гиполипидемического препарата с гепатопротектором. Так, Д.М.Аронов и соавт. показали, что назначение метионина пациентам с ИБС и ГЛП поз-

волило предотвратить ранее зафиксированный у них гепатотоксический эффект никотиновой кислоты [24].

Целью исследования было изучение гиполипидемической эффективности, влияния на метаболические факторы атерогенеза, гепатопротекторной активности и переносимости комбинированного препарата Эслидин® (ЭФЛ + метионин) в комплексной терапии с аторвастатином у больных с ССЗ и СД типа 2, страдающих ГЛП, с целью оптимизации их лечения в ежедневной клинической практике. Это было открытое сравнительное рандомизированное клиническое исследование ОЛИМП (исследование эффективности и безопасности препарата Эслидин® в комплексной терапии больных с ССЗ и СД типа 2, страдающих ГЛП). В этой статье представлены дизайн исследования, исходная характеристика больных, результаты гиполипидемической эффективности, влияние на активность печеночных ферментов, а также переносимость комбинации Эслидина с аторвастатином в сравнении с монотерапией аторвастатином. В последующей публикации планируется изложить результаты воздействия двух препаратов на показатели углеводного обмена, функциональную активность эндотелия и маркер воспаления – высокочувствительный С-реактивный белок.

Материал и методы

В исследование были включены 60 больных (средний возраст – 58,1±4,5 года), из которых 42,4% составили мужчины. В исследование включались мужчины (М.) и женщины (Ж.) в менопаузе, подписавшие информированное согласие, с СД типа 2 в стадии компенсации или субкомпенсации, имеющие ИБС и/или артериальную гипертензию (АГ), с уровнем ОХС в сыворотке крови 5,0 ммоль/л и более на фоне отсутствия приема любых препаратов, влияющих на уровень ХС крови, и биологически активных добавок, содержащих ЭФЛ и/или метионин в течение не менее 2 мес до начала исследования.

Противопоказания: перенесенный острый инфаркт миокарда, мозговой инсульт, операции на сосудах сердца не менее чем 6 мес назад; неконтролируемая АГ (артериальное давление – АД > 160/100 мм рт. ст.); хроническая сердечная недостаточность выше II ст. по NYHA; ОХС в сыворотке крови более 7,8 ммоль/л и/или ТГ > 4,5 ммоль/л; вторичная ДЛП (кроме диабетической); заболевания печени в активной стадии и повышение активности трансаминаз в 2 раза и более ВГН; уровни креатинфосфокиназы (КФК) в 5 раз от ВГН; почечная недостаточность; злоупотребление алкоголем; гиперчувствительность к применяемому статину и компонентам препарата Эслидин®, прием циклоспорина, эритромицина, кларитромицина, азитромицина, кетоконазола или итраконазола.

Протокол исследования. Тип исследования ОЛИМП – открытое сравнительное рандомизированное, контролируемое в параллельных группах (рис. 1). После 2 нед соблюдения рекомендованной гиполипидемической диеты пациенты были рандомизированы (с применением таблицы случайных чисел) в две группы: 1-я (А) – 30 больных, получающих аторвастатин (препарат Атомакс®, ОАО «Макиз-Фарма», Россия, ООО «ШТАДА Маркетинг») в дозе 20 мг/сут; 2-я (А+Э) – 30 больных, получающих комбинацию аторвастатина (препарат Атомакс®) в дозе 20 мг/сут с препаратом Эслидин® (ОАО «Нижфарм», Россия, ООО «ШТАДА Маркетинг») по 2 капсулы 3 раза в день.

Эслидин® – комбинированный препарат, содержащий в качестве активных компонентов 300 мг ЭФЛ (липоид ППЛ-400, при пересчете на 100% содержание полиненасыщенных ФЛ из соевого лецитина – фракция PPL) и 100 мг метионина. Основная фракция ЭФЛ в препарате представлена фосфатидилхолином (73%), являющимся главным компонентом биологических мембран.

Схема исследования ОЛИМП представлена на рис. 1. Исследование предусматривало 4 визита пациента в клинику. Визит «0» (-2 нед) – это визит для скрининга. На нем пациент подписывал информированное согласие об участии в исследовании и получал от врача рекомендации (в том числе в виде распечатки) по соблюдению гиполипидемической диеты.

На визите 1 (0-я неделя) после проведения физического обследования, забора крови и заполнения опросника пациент включался в исследование, и ему выдавался или аторвастатин (препарат Атомаск®) в дозе 20 мг/день, или препарат Эслидин® по 2 капсулы 3 раза в день вместе с аторвастатином (препаратом Атомаск®) в дозе 20 мг/день. Визит 2 проводился через 4 нед (± 3 дня) от начала исследования, визит 3 – через 8 нед (± 3 дня) и визит 4 (заключительный) – через 12 нед (± 3 дня). Дозы аторвастатина и комбинированного препарата Эслидин® в исследовании не изменялись.

Доза аторвастатина могла быть изменена в исследовании, если активность трансаминаз печени превышала ВГН в 3 раза и более. В этом случае рекомендовалось уменьшить дозу до 10 мг/сут и повторить определение трансаминаз в сыворотке крови через 2 нед. При отсутствии снижения активности трансаминаз или в случае дальнейшего их повышения пациент исключался из исследования. В случае повышения уровня КФК в 10 раз и более ВГН рекомендовалось отменить аторвастатин. Если при повторном анализе (через 2 нед) активность КФК снижалась, то дозу аторвастатина рекомендовалось уменьшить до 10 мг/сут с продолжением участия пациента в исследовании (в других случаях пациент исключался из исследования). В процессе наблюдения доза аторвастатина не была изменена ни у одного пациента.

В период исследования рассчитывался комплаенс приема препаратов пациентами. Препараты в исследовании назначались в комплексе с общепринятой базовой терапией больных с ССЗ и СД типа 2. Исследование ОЛИМП продолжалось 12 нед (3 мес).

Методы обследования

В исследовании изучалась история болезни пациента, оценивались данные анамнеза и жалобы, измерялись масса тела (кг), рост (см) с определением индекса массы тела (ИМТ, кг/м²), окружность талии (ОТ, см), уровни АД (после 10 мин отдыха в положении сидя с вычислением среднего значения после 3 измерений на одной руке), частота сердечных сокращений (ЧСС).

Кровь у пациента брали через 12 ч после последнего приема пищи (натощак) из локтевой вены. В полученной сыворотке крови на биохимическом автоматическом анализаторе «Architect C8000» фирмы Abbot (США) определяли концентрации (в ммоль/л) ОХС и ТГ с помощью ферментативных наборов фирмы Abbot (США). Содержание (в ммоль/л) ХС в ЛПНП и ЛПВП определяли прямым методом (без преципитации) на биохимическом анализаторе модели 912 фирмы «Хофман ля Рош» (Швейцария). Концентрация ХС не-ЛПВП (ммоль/л), отражающая общую сумму атеро-

КАПСУЛЫ №30

Эслидин®

Комбинированный гепатопротектор
с гиполипидемическим действием

Эссенциальные
фосфолипиды

300 МГ



Метионин

100 МГ

УСИЛИВАЮТ ДЕЙСТВИЕ ДРУГ ДРУГА

- ВОССТАНАВЛИВАЕТ ФУНКЦИЮ ПЕЧЕНИ
- СНИЖАЕТ КОНЦЕНТРАЦИЮ ХОЛЕСТЕРИНА КРОВИ
- УМЕНЬШАЕТ ОТЛОЖЕНИЕ НЕЙТРАЛЬНОГО ЖИРА



STADA
CIS
www.stada.ru

Таблица 1. Сопутствующие заболевания и терапия на момент включения в исследование ОЛИМП (n=60)

	Число пациентов	
	абс.	%
<i>Сопутствующие заболевания</i>		
Заболевания печени (НАЖБП)	48	80
Заболевания желудочно-кишечного тракта	10	16,7
Заболевания почек	4	6,7
Курение	23	38,3
Общее число факторов риска (M±SD)	6,83±0,87	–
<i>Сопутствующая терапия</i>		
Гипогликемические препараты	60	100
Антагонисты кальция	3	5
Диуретики	21	35
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	56	9,3
Блокаторы ангиотензиновых рецепторов	3	5
β-Адреноблокаторы	8	13,3

Примечание. M±SD здесь и в табл. 2–8 – средний показатель и стандартное отклонение.

Таблица 2. Исходная характеристика больных и сопутствующая терапия в исследовании ОЛИМП

Показатели, M±SD	Группы		Достоверность, p
	1-я А (n=30)	2-я А+Э (n=30)	
Возраст, лет	58,7±4,8	57,5±4,2	нд
Наличие ИБС, %	15,4	15,2	нд
Длительность СД, мес	30,9±16,3	24,8±12,1	нд
Число факторов риска	7,1±0,8	6,6±0,9	нд
Курение, %	57,7	21,2	<0,01
Наличие ожирения, %	84,6	84,9	нд
ИМТ, кг/м ²	32,5±2,7	33,2±4,4	нд
ОТ, см	116,8±9,4	115,5±9,6	нд
Гликированный гемоглобин, %	6,40±0,54	6,45±0,76	нд
САД, мм рт. ст.	145,8±9,2	146,5±7,1	нд
ДАД, мм рт. ст.	82,1±5,3	81,1±5,0	нд
ЧСС, уд/мин	69,0±4,4	71,2±4,6	нд

Примечание. Здесь и в табл. 3–7: нд – недостоверно.

генных частиц в сыворотке крови, вычислялась по формуле: ОХС-ХС ЛПВП. В работе оценивали общую окислительную активность крови (в ед.), свидетельствующую об уровне оксидативного стресса.

Для контроля безопасности лечения проводилось определение биохимических параметров: активности КФК (ед/л), аспаратаминотрансферазы (АСТ, ед/л), аланинаминотрансферазы (АЛТ, ед/л), щелочной фосфатазы (ЩФ, ед/л), глутамилтранспептидазы (ГТТП, ед/л) с использованием набора фирмы Abbot (США) на биохимическом автоматическом анализаторе «Architect С8000» фирмы Abbot (США). Уровни общего билирубина (мкмоль/л) и желчных кислот (в мкмоль/л) определяли фотометрическим методом на биохимическом автоматическом анализаторе «Architect С8000» фирмы Abbot (США).

Качество жизни оценивали по опроснику Д.М.Аронова и В.П.Зайцева (1982, 2002 гг.) на 1 и 4-м визитах.

Статистический анализ

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±SD. Использовался метод аналитической статистики: дисперсионно-ковариационный анализ в версии процедуры SAS PROC GLM (обобщенный линейный анализ). Проводили корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (r) или Спирмена (R) с установлением его значимости по критерию t. Различия, при которых p<0,05, рассматривались как статистически значимые.

Результаты

Общая характеристика пациентов. Все 60 включенных в исследование пациентов (100%) имели АГ, у 9 (15,3%) выявлялась ИБС. Страдали ожирением 84,8% больных со средним ИМТ 32,9±3,7 кг/м² и средней ОТ 116,1±9,6 см (у М. – 120,2±6,5 см и у Ж. – 112,6±9,5 см), что свидетельствует о выраженном типе абдоминального ожирения. Другие сопутствующие заболевания, встречающиеся у включенных в исследование пациентов, представлены в табл. 1.

У 80% пациентов по данным ультразвукового исследования отмечались повышенная эхогенность печени и увеличение ее размеров. При пальпации печень выступала из-под реберной дуги (от 1 до 3 см) у 12 пациентов (20%).

Таблица 3. Исходная характеристика нарушений в липидном спектре крови у пациентов обеих групп в исследовании ОЛИМП

Показатели, М±SD	Группы		Достоверность, р
	1-я А (n=30)	2-я А+Э (n=30)	
ГЛП IIa типа*, %	23,3	48,5	<0,01
ГЛП IIb типа**, %	76,7	56,7	<0,05
Низкий уровень ХС ЛПВП***, %	43,3	46,7	нд
ОХС, ммоль/л	6,77±0,74	6,37±0,86	нд
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,28±0,71	4,05±0,60	нд
ТГ, ммоль/л	2,29±0,77	1,78±0,60	<0,01
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,17±0,30	1,28±0,40	нд
ХС не-ЛПВП, ммоль/л	5,59±0,73	5,09±0,85	<0,05
ОХС/ХС ЛПВП, усл. ед.	6,07±1,38	5,37±1,48	нд
ХС ЛПНП/ХС ЛПВП, усл. ед.	3,79±0,89	3,44±1,06	нд
ХС не-ЛПВП/ХС ЛПВП, усл. ед.	4,78±1,38	4,07±1,48	нд

*ОХС>5 ммоль/л, ТГ <1,7 ммоль/л; **ОХС>5 ммоль/л, ТГ>1,7 ммоль/л; ***ХС ЛПВП<1 ммоль/л для М. и менее 1,2 для Ж.

Таблица 4. Влияние терапии аторвастатином (1-я группа) на показатели липидного спектра крови пациентов с ССЗ и СД типа 2 с ГЛП

Показатели, М±SD	1-я группа А			Δ, изменение (визиты 1–4), достоверность, р
	Визит 1 0-я неделя (n=30)	Визит 2 4-я неделя (n=29)	Визит 4 12-я неделя (n=29)	
ОХС, ммоль/л	6,77±0,74	4,28±1,03###	3,90±0,90	-2,87±1,17***
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,28±0,71	2,69±0,87###	2,36±0,86	-1,92±1,10***
ТГ, ммоль/л	2,29±0,77	1,70±0,53##	1,25±0,43	-1,04±0,99***
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,17±0,30	1,20±0,37	1,27±0,28	0,10±0,41 нд
ХС не-ЛПВП, ммоль/л	5,59±0,73	3,07±0,90###	2,63±0,81	-2,97±1,07***
ОХС/ХС ЛПВП, усл. ед.	6,07±1,38	3,68±0,87###	3,13±0,66	-2,94±1,43***
ХС ЛПНП/ХС ЛПВП, усл. ед.	3,79±0,89	2,33±0,84###	1,89±0,66	-1,91±0,96***
ХС не-ЛПВП/ХС ЛПВП, усл. ед.	4,78±1,38	2,56±0,87###	2,07±0,66	-2,94±1,44***

Примечание. Здесь и в табл. 5: #р<0,05; ##р<0,01; ###р<0,001 – сравнение показателей между визитами 1 и 2; *р<0,05; **р<0,01; ***р<0,001 – сравнение показателей между визитами 1 и 4.

Длительность СД типа 2 составила в среднем 27,5±14,3 мес (от 6 до 72 мес). Все пациенты в исследовании получали гипогликемические препараты, в первую очередь метформин в средней дозе 1980±76 мг/сут (от 1700 до 2000 мг/сут). Средний уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) составлял 6,43±0,66%. При назначении диуретиков предпочтение отдавалось индапамиду (принимали 11 человек – 18,3%), гипотиазиду (9 человек – 15%). Среди ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента 8 человек принимали периндоприл (13,3%), 7 – эналаприл (11,7%), 6 – лизиноприл (10%).

Средний уровень систолического АД (САД) в общей группе составил 146,2±8,0 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) – 81,5±5,1 мм рт. ст., т.е. на момент включения у больных СД типа 2, имеющих ССЗ, уровень АД был выше рекомендуемого сегодня целевого значения для этой категории пациентов. У 66% пациентов в исследовании выявлялась ГЛП IIb типа (по Фредрексону) и у 34% – ГЛП IIa типа. Средняя концентрация ОХС сыворотки крови равнялась 6,54±0,83 ммоль/л, ХС ЛПНП – 4,15±0,66 ммоль/л, ТГ – 2,0±0,72 ммоль/л и ХС ЛПВП – 1,23±0,36 ммоль/л.

Характеристика пациентов по группам представлена в табл. 2. Пациенты двух групп не различались по возрасту, величине ИМТ и ОТ, уровню АД и ЧСС. Они в равной степени страдали ИБС, ожирением, имели одинаковое число коронарных факторов риска, однако во 2-й группе было меньше курящих (в 2,7 раза).

Пациенты двух групп не различались по длительности заболевания СД. Различий между группами в базовой лекарственной терапии не отмечалось.

Средняя доза принимаемого метформина в 1-й группе была 1976,9±81,5 мг/сут и во 2-й группе – 1981,8±72,7 мг/сут (различия недостоверны).

Влияние терапии на показатели липидного спектра крови

Одним из условий участия пациентов в исследовании ОЛИМП было наличие ГХС (исходный уровень ОХС>5 ммоль/л, но менее 7,8 ммоль/л). Как видно из табл. 3, ГХС имелась у всех пациентов, но в 1-й группе она достоверно чаще сочеталась с повышенным (более 1,7 ммоль/л) уровнем ТГ сыворотки крови. Уровень ХС не-ЛПВП, отражающий сумму атерогенных фракций ЛП сыворотки крови и рекомендуемый к определению, особенно в условиях ГТТ, также был достоверно выше у пациентов 1-й группы.

Пациенты двух групп не различались по уровню ХС ЛПВП сыворотки крови (его низкий уровень встречался в группах с одинаковой частотой), по величинам относительных показателей атерогенности крови, определяемых как соотношение ОХС/ХС ЛПВП, ХС ЛПНП/ХС ЛПВП и ХС не-ЛПВП/ХС ЛПВП.

На фоне приема аторвастатина и его комбинации с Эслидином у пациентов произошли положительные сдвиги в системе липидного транспорта, которые оказались достоверными уже через 4 нед лечения (табл. 4 и 5).

В группе аторвастатина к 12-й неделе произошло достоверное снижение в сыворотке крови уровня ОХС на 42,4% (р<0,001), ХС ЛПНП на 44,9% (р<0,001), ТГ на 45,4% (р<0,001) и ХС не-ЛПВП на 52,9% (р<0,001) (см. табл. 4). Концентрация ХС ЛПВП не изменялась,

Таблица 5. Влияние комбинированной терапии аторвастатином и Эслидином (2-я группа) на показатели липидного спектра крови больных с ССЗ и СД типа 2 с ГЛП

Показатели, М±SD	2-я группа А+Э			Δ, изменение (визиты 1–4), достоверность, р
	визит 1 0-я неделя (n=30)	визит 2 4-я неделя (n=30)	визит 4 12-я неделя (n=30)	
ОХС, ммоль/л	6,37±0,86	4,41±0,87###	3,96±1,07	-2,41±1,38***
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,05±0,60	2,57±0,73###	2,11±0,89	-1,94±1,09***
ТГ, ммоль/л	1,78±0,60	1,58±0,51	1,31±0,46	-0,46±0,68***
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,28±0,40	1,29±0,28	1,30±0,32	0,02±0,53 нд
ХС не-ЛПВП, ммоль/л	5,09±0,85	3,20±0,89###	2,67±0,91	-2,43±1,22***
ОХС/ХС ЛПВП, усл.ед	5,37±1,48	3,42±1,13###	3,09±0,62	-2,28±1,63***
ХС ЛПНП/ХС ЛПВП, усл. ед.	3,44±1,06	2,05±0,86###	1,63±0,53	-1,81±1,23***
ХС не-ЛПВП/ХС ЛПВП, усл. ед.	4,37±1,48	2,48±0,87###	2,05±0,66	-2,32±1,63***



но достоверно снижались относительные показатели атерогенности сыворотки крови: ОХС/ХС ЛПВП на 48,4% ($p < 0,001$), ХС ЛПНП/ХС ЛПВП на 50,1% ($p < 0,001$) и ХС не-ЛПВП/ХС ЛПВП на 56,7% ($p < 0,001$).

В группе сочетанной терапии аторвастатином и Эслидином к 12-й неделе отмечено достоверное снижение в сыворотке крови уровня ОХС на 37,8% ($p < 0,001$), ХС ЛПНП на 47,9% ($p < 0,001$), ТГ на 26,4% ($p < 0,001$) и ХС не-ЛПВП на 47,5% ($p < 0,001$) (см. табл. 5). Содержание ХС ЛПВП сыворотки крови в процессе лечения не изменялось. На фоне комбинированной терапии наблюдалось заметное снижение относительных показателей атерогенности сыворотки крови: ОХС/ХС ЛПВП – на 42,4% ($p < 0,001$), ХС ЛПНП/ХС ЛПВП – на 52,6% ($p < 0,001$) и ХС не-ЛПВП/ХС ЛПВП – на 53,1% ($p < 0,001$).

Как видно из рис. 2, число пациентов с целевыми уровнями (менее 2,5 ммоль/л и менее 1,8 ммоль/л) липидных показателей к 12-й неделе было достоверно больше ($p < 0,05$) на комбинации аторвастатина с Эслидином (2-я группа), чем на монотерапии аторвастатином (1-я группа).

К концу исследования концентрация ТГ в большей степени снижалась в группе аторвастатина, нежели в группе аторвастатин + Эслидин® (в 1,7 раза, $p < 0,05$). Это было связано с исходно более высокой концентрацией ТГ у пациентов 1-й группы относительно пациентов 2-й (см. табл. 3). Во всяком случае к концу срока наблюдения уровни ТГ в обеих группах практически сравнялись (1,25 ммоль/л в 1-й группе, 1,31 ммоль/л – во 2-й).

Для детализации гиполипидемического действия двух видов вмешательства – монотерапии аторвастатином в дозе 20 мг/сут и комбинации аторвастатина 20 мг/сут с Эслипидом (ЭФЛ + метионин) был выполнен анализ динамики липидов и ЛП на фоне выраженных отклонений в липидном спектре крови.

Пациенты каждой из двух групп распределялись на подгруппы в зависимости от исходного уровня ХС ЛПНП (менее 4,2 ммоль/л – умеренная ГХС; 4,2 ммоль/л и более – выраженная ГХС); ТГ (менее 1,7 ммоль/л – норма; 1,7 ммоль/л и более – ГТГ); ХС ЛПВП (1 ммоль/л и более для М. и 1,2 ммоль/л и более для Ж. – норма; менее чем 1 ммоль/л и менее 1,2 – гипоальфахолестеринемия) – табл. 6 и 7.

У пациентов с выраженной ГХС на фоне терапии аторвастатином и его комбинации с Эслидином отмечалось большее снижение уровней ОХС и ХС ЛПНП, чем при исходно умеренной ГХС. Следует заметить, что при выраженной ГХС уровень ХС ЛПНП сыворотки крови на комбинации аторвастатина с Эслидином снижался в большей степени (на 54,6%), чем у пациентов, получавших только аторвастатин (46,9%, $p < 0,05$).

На фоне терапии аторвастатином, как и его комбинации с Эслипидом, более выраженное снижение уровня ТГ отмечалось у пациентов с исходной ГТГ, при этом больше (на 11%, $p < 0,05$) на комбинации препаратов. У пациентов с исходно низкой концентрацией ХС ЛПВП более выраженное повышение наблюдалось при любом виде вмешательства (монотерапия аторвастатином или комбинация аторвастатина с Эслидином).

Оцениваемая в исследовании общая окислительная активность крови у больных СД типа 2 с ССЗ и ГЛП при исходно одинаковых значениях оказалась менее выраженной на фоне комбинации аторвастатина и Эслидина: $0,51 \pm 0,19$ против $0,73 \pm 0,29$ единиц на терапии аторвастатином (разница – 30,1%, $p < 0,05$). К 12-й неделе наиболее заметные изменения общей окислительной активности крови произошли у пациентов с исходной ГТГ и гипоальфахолестеринемией. Общая окислительная активность крови на комбинации аторвастатина с Эслидином в сравнении с монотерапией аторвастатином была достоверно ниже при исходной ГТГ (на 64%, $p < 0,05$) и низком уровне ХС ЛПВП (на 19,2%, $p < 0,05$).

Оценка безопасности и переносимости терапии

В исследовании ОЛИМП осуществлялся контроль за безопасностью и переносимостью проводимой терапии. Через 12 нед исследование завершили все пациенты, кроме одного из 1-й группы, отказавшегося от приема аторвастатина из-за большого количества принимаемых препаратов. После 2-го визита в обеих группах нежелательных явлений на терапии зафиксировано не было. В обеих группах пациентов

Таблица 6. Динамика уровней липидов и ЛП сыворотки крови через 12 нед монотерапии аторвастатином (1-я группа) при разных липидных нарушениях

Показатели, ммоль/л M±SD	Уровень ХС ЛПНП, подгруппы						p [#]
	<4,2 ммоль/л (n=12)			≥4,2 ммоль/л (n=18)			
	визит 1 0-я неделя	визит 4 12-я неделя	Δ, %	визит 1 0-я неделя	визит 4 12-я неделя	Δ, %	
ОХС	6,15±0,72	3,91±0,67	-36,4***	7,04±0,59	3,9±0,99	-44,6***	<0,05
ХС ЛПНП	3,59±0,81	2,19±0,66	-39**	4,59±0,37	2,43±0,95	-46,9***	<0,05
Уровень ТГ, подгруппы							
	<1,7 ммоль/л (n=7)			≥1,7 ммоль/л (n=23)			
ТГ	1,20±0,34	1,23±0,15	2,5 нд	2,43±0,69	1,55±0,46	-36,2***	<0,001
Уровень ХС ЛПВП, подгруппы							
	<1,0 ммоль/л – М. и <1,2 ммоль/л – Ж. (n=13)			≥1,0 ммоль/л М. и ≥1,2 ммоль/л Ж. (n=17)			
ХС ЛПВП	0,92±0,11	1,21±0,29	31,5***	1,31±0,29	1,26±0,35	-3,8 нд	<0,001

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 – сравнение показателей до и после лечения внутри подгрупп; #p – достоверность различий между подгруппами.

Таблица 7. Динамика уровней липидов и ЛП сыворотки крови через 12 нед комбинированной терапии аторвастатином и Эслидином (2-я группа) при разных липидных нарушениях

Показатели, ммоль/л M±SD	Уровень ХС ЛПНП, подгруппы						p [#]
	<4,2 ммоль/л (n=17)			≥4,2 ммоль/л (n=13)			
	Визит 1 0-я неделя	Визит 4 12-я неделя	Δ, %	Визит 1 0-я неделя	Визит 4 12-я неделя	Δ, %	
ОХС	6,0±0,6	4,03±1,03	-32,8***	6,93±0,90	3,84±1,16	-44,4***	<0,05
ХС ЛПНП	3,70±0,41	2,13±0,91	-42,4***	4,58±0,44	2,08±0,88	-54,6***	<0,05
Уровень ТГ, подгруппы							
	<1,7 ммоль/л (n=13)			≥1,7 ммоль/л (n=17)			
ТГ	1,34±0,25	1,31±0,53	-2,2 нд	2,29±0,53	1,21±0,40	-47,2***	<0,001
Уровень ХС ЛПВП, подгруппы							
	<1,0 ммоль/л – М. и <1,2 ммоль/л – Ж. (n=14)			≥1,0 ммоль/л – М. и ≥1,2 ммоль/л и более – Ж. (n=16)			
ХС ЛПВП	0,94±0,11	1,31±0,29	39,4***	1,53±0,36	1,29±0,34	-15,6 нд	<0,001

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 – сравнение показателей до и после лечения внутри подгрупп; #p – сравнение значений на визите 4 между 2 подгруппами; #p – достоверность различий между подгруппами.

Таблица 8. Лабораторные показатели через 12 нед при монотерапии аторвастатином (1-я группа) и комбинированной терапии аторвастатином и Эслидином (2-я группа) у больных СД типа 2 с ССЗ и ГЛП в исследовании ОЛИМП

Лабораторные показатели, M±SD	Аторвастатин 1-я группа		Аторвастатин + Эслидин® 2-я группа	
	Визит 1 0-я неделя	Визит 4 12-я неделя	Визит 1 0-я неделя	Визит 4 12-я неделя
КФК, ед/л	120,6±74,9	107,2±55,3	117,6±65,9	100,2±42,6
АЛТ, ед/л	25,1±9,0	36,9±9,9*	25,9±7,9	23,6±7,9
АСТ, ед/л	22,1±6,5	22,2±6,8	21,6±5,5	20,2±5,9
ГГПТ, ед/л	39,6±28,2	35,2±23,7	36,8±20,7	27,3±21,3*
ЩФ, ед/л	161,6±34,5	175,4±70,8	182,9±52,7	180,8±70,5
Общий билирубин, мкмоль/л	12,8±6,5	10,0±3,4	13,3±4,6	9,4±3,8**
Желчные кислоты, мкмоль/л	6,0±1,9	5,7±1,8	6,7±2,4	5,2±1,6*

*p<0,05; **p<0,01 – сравнение показателей между визитами 1 и 4.

в процессе лечения не было отмечено динамики со стороны ИМТ, ОТ, уровней АД и ЧСС.

На фоне монотерапии аторвастатином и при его комбинации с Эслидином не было зарегистрировано повышения уровня КФК, активности ЩФ и АСТ (табл. 8). Обращало на себя внимание достоверное повышение активности АЛТ (на 47%, $p<0,05$) у пациентов на фоне лечения аторвастатином, но при этом среднее значение АЛТ не превышало ВГН. В то же время у пациентов на комбинированной терапии (аторвастатин + Эслидин®) активность АЛТ не изменялась. Добавление препарата Эслидин® к аторвастатину у пациентов с СД типа 2 и ССЗ привело к достоверному снижению уровня общего билирубина (на 29,3%, $p<0,01$),

активности ГГПТ (на 25,8%, $p<0,05$) и концентрации желчных кислот (на 22,4%, $p<0,05$) – в группе аторвастатина эти показатели не изменялись.

В исследовании были выявлены прямые корреляционные связи между активностью печеночных ферментов и атерогенными липидными показателями сыворотки крови. Так, отмечена взаимосвязь активности АСТ и индекса атерогенности ОХС/ХС ЛПВП ($r=0,56$, $p<0,01$); активности АЛТ, индекса атерогенности ОХС/ХС ЛПВП ($r=0,54$, $p<0,01$) и концентрации ХС не-ЛПВП ($r=0,42$, $p<0,05$); активности ГГПТ и индекса атерогенности ОХС/ХС ЛПВП ($r=0,47$, $p<0,01$); уровня ТГ ($r=0,40$, $p<0,05$) и содержания ХС не-ЛПВП ($r=0,53$, $p<0,01$).

Показатели качества жизни, оцениваемые по опроснику, через 12 нед терапии у пациентов, принимавших аторвастатин, оставались на том же уровне, а у пациентов на комбинированной терапии (аторвастатин + Эслидин®) достоверно улучшились (повысились на 5,1%, $p=0,003$).

Обсуждение

СД типа 2 – это тяжелое постоянно прогрессирующее хроническое заболевание, сопровождающееся развитием микро- и макрососудистых осложнений. При СД типа 2 нарушается метаболизм углеводов, происходят комплексные изменения жирового обмена, формируется эндотелиальная дисфункция с повреждением стенки артерий на фоне хронического неспецифического воспаления и выраженного оксидативного стресса. Все эти механизмы ускоряют процессы атерогенеза и лежат в основе развития ССО при СД [25].

У 69% больных СД выявляются атерогенные нарушения в липидном спектре крови, чаще в виде комбинированной ГЛП и ДЛП [26]. В то же время признано, что ГХС и ГТГ являются независимыми предвестниками развития стеатоза, встречающегося у большинства больных СД типа 2. Поэтому для больных СД, как в связи с этиопатогенезом основного заболевания, так и с позиции высокой частоты встречаемости при СД коморбидной патологии, актуально использование в составе комплексной терапии и гепатопротекторов, и статинов [27].

Больные, страдающие СД типа 2, особенно при наличии у них ССЗ, остро нуждаются в пожизненном назначении статинов [28]. Вопрос клинической пользы от применения статинов при СД типа 2 продолжает активно обсуждаться, особенно с точки зрения их плейотропных эффектов, способных позитивно влиять на общие патогенетические модули развития СД типа 2 и ССЗ.

ОЛИМП – это первое рандомизированное клиническое исследование, в котором изучались гиполипидемическая и плейотропная (влияние на маркеры воспаления, функцию эндотелия и углеводный обмен) эффективность, а также гепатопротекторная активность препарата Эслидид®, содержащего ЭФЛ и метионин, в комбинации с аторвастатином (20 мг) у больных СД типа 2 с ССЗ и ГЛП. В этой статье были изложены результаты части исследования, касающиеся изменений в системе липидного транспорта, показателей печеночной функции и качества жизни пациентов.

Аторвастатин – синтетический статин III поколения, хорошо изученный в многочисленных рандомизированных исследованиях, в том числе у больных СД типа 2. В этих клинических исследованиях оценивались как гиполипидемическая эффективность аторвастатина, так и его влияние на «конечные твердые точки» – ССО: исследование TNT, CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-lipidlowering arm), ASPEN (Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus) [29–32].

В исследование ОЛИМП были включены больные очень высокого сердечно-сосудистого риска, имеющие, помимо СД типа 2, ИБС и/или АГ и страдающие нарушениями липидного обмена (100%) и ожирением (до 84,4%). В сумме у 80% участников исследования было обнаружено 7 и более коронарных факторов риска. У 80% пациентов выявлялись изменения

со стороны печени (по данным анамнеза и ультразвукового обследования). В целом по углеводному обмену пациенты были относительно компенсированы, тогда как средние уровни АД у них превышали рекомендуемые сегодня целевые значения.

Больные СД типа 2 с ССЗ одной группы принимали препарат аторвастатина Атомакс® в дозе 20 мг/сут. К 12-й неделе такой терапии удалось достоверно снизить уровни ОХС (на 42,4%) и ХС ЛПНП (на 44,9%), что было сопоставимо с литературными данными, оценивающими эффект аторвастатина (например, исследование CURVES) и с результатами исследования, изучающими действие Атомакса [33, 34]. Присоединение к аторвастатину препарата Эслидин® (ЭФЛ + метионин) привело к аналогичному снижению уровня ОХС (-37,8%) и ХС ЛПНП (-47,9%).

В 1-й группе больных с уровнем ОХС < 4,2 ммоль/л снижение уровня ХС составило 39%, в то время как при холестеринемии > 4,2 ммоль/л оно равнялось 46,9%. Аналогичная картина наблюдалась и у больных 2-й группы (42,4 и 54,6%).

Дополнительный ХС-снижающий эффект Эслидина был замечен при выраженной ГХС и составил 16,4%. Кроме того, на комбинации аторвастатина с Эслидином большее число больных достигало целевого уровня ХС ЛПНП. Результаты ОЛИМПа показали наличие у Эслидина, основу которого составляют ЭФЛ, умеренного гиполипидемического эффекта.

На фоне терапии аторвастатином 20 мг/сут отмечалось достоверное снижение уровня ТГ на 45,4% (при исходном среднем уровне 2,29±0,77 ммоль/л) против 26,4% на комбинации аторвастатина 20 мг/сут с Эслидином (при исходном уровне ТГ 1,78±0,60 ммоль/л). Известно, что с ростом содержания ТГ в сыворотке крови гипотриглицеридемическая активность аторвастатина увеличивается (от 26,5 до 45,8%) [35]. Действительно, у пациентов с исходной ГТГ снижение концентрации ТГ в сыворотке крови составило при 20 мг аторвастатина 36,2%, а при его комбинации с Эслидином – 47,2% (больше на 11%).

Достоверное повышение концентрации ХС ЛПВП в сыворотке крови в обеих группах было отмечено только у больных с исходной гипоальфахолестеринемией (на 31,5% в группе аторвастатина и на 39,4% в группе аторвастатин + Эслидин®).

Гиполипидемический механизм влияния аторвастатина сегодня хорошо известен – это ингибирование биосинтеза ХС в печени и периферических клетках в течение длительного периода времени (до 20 ч) благодаря наличию активных метаболитов [36]. В результате этого увеличивается число активных рецепторов к ЛПНП на поверхности гепатоцитов, усиливается захват и катаболизм частиц ЛПНП (скорость их катаболизма увеличивается в 2–3 раза), а также уменьшаются синтез и секреция ЛП очень низкой плотности – основных носителей эндогенных ТГ.

Возможность ЭФЛ (основной компонент Эслидина) умеренно уменьшать выраженность ГХС и ГТГ у больных СД типа 2 была установлена и другими исследователями [37, 38]. ЭФЛ могут ингибировать абсорбцию ХС в кишечнике и повышать экскрецию нейтральных стеролов [10]. ЭФЛ тормозят синтез ЛП очень низкой плотности в печени, уменьшая также и размеры этих частиц. Повышение ХС ЛПВП в сыворотке крови на фоне приема ЭФЛ (по данным ряда исследователей, от 13 до 30%) связывают с повышением активности ЛХАТ, фермента, обеспечивающего

обратный транспорт ХС из периферических тканей, в том числе из стенок артерий в печень [8, 9, 37]. Снижение величины соотношения ХС/ФЛ в ЛПВП под воздействием ЭФЛ нормализует структурно-функциональное состояние клеточных мембран, уменьшает их микровязкость, улучшает функцию рецепторов, в том числе инсулиновых, увеличивает активность периферической липопротеидлипазы, расщепляющей ТГ.

Известно, что статины и ЭФЛ способны нейтрализовать продукты перекисного окисления липидов, уменьшать выраженность оксидативного стресса и улучшать антиоксидантные свойства крови, что очень важно при СД и ССЗ. В исследовании ОЛИМП показано, что комбинация аторвастатина с ЭФЛ (Эслидином) дает аддитивный антиоксидативный эффект, проявившийся заметным снижением общей окислительной активности крови (-30,1% против монотерапии аторвастатином). В большей степени это выражено в условиях ГТГ, сопряженной с высокой концентрацией свободных ЖК у больных СД типа 2. Свободные ЖК, активно поступающие в печень, являются высокоактивным субстратом перекисного окисления липидов, продукты которого повреждают мембраны гепатоцитов. Полагают, что наличия окисляемого жира (свободных ЖК) в печени достаточно для запуска каскада перекисного окисления и оксидативного стресса, инициирующего при СД развитие и прогрессирование НАЖБП на фоне воспалительных процессов в печени. Об этом свидетельствует выявленная в исследовании ОЛИМП корреляционная связь общей окислительной активности крови с активностью печеночных ферментов: АЛТ ($r=0,60, p<0,01$), АСТ ($r=0,41, p<0,05$) и ГГТП ($r=0,39, p<0,05$).

По данным биопсии печени установлено, что степень повреждения печени при НАЖБП позитивно коррелирует с относительными показателями атерогенности сыворотки крови (ОХС/ХС ЛПВП, ХС ЛПНП/ХС ЛПВП), и эта связь не зависит от выраженности ожирения, инсулинорезистентности и наличия СД [39]. В нашем исследовании также было продемонстрировано, что увеличение атерогенного потенциала сыворотки крови (например, отношения ОХС/ХС ЛПВП, концентрации ХС не-ЛПВП и ТГ) ведет к повышению активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, ГГТП). Это подтверждает существующее мнение, что атерогенная ГЛП (и особенно ГТГ) может быть причислена к фактору токсического воздействия на гепатоциты.

Сегодня активно обсуждаются вопросы влияния статинов и других препаратов на функциональную активность печени. Особенно это актуально для пациентов с поликоморбидными состояниями и политерапией. В нашем исследовании это больные СД типа 2 с ССЗ, атерогенной ГЛП, ожирением с определенными патологическими изменениями в печени, получающие до 5–6 разных препаратов. С одной стороны, повышение активности АЛТ и АСТ более 3 ВГН является критерием неназначения или отмены статинов (согласно рекомендациям NLA 2006, EAS/ESC 2011), но, с другой – статин может быть назначен пациентам с хроническими заболеваниями печени в стадии ремиссии, в том числе при стеатозе [18, 19, 40].

Есть сообщения о применении аторвастатина в дозе 10 мг в течение 38 нед пациентами с НАСГ [41]. В такой клинической ситуации назначение начальной дозы аторвастатина сопровождалось достоверным снижением активности АЛТ и ГГТП с гистологическим уменьшением степени стеатоза. В нашем ис-

следовании прием 20 мг аторвастатина в течение 12 нед больными СД типа 2 с ССЗ, ожирением и ГЛП сопровождался умеренным повышением активности АЛТ на фоне стабильных значений АСТ, ГГТП, ЩФ и общего билирубина. Известно, что повышение активности трансаминаз свидетельствует о повреждении тканей печени за счет выхода ферментов из разрушенных клеток, при этом АЛТ является более специфическим маркером повреждения гепатоцитов, чем АСТ, вследствие преимущественной локализации его в паренхиме печени [42]. При терапии статинами также рекомендуется обращать внимание на повышение уровня общего билирубина (его превышение более 2 ВГН и тем более в комбинации с увеличением АЛТ более 3 ВГН – критерий отмены статина).

В исследовании ОЛИМП было установлено, что добавление к аторвастатину препарата Эслидин® предотвратило повышение активности АЛТ и способствовало благоприятному снижению активности ГГТП и концентрации общего билирубина сыворотки крови. Можно полагать, что снижение уровня ГГТП свидетельствует об улучшении состояния билиарного полюса гепатоцитов [39].

Итак, гепатопротективный эффект Эслидина (ЭФЛ + метинин) на фоне статинотерапии проявлялся через подавление активности синдромов цитолиза (активности АЛТ) и холестаза (активности ГГТП). Очевидно, это достигается путем непосредственного встраивания молекул ЭФЛ в фосфолипидный биослой мембран гепатоцитов с последующим восстановлением их секреторной функции, тогда как метинин усиливает элиминацию свободных радикалов и других токсических метаболитов из гепатоцитов, стимулируя процессы регенерации и восполняя дефицит природного антиоксиданта – глутатиона [43].

Нормализация печеночных ферментов – это важный клинический успех терапии, поскольку исследования последних лет демонстрируют строгую связь ССЗ и атерогенеза со степенью поражения печени и повышением печеночных ферментов, являющихся суррогатными маркерами воспаления печени [44–46]. I.Perry и соавт. в проспективном исследовании показали, что повышение уровня ГГТП в сыворотке крови – это и независимый фактор риска развития СД типа 2, и простой маркер НАЖБП («жирной печени»), развивающейся при этом заболевании [47].

Печень является единственным органом, в котором осуществляется синтез желчных кислот из ХС. При ГХС повышается секреция свободного ХС в желчь, что может приводить к отложению его компонентов в стенке желчного пузыря и при ряде причин – к развитию холестаза желчного пузыря [39]. Желчные кислоты поступают в просвет кишечника, но большее их количество возвращается в печень из терминального отдела подвздошной кишки благодаря механизмам активного всасывания. Ранее было установлено, что ЭФЛ увеличивают экскрецию желчных кислот в составе нейтральных стеролов, тем самым удаляя большое количество желчных кислот из цикла энтерогепатической рециркуляции. Результаты нашего исследования ОЛИМП подтвердили этот факт. 12-недельная терапия Эслидином в комбинации с аторвастатином достоверно снижала концентрацию желчных кислот (на 22,4%, монотерапия аторвастатином не влияла на данный показатель). Снижение концентрации желчных кислот в сыворотке крови, необходимых для синтеза ХС в организме, может указывать на их сниженную абсорбцию в кишечнике и, как следствие – снижение уровня ХС в крови [10].

Заключение

Гепатозащитное действие, а также гиполипидемический и антиоксидантный эффекты препарата Эслидин®, состоящего из ЭФЛ и метионина, установленные в рандомизированном клиническом исследовании ОЛИМП, определяют лечебный потенциал этого препарата у больных СД типа 2, в том числе с ССЗ, ожирением и ГЛП. В исследовании были продемонстрированы хорошая гиполипидемическая эффективность и переносимость Атомакса в дозе 20 мг/сут. Комбинация Эслидина со статином (препаратом Атомакс®) дает благоприятный потенцирующий гиполипидемический эффект, хорошо переносится больными и расширяет возможности терапии статинами в клинической практике, а также круг пациентов, нуждающихся в этой терапии, но имеющих определенные ограничения к их применению.

Литература

- Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1422–6.
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434–44.
- Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–34.
- Chabli TJ, Ginsberg HN. Diabetic dyslipidemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35: 491–510.
- Шумахер Р., Гундерманн К., Шнайдер Е. Механизм действия «эссенциальных» фосфолипидов и итоги фармакологических исследований при нарушениях липидного обмена. Материалы симпозиума «Эссенциальные» фосфолипиды в лечении атеросклероза. Ленинград, 1989: 4–20.
- Алмазов В.А., Гуревич В.С., Красильникова Е.И. и др. Гиперлипидемия как фактор риска и терапия «эссенциальными» фосфолипидами. Материалы симпозиума. М., 1984: 81–3.
- Бородин Е.А. Восстановление фосфолипидами поврежденных биологических мембран. Дис... д-ра мед. наук. М., 1986.
- Лопухин Ю.М., Маркин С.С., Бородин Е.А. и др. Гиперлипидемия как фактор риска и терапия «эссенциальными» фосфолипидами. Материалы симпозиума. М., 1984: 41–6.
- Халилов Э.М., Торховская Т.И. Активация обратного транспорта холестерина липостабилом. Материалы симпозиума «Эссенциальные» фосфолипиды в лечении атеросклероза. Ленинград, 1989: 36–7.
- Cohn JS, Kamil A, Wat E et al. Dietary Phospholipids and intestinal cholesterol absorption. *Nutrients* 2010; 2: 116–27.
- Белоусов Ю.Б. Влияние «эссенциальных» фосфолипидов на функцию тромбоцитов и вязкоэластические свойства аорты у больных ИБС. Материалы симпозиума «Эссенциальные» фосфолипиды в лечении атеросклероза. Ленинград, 1989: 45–7.
- Tolman KG, Dalpiaz A, Fonseca V, Tan MH. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care* 2007; 30 (3): 734–43.
- Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Браценкова А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: клинико-эпидемиологические особенности, принципы диагностики и лечения. Проблемы женского здоровья. 2007; 4 (2): 71–82.
- Корнеева О.Н., Драткина О.М., Буеверов А.О., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявления метаболического синдрома. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2005; 4: 21–4.
- Федоров И.Г., Байкова И.Е., Никитин И.Г., Строщаков Г.И. Неалкогольный стеатогепатит. Вопросы клиники, диагностики, лечения. *Клин. фармакология*. 2002; 11 (1): 33–8.

- Lieber CS, Anand B, Dni TJ et al. Polyenylphosphatidylcholine (PPC) is beneficial for the treatment of hepatitis C patients. *Hepatology* 2005; 42 (Suppl. 1): 659A.
- Perk J, Backer GD, Gohlke H et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (2012). *European Heart J* doi:10.1093/eurheartj/ehs092
- Pasternak RC, Smith SC, Bairey-Merz CN. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the use and safety of statins. *JACC* 2002; 40 (3): 567–72.
- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*, 2011; 32: 1769–1818.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 425–35.
- Silva M, Matthews ML, Javis C et al. Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy. *Clin Ther* 2007; 29 (2): 253–60.
- Deedwania P, Stone PH, Merz CNB et al. Effects of Intensive Versus Moderate Lipid-Lowering Therapy on Myocardial Ischemia in Older Patients With Coronary Heart Disease: Results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation* 2007; 115: 700–7.
- Ballantyne CM, Blazing MA, Hunningbake DB et al. Effects on high-density lipoprotein cholesterol of maximum dose simvastatin and atorvastatin in patients with hypercholesterolaemia: results of the comparative HDL Efficacy and Safety Study (CHESS). *Am Heart J* 2003; 146 (5): 862–9.
- Аронов Д.М., Ахмеджанов Н.М., Тихомирова Е.А. и др. Метионин предупреждает возможное гепатотоксическое действие никотиновой кислоты. Применение эндурацина при сердечно-сосудистой патологии. Сборник научных публикаций из российских и зарубежных медицинских изданий. М.: Современные тетради. 1999; 129–31.
- Демидова Т.Ю. Атеросклероз и сахарный диабет типа 2: механизмы и управление. *CardioСоматика*. 2011; 2: 22–30.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34 (Suppl. 1): 11–63.
- Журавлева М.В. Применение эслидина у больных сахарным диабетом типа 2. *CardioСоматика*. 2011; 2: 75–81.
- Заключение Совета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), Российского общества кардиосоматической реабилитации вторичной профилактики (РосОКР), Национальной ассоциации по борьбе с инсультами (НАБИ). Оптимизация терапии статинами пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. *CardioСоматика*. 2011; 4: 89–96.
- Shepherd J, Barter P, Carmena R et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1220–6.
- Colboun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685–96.
- Sever PS, Poulter NR, Dabio FB et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-lipidlowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005; 28: 1151–7.
- Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006; 29: 1478–85.
- Jones P, Kafonek S, Laurora I et al. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The Curves study). *Am J Cardiol* 1998; 81: 582–7.

34. Мальшиев П.П., Каминская В.И., Рожкова Т.А. и др. Сравнительная гиполипидемическая эффективность препаратов аторвастатина Атормакс и Липримар у пациентов с гиперхолестеринемией. Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии. 2007; 3.
35. Bakker-Arkema RG, Davidson MH, Goldstein RJ et al. Efficacy and safety of a new HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin in patients with hypertriglyceridemia. *JAMA* 1996; 275: 128–33.
36. Naoumova RP, Dunn S, Rallidis L et al. Prolonged inhibition of cholesterol synthesis explains the efficacy of atorvastatin. *J Lipid Res* 1997; 38: 1496–500.
37. Ушкалова Е.А. Место эссенциальных фосфолипидов в современной медицине. *Фарматека*. 2003; 10 (73): 10–5.
38. Туркина Т.И., Марченко Л.Ф., Сапелькина Л.В. Эссенциальные фосфолипиды в комплексном лечении детей, больных сахарным диабетом 1-го типа. *Мед. науч. и уч.-метод. журн.* 2002; 9: 82–7.
39. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Самсонова Н.Г. и др. Гиполипидемическая терапия у больных с неалкогольной жировой болезнью печени. *КардиоСоматика*. 2010; 1: 38–45.
40. Browning JD. Statin and hepatic steatosis: perspectives from the Dallas Heart Study. *Hepatology* 2006; 44: 466–71.
41. Georgescu EF, Georgescu M. Therapeutic options in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Are all agents alike? Result of a preliminary study. *J Gastrointest Liver Dis* 2007; 16 (1): 39–46.
42. Calderon RM, Cubeddu LX, Goldberg RB, Schiff ER. Statins in the treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels: a therapeutic dilemma. *Mayo Clin Proc* 2010; 85 (4): 349–56.
43. Festi D, Colecchia A, Sacco T et al. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance. *Obesity reviews* 2004; 5: 27–42.
44. Biddinger SB, Hernandez-Onj A, Rask-Madsen C et al. Hepatic insulin resistance to produce dyslipidemia and susceptibility to atherosclerosis. *Cell Metab* 2008; 7: 125–34.
45. Ioannou GN, Weiss NS, Boyko EJ et al. Elevated serum alanine aminotransferase activity and calculated risk of coronary heart disease in the United States. *Hepatology* 2006; 43: 1145–51.
46. Lee D-H, Silventoinen K, Hu G et al. Serum gamma-glutamyltransferase predicts non-fatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease among 28 838 middle-aged men and women. *Eur Heart J* 2006; 27: 2170–6.
47. Perry IJ, Wannamethee SG, Shaper AG. Prospective study gamma-glutamyltransferase and risk of NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21 (5): 732–7.

Возможности коррекции гиперурикемии аторвастатином при метаболическом синдроме

С.В.Недогода, Е.В.Чумачок, А.А.Ледяева, В.В.Цома, А.С.Саласюк
Волгоградский государственный медицинский университет

Резюме. Целью исследования была оценка возможности коррекции гиперурикемии у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом при назначении ингибитора редуктазы гидроксиметил-глутарового кофермента А аторвастатина (Липтонорм, Фармстандарт).

Материалы и методы. В открытое рандомизированное контролируемое сравнительное исследование в параллельных группах (аторвастатин против традиционной терапии на протяжении 12 нед) были включены 60 больных артериальной гипертензией, метаболическим синдромом и гиперурикемией.

Результаты. В группе аторвастатина было выявлено значительно большее снижение уровня мочевого кислоты – 34,9% против 7,8% в группе традиционной терапии ($p < 0,05$). Также было отмечено достоверно большее улучшение эластичности сосудов как мышечного, так и эластического типов на терапии аторвастатином, что проявилось снижением скорости пульсовой волны на соответствующих режимах терапии – каротидно-фemorальной – на 29,8% против 8,1% ($p < 0,05$) и каротидно-радиальной – на 28,6 и 12,6% ($p < 0,05$).

Ключевые слова: гиперурикемия, артериальная гипертензия, скорость пульсовой волны, аторвастатин.

Possibilities for correcting hyperuricemia with atorvastatin in metabolic syndrome

S.V.Nedogoda, E.V.Chumachok, A.A.Ledyeva, V.V.Tsoma, A.S.Salasyuk
Volgograd State Medical University

Summary. Objective: to assess whether hyperuricemia may be corrected with the hydroxymethyl-glutaryl coenzyme A reductase inhibitor atorvastatin (Liptonorm, Farmstandard) in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome.

Subjects and methods. The randomized open-label controlled parallel-group comparative trial of atorvastatin versus traditional therapy for 12 weeks enrolled 60 patients with arterial hypertension, metabolic syndrome, and hyperuricemia.

Results. The atorvastatin group showed a much higher reduction in uric acid levels (by 34,9% versus 7,8% in the traditional therapy group ($p < 0,05$)). There was also a significantly more improvement in vascular elasticity of both muscular and elastic types during atorvastatin therapy, as manifested in a reduction of pulse wave velocity by 29,8 and 8,1% ($p < 0,05$) on a carotid-femoral region and by 28,6 and 12,6% on a carotid-radial one ($p < 0,05$).

Key words: hyperuricemia, arterial hypertension, pulse wave velocity, atorvastatin.

Сведения об авторах

Недогода Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ

Чумачок Елена Валерьевна – аспирант каф. терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ

Ледяева Алла Александровна – аспирант каф. терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ

Цома Вера Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ

Саласюк Алла Сергеевна – аспирант каф. терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ

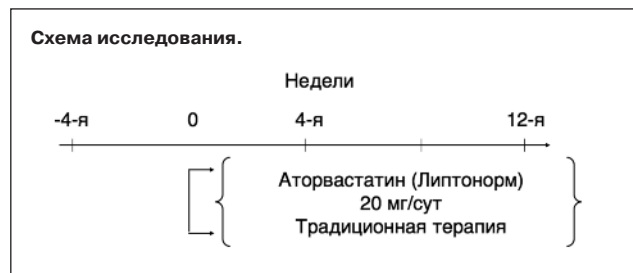
Данные о распространенности гиперурикемии (ГУ) среди взрослого населения варьируют от 2 до 20% [24]. В России она составляет 14,2–19,3% [1, 36] среди лиц с повышением артериального давления (АД).

В течение последнего десятилетия появились многочисленные и убедительные данные и публикации [4, 36, 38–40, 42] о тесной взаимосвязи между повышением уровня мочевой кислоты и увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений при артериальной гипертензии (АГ), метаболическом синдроме (МС), сахарном диабете типа 2, ишемической болезни сердца, застойной сердечной недостаточности и снижении функции почек [8, 10–12, 26].

Ряд крупных исследований (SHER, WORKSITE Study, PIUMA Study) у пациентов с АГ показал, что более высокий уровень мочевой кислоты ассоциируется с повышенной частотой сердечно-сосудистых событий [7, 20, 34]. Так, по данным PIUMA Study, наличие ГУ повышает риск кардиоваскулярных осложнений в 1,73 раза, а риск смертности – в 1,96 раза.

Проблема взаимоотношений ГУ, АГ [16–19], МС [22, 24, 25] становится все более актуальной в связи с тем, что такое сочетание патологий часто встречается в условиях реальной клинической практики [1, 3, 6, 30, 31]. ГУ не только ассоциируется с повышенным риском развития АГ, что было показано в крупных эпидемиологических исследованиях, но и приводит к дисфункции эндотелия [17]. Причем ГУ вызывает быстро прогрессирующий артериосклероз почечных сосудов и микроциркуляторные нарушения. При ГУ имеет место стимуляция локальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и продукции таких медиаторов воспаления, как С-реактивный белок и хемотактантный белок-1 моноцитов [9], что способствует развитию атеросклероза.

Интересно, что в настоящее время основным механизмом развития ГУ при сахарном диабете типа 2, ожирении и МС принято считать уменьшение канальцевой секреции мочевой кислоты на фоне повышения канальцевой реабсорбции натрия вследствие гиперинсулинемии и инсулинорезистентности [13, 14, 29]. При этом необходимо отметить, что именно инсулинорезистентность лежит в основе нарушений липидного обмена (прежде всего гипертриглицеридемии) при этих состояниях. Уже при бессимптомной ГУ имеет место повышение концентрации провоспалительных медиаторов в плазме крови. В этой связи предпринимались попытки с помощью статинов снизить уровень мочевой кислоты. Однако полученные результаты были очень противоречивыми. В исследовании GREACE было показано, что аторвастатин обладает гипоурикемическим действием [2]. В отечественном исследовании использовался другой гиполипидемический лекарственный препарат – симвастатин в дозировке 20 мг/сут. Получены убедительные



данные о противовоспалительных свойствах симвастатина, который снижает уровень С-реактивного белка на 26% за 12 нед терапии, но при этом не влияет на концентрацию мочевой кислоты в плазме крови [41]. Имеются данные о том, что флувастатин повышает концентрацию уратов в крови. В 2010 г. в крупном исследовании в Японии было оценено воздействие различных статинов в эквивалентных дозировках на уровень мочевой кислоты в плазме крови. Оказалось, что наибольшим гипоурикемическим действием обладали аторвастатин (6,5%) и розувастатин (3,7%), в то время как ингибитор редукасты гидроксиметил-глутарового кофермента А (ГМГ-КоА-редуктазы) последней генерации питавастатин существенно не влиял на концентрацию мочевой кислоты в крови [23].

В этой связи представлялось целесообразным и важным для реальной клинической практики оценить возможность коррекции ГУ и у пациентов с АГ и МС при назначении ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы аторвастатина.

Материалы и методы

В открытое рандомизированное контролируемое сравнительное исследование в параллельных группах (см. рисунок) были включены 60 больных ГУ.

Критериями включения в исследование были:

- 1) возраст от 18 до 65 лет;
- 2) повышение уровня мочевой кислоты у мужчин более 420 ммоль/л и у женщин более 350 ммоль/л и/или увеличение суточной экскреции мочевой кислоты в норме более 750 мг за 24 ч;
- 3) повышение АД более 140/90 мм рт. ст.;
- 4) наличие МС (российские рекомендации);
- 5) наличие подписанного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования были:

- 1) прием диуретиков;
- 2) прием аллопуринола и других средств, влияющих на пуриновый обмен;
- 3) постоянный прием нестероидных противовоспалительных средств;
- 4) заболевания печени в активной стадии или повышение активности аланинаминотрансферазы в 2 раза выше верхних границ нормы;

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп

Показатель	Липиторнорм 20 мг	Традиционная терапия
Число пациентов	30	30
Возраст, годы	66,8±13,8	54,4±10,6
Длительность АГ	5,6±5,4	5,9±4,1
Мужчины/женщины	22/8	25/5
ИМТ, кг/м ²	28,1±5,8	29,12±3,1
МАУ (пациенты)	14	17
ГЛЖ (пациенты)	27	26

Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

- 5) почечная недостаточность (уровень креатинина более 300 мкмоль/л);
- 6) острые состояния (инфекции, обострение хронических заболеваний, травмы, хирургические вмешательства);
- 7) злоупотребление алкоголем;
- 8) гиперчувствительность к сартанам в анамнезе;
- 9) беременность и лактация;
- 10) онкологические заболевания;
- 11) неспособность пациента понять суть программы исследования.

Длительность наблюдения больного в исследовании составляла 12 нед. В качестве препарата использовался аторвастатин (Липтонорм, фирма Фармстандарт).

Непрерывные количественные исходные и демографические признаки были протестированы простым t-критерием для независимых выборок. В случае распределения значений признака, отличного от нормального, будет использован критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney).

Для качественных признаков был применен либо точный критерий Фишера (Fisher), либо тест хи-квадрат, в зависимости от количества наблюдений в каждой ячейке таблицы сопряженности.

Результаты исследования

Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1. Как видно из представленных данных, по основным показателям сравниваемые группы достоверно не различались между собой, а особенностью АГ были высокая частота гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и микроальбуминурии (МАУ). В группе пациентов на «традиционной терапии» все пациенты получали антигипертензивную монотерапию (9 – эналаприл, 6 – рамиприл, 7 – эпрозартан, 5 – метопролол, 3 – моксонидин). Аналогичная ситуация с антигипертензивной терапией была и в группе на аторвастатине (10 – эналаприл, 5 – рамиприл, 2 – эпрозартан, 7 – лозартан, 4 – метопролол, 1 – бисопролол, 1 – моксонидин).

В табл. 2 представлена динамика изменений систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) по данным суточного мониторирования АД (СМАД) на различных вариантах лечения. Общей закономерностью, выявленной на всех сроках лечения, оказалось то, что в группе

аторвастатина (Липтонорм) и традиционной снижались САД через 12 нед лечения составило соответственно 5,5 и 13,1%, а снижение ДАД – 6,4 и 14,1% ($p < 0,05$).

В табл. 3 представлена динамика изменений скорости пульсовой волны (СПВ) на различных вариантах лечения. Общей закономерностью, выявленной на всех сроках лечения, стало то, что аторвастатин (Липтонорм) оказался эффективнее, чем традиционная терапия по улучшению эластичности сосудов как мышечного, так и эластического типов, что проявилось снижением СПВ на соответствующих режимах терапии – каротидно-феморальной (КФ) – на 29,8% против 8,1% ($p < 0,05$) и каротидно-радиальной (КР) – на 28,6% и 12,6% ($p < 0,05$).

В табл. 4 представлена динамика изменений биохимических показателей на различных вариантах лечения. Аторвастатин ожидаемо лучше, чем традиционная терапия, оказывал положительное влияние на показатели липидного обмена, снижая соответственно общий холестерин (ОХС) на 40,8% против $\pm 0,24\%$, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) на 46,2% против $\pm 0,79$, триглицериды (ТГ) на 12,5% против 3,2% и повышая липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) на 12,4% против -23,1% (везде $p < 0,05$). По влиянию на уровень мочевой кислоты также были выявлены достоверные различия – в группе аторвастатина снижение ее уровня на 34,9% против 7,8% в группе традиционной терапии ($p < 0,05$).



Липтонорм®

АТОРВАСТАТИН

Напомнит о себе, чтобы забыть о болезни!





- Календарная упаковка, позволяющая контролировать регулярный прием препарата
- Средняя стоимость одного дня лечения – 10 рублей¹
- Доказанная терапевтическая эквивалентность оригинальному аторвастатину²

¹ Расчет произведен исходя из средней стоимости упаковки препарата Липтонорм по данным ЦММ «Фармаксервис», 2011 г.
² Оганов Р. Г., Аренов Д. М., Бубнова М. Г. Применение статистических методов профилактики и лечения атеросклеротических заболеваний (фокус на аторвастатин). Кардиоваск. тер. и профилактика. 2006; 6: 95–107.

Таблица 2. Динамика показателей СМАД при различных вариантах лечения

Показатель	Липтонорм 20 мг Исходно/12 нед	Традиционная терапия Исходно/12 нед
САД сут, мм рт. ст.	135,25±9,8/127,75±4,2	149,2±8,3/129,8±4,5
ДАД сутки, мм рт. ст.	81,5±6,1/76,25±12,2	89,3±7,9/76,4±6,6

Таблица 3. Динамика распространения СПВ при различных вариантах лечения

Показатель	Липтонорм 20 мг Исходно/12 нед	Традиционная терапия Исходно/12 нед
СПВ КФ, м/с	12,61±2,7/8,91±1,3	11,1±2,5/10,2±1,8
СПВ КР, м/с	11,75±1,1/8,38±1,4	11,1±2,2/9,7±2,1

Таблица 4. Динамика биохимических показателей крови при различных вариантах лечения

Показатель	Липтонорм 20 мг Исходно/12 нед	Традиционная терапия Исходно/12 нед
ОХС, ммоль/л	7,04±0,37/4,16±0,47	4,18±0,32/4,19±0,37
ТГ, ммоль/л	1,43±0,28/1,25±0,16	1,58±0,27/1,53±0,16
ЛПВП, ммоль/л	1,335±0,24/1,5±0,32	1,47±0,23/1,13±0,32
ЛПНП, ммоль/л	5,05±0,41/2,72±0,32	2,56±0,42/2,61±0,37
Мочевая кислота, ммоль/л	388,58/252,64	481,1±48,8/443,3±44,8

Обсуждение результатов

Помимо высокого уровня ХС отличительной чертой больных ГУ и подагрой считается и высокий уровень ТГ [5, 28, 33]. Но, несмотря на это и наличие очень высокого суммарного риска сердечно-сосудистых заболеваний, терапия статинами у этих пациентов проводится только в 53% случаях. Благоприятный эффект статинов при ГУ связан с их положительным влиянием на показатели эндотелиальной функции (одного из наиболее ранних проявлений атеросклероза, выявляемого у большинства больных со многими ревматологическими заболеваниями: подагрой, ревматоидным артритом, системной красной волчанкой) [32, 35, 43]. Этот эффект статинов связан с их влиянием на синтез провоспалительных цитокинов и молекул адгезии [21, 15], а также с уменьшением инсулинорезистентности [5, 33], хотя эти данные все еще нуждаются в дополнительных доказательствах [27].

Результаты проведенного нами исследования указывают на то, что аторвастатин имеет существенные преимущества по нормализации уровня мочевой кислоты в крови по сравнению с традиционной антигипертензивной терапией без применения статинов. Более того, нормализация уровня мочевой кислоты у пациентов с АГ, МС и ГУ при терапии аторвастатином приводит к достоверно большему улучшению эластичности сосудов по сравнению с традиционной терапией.

Таким образом, при ГУ назначение аторвастатина целесообразно, особенно при наличии нарушений липидного обмена в связи с тем, что он обладает выраженным гипотриглицеридемическим действием. Но при этом необходимо помнить о том, что при назначении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы их совместное использование с аллопуринолом может повысить риск развития миопатий, что требует более частого определения креатинфосфокиназы плазмы крови.

Выводы

1. Терапия аторвастатином в сравнении с традиционной антигипертензивной вызывает достоверно большее снижение уровня мочевой кислоты у пациентов с АГ, МС и ГУ.
2. Нормализация уровня мочевой кислоты у пациентов с АГ, МС и ГУ при терапии аторвастатином

приводит к достоверно большему улучшению эластичности сосудов по сравнению с традиционной терапией.

Литература

1. Alderman MH. Uric acid and cardiovascular risk. *Curr Opin Pharmacol* 2002; 2: 126–30.
2. Athyros VG, Elisaf M, Papageorgiou AA et al. GREACE Study Collaborative Group. Effect of statins versus untreated dyslipidemia on serum uric acid levels in patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 (4): 589–99.
3. Bairaktari ET, Kakafika AI, Pritsivelis N et al. Hypouricemia in individuals admitted to an inpatient hospital-based facility. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1225–32.
4. Bengtsson C, Lapidus L, Stenlund C, Waldenstrom J. Hyperuricaemia and risk of cardiovascular disease and overall death. A 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Acta Med Scand* 1988; 224: 549–55.
5. Eliseev MS, Barskova VG, Nassonova VA, Nassonov EL. Insulin resistance syndrome in patients with gout and its influence on uric acid concentration and severity of arthritis. *Abstracts. Ann Rheum Dis* 2006; 65 (Suppl. 2): 432.
6. Ford ES, Cook S, Choi HK. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation* 2007; 115: 2526–32.
7. France LV, Pabor M, Di Bari M et al. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Hypertens* 2000; 18: 1149–54.
8. Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG et al. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricaemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 225–34.
9. Kanellis J, Watanabe S, Li JH et al. *Hypertension* 2003; 41: 1287–93.
10. Lehto S, Niskanen L, Ronnemaa T, Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 1998; 29: 635–9.
11. Leonetti G. Comparison of metabolic and hemodynamic effects of hydrochlorothiazide in monotherapy and in association with lisinopril. *An Italian multicenter study. Minerva Cardioangiol* 1995; 43 (9): 389–98.
12. Liberopoulos E, Christides D, Elisaf M. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricemia and gout. *J Hypertens* 2002; 20: 347.

13. López-Suárez A, Elvira-González J, Basculana-Quirell A et al. Serum urate levels and urinary uric acid excretion in subjects with metabolic syndrome. *Med Clin (Barc)* 2006; 126: 321–4.
14. Maesaka JK, Fishbane S Regulation of renal urate excretion: a critical review. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (6): 917–33.
15. Mason JC, Ahmed Z, Mankoff R et al. Statin-induced expression of decay-accelerating factor protects vascular endothelium against complement-mediated injury. *Circ Res* 2002; 91: 696–703.
16. Mazzali M, Kanellis J, Han L et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 282: F991–F997.
17. Mazzali M, Hughes J, Kim YG et al. Hypertension 2000; 38: 1101–8.
18. Messerli FH, Frohlich E, Dreslinski GR et al. Serum uric acid in essential hypertension: An indicator of renal vascular involvement. *Ann Int Med* 1980; 93 (6): 817–21.
19. Milionis H, Kakafika A. Effects of Statin Treatment on Uric Acid Homeostasis in Patients With Primary Hyperlipidemia. *Am Heart J* 2004; 148 (4): 635–40.
20. Mortality findings for stepped-care and referred-care participants in the hypertension detection and follow-up program, stratified by other risk factors. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Research Group. *Prev Med* 1985; 14 (3): 312–35.
21. Musial J, Undas A, Gajewski P et al. Anti-inflammatory effects of simvastatin in subjects with hypercholesterolemia. *Int J Cardiol* 2001; 77: 247–53.
22. Nakagawa T, Tuttle K, Shorr RA, Johnson RJ. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005; 1: 80–6.
23. Ogata N, Fujimori S, Oka Y et al. Effects of three strong statins (atorvastatin, pitavastatin, and rosuvastatin) on serum uric acid levels in dyslipidemic patients. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2010; 29 (4–6): 321–4.
24. Owens P, Kelly L, Nallen R et al. Comparison of antihypertensive and metabolic effects of losartan and losartan in combination with hydrochlorothiazide – a randomized controlled trial. *J Hypertens* 2000; 18: 339–45.
25. Puig J, Martínez M. Hyperuricemia, Gout, and the Metabolic Syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20 (2): 187–91.
26. Ruilope LM, Garcia-Puig J. Hyperuricemia and Renal Function. *Curr Hypertens Reports* 2001; 3: 197–202.
27. Szendroedi J, Anderwald C, Krssak M et al. Effects of high-dose simvastatin therapy on glucose metabolism and ectopic lipid deposition in nonobese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2009; 32: 209–14.
28. Takahashi S, Yamamoto T, Moriwaki Y et al. Increased concentrations of serum Lp (a) lipoprotein patients with primary gout. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 90–3.
29. Tsouli S, Liberopoulos E et al. Elevated serum uric acid levels in metabolic syndrome: an active component or an innocent bystander? *Metabolism* 2006; 10: 1293–301.
30. Tykarski A. Evaluation of renal handling of uric acid in essential hypertension: hyperuricemia related to decreased urate secretion. *Nephron* 1991; 59: 364–8.
31. Urano W, Yamanaka H, Tsutani H et al. The inflammatory process in the mechanism of decreased serum uric acid concentrations during acute gouty arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 1950–3.
32. Vaudo G, Marchesi S, Gerli R et al. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 31–5.
33. Vazquez-Mellado J, Garsia CG, Vazquez SG et al. Metabolic syndrome and ischemic heart disease in gout. *J Clin Rheumatol* 2004; 10 (3): 105–9.
34. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertension* 2000; 36: 1072–8.
35. Барскова В.Г., Ильиных Е.В., Елисеев М.С. и др. Кардиоваскулярный риск у больных подагрой. Ожирение и метаболизм. 2006; 3 (8): 40–4.
36. Бузаева Н.В., Балкаров И.М. Артериальная гипертензия и нарушение пуринового обмена. *Тер. архив.* 1996; 68: 36–9.
37. Глезер М.Г., Бойко Н.В., Абилядинова А.Ж., Соболев К.Э. Факторы риска у московской популяции больных с артериальной гипертензией. *Рос. кардиол. журн.* 2002; 6: 16–23.
38. Джанашия П.Х., Диденко В.А. Является ли гиперурикемия компонентом метаболического синдрома? *Рос. кардиол. журн.* 2001; 1: 15–9.
39. Донсков А.С., Балкаров И.М., Дадина З.М. и др. Уратное поражение почек и метаболические сдвиги у пациентов с артериальной гипертензией. *Тер. архив.* 1999; 6: 53–6.
40. Дроздов В.Н. Обмен мочевой кислоты у больных гипертензивной болезнью с метаболическим синдромом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1999.
41. Елисеев М.С., Барскова В.Г., Насонов Е.Л. и др. Применение симвастина у больных подагрой и гиперхолестеринемией. *Лечащий врач;* 4 (9): Ревматология.
42. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Толкачева В.В., Мальто А.С. Мочевая кислота – ключевой компонент кардиоренометаболического континуума. *Кардиоваскул. терапия и профилактика.* 2008; 4: 95–106.
43. Панафидина Т.А., Попкова Т.В., Алекберова З.С. и др. Значение факторов риска и С-реактивного белка в развитии атеросклероза у женщин с системной красной волчанкой. *Клинич. медицина.* 2006; 10: 49–54.

* —————

Заключение экспертов Национального общества по изучению атеросклероза (НОА), Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР) об обоснованности повышения доз статинов в клинической практике

Сопредседатели совета экспертов: Д.М.Аронов (Москва), В.В.Кухарчук (Москва)

Члены совета экспертов: Н.М.Ахмеджанов (Москва), М.Г.Бубнова (Москва), Т.Ю.Демидова (Москва), М.В.Ежов (Москва), В.Ю.Мареєв (Москва), О.Д.Остроумова (Москва), И.В.Сергиенко (Москва), А.В.Сусеков (Москва)

Рабочая группа по подготовке заключения экспертов: А.В.Сусеков, М.Г.Бубнова, И.В.Сергиенко

Opinion of the Experts of the National Society of Atherosclerosis Study (NSAS), Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention (RSCRSP), on the substantiation of increasing statin dosages in clinical practice

Co-Chairmen of the Board of Experts: D.M.Aronov (Moscow), V.V.Kukharchuk (Moscow)

Members of the Board of Experts: N.M.Akhmedzhanov (Moscow), M.G.Bubnova (Moscow), T.Yu.Demidova (Moscow), M.V.Ezhov (Moscow), V.Yu.Mareyev (Moscow), O.D.Ostroumova (Moscow), I.V.Sergienko (Moscow), A.V.Susekov (Moscow)

Working Group on Preparation of Expert Opinion: A.V.Susekov, M.G.Bubnova, I.V.Sergienko

Введение

Несмотря на стабилизацию показателей сердечно-сосудистой смертности (ССС) в Российской Федерации, достигнутую в последние годы, эти показатели в стране остаются высокими. В соответствии с «Концепцией развития здравоохранения РФ до 2020 г.» (<http://www.zdravo2020.ru/concept>) планируется существенно увеличить среднюю продолжительность жизни в РФ (с 67,5 до 75 лет) и снизить СССР (с 1400 на 100 тыс. до 1000 на 100 тыс.). Особую роль в этом играет внедрение в клиническую практику современных рекомендаций для лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и, в частности, с дислипидемиями (ДЛП). В 2011 г. вышли европейские рекомендации, в которых предложен новый целевой терапевтический уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) для больных очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР), который составляет 1,8 ммоль/л. По данным российских наблюдательных, эпидемиологических и фармакоэпидемиологических исследований последних лет (MSS-2006, ПОРА-2008, DYSIS-RUS-SIA2011, 2012), достижение целевых уровней ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л у больных с очень высоким ССР не превышает 10%. Вероятно, во многом это обусловлено назначением врачами низких доз статинов.

С другой стороны, низкая приверженность к терапии статинами, по данным исследований ПОРА-2008, ЭФФОРТ-2011, объясняется тем, что многие пациенты не понимают необходимости длительной терапии, испытывают чувство страха перед возможными осложнениями и озабочены высокой стоимостью статинов.

Снижение смертности от ССЗ, улучшение демографической ситуации в большинстве развитых стран (США, Финляндия, Великобритания и др.) во многом связано с внедрением государственных программ по первичной и вторичной профилактике ишемической болезни сердца (ИБС). В этих программах предусмотрено широкое применение препаратов, влияющих на прогноз ИБС (ацетилсалициловая кислота, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-блокаторы). Причем акцент делается на прием препаратов – генериков как более доступных для большинства потребителей, что, безусловно, снижает бремя затрат, связанных с лечением и профилактикой атеросклероза и его осложнений.

Аторвастатин – один из хорошо изученных статинов III генерации, который широко используется в лечении больных ДЛП и атеросклерозом. Наряду с оригинальным аторвастатином в России применяются его генерики.

В 2010–2011 гг. Советы экспертов российских обществ кардиологии и атеросклероза выступили с заявлениями по оптимизации назначения статинов в клинической практике. На последнем совещании экспертов НОА и РосОКР обсуждались вопросы повышения стартовых и поддерживающих доз на примере генерика аторвастатина – препарата Тулип®.

Клинические исследования препарата Тулип®

Гиполипидемическая эффективность и переносимость препарата Тулип® в сравнении с оригинальным аторвастатином оценивалась в ряде зарубежных и отечественных исследований. Так, в многоцентровом проспективном рандомизированном двойном

слепом сравнительном исследовании, проведенном в Чешской республике и Хорватии в 2001 г. (Ceska R, Interni Medicinarpro Praxi, 2005), процент снижения уровня общего ХС в сыворотке крови через 8 нед терапии препаратом Тулип® и оригинальным аторвастатином составил -35 и -38% соответственно (различия между группами недостоверны). Сопоставимо снижались уровни ХС ЛПНП и триглицеридов (ТГ). Лечение обоими препаратами в течение 8 нед переносилось хорошо, серьезных осложнений не наблюдалось.

В 2007 г. в России проведено исследование по оценке эффективности и безопасности Тулипа® в различных дозах. Пациенты (n=134) получали аторвастатин в стартовой дозе 10 мг/сут с последующей титрацией дозы до 80 мг/сут для достижения целевого уровня ХС ЛПНП (2,6 ммоль/л). С увеличением дозы аторвастатина (от 10 до 80 мг/сут) количество пациентов, достигавших целевого уровня ХС ЛПНП, увеличилось от 49 до 97% соответственно.

Самое крупное наблюдательное исследование Тулипа в РФ получило название «КОМПЛАЕНС». Это было открытое многоцентровое наблюдательное исследование по оценке эффективности и безопасности препарата в обычной клинической практике. В нем участвовали 7324 пациента из 20 городов РФ (средний возраст больных 58,3 года) с подтвержденным диагнозом ИБС или атеросклероза периферических артерий и гиперхолестеринемией (уровень ХС ЛПНП ≥ 3 ммоль/л). Продолжительность лечения составила 24 нед. В исследовании 43,5% пациентов принимали начальную дозу препарата Тулип® 10 мг/сут, 56,2% пациентов – 20 мг/сут. Снижение уровней ХС ЛПНП в зависимости от их исходных значений составило от 41 до 56%. Обращала на себя внимание высокая приверженность пациентов к терапии. Частота побочных явлений в течение всего исследования была небольшой и колебалась в пределах 1–2%.

Обоснование повышения доз статинов-генериков в клинической практике

Повышение уровня ХС ЛПНП в крови увеличивает частоту сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В свете последних европейских рекомендаций снижение уровня ХС ЛПНП до целевых значений менее 1,8 ммоль/л (или на 40–50% от исходного) у больных высокого и очень высокого ССР – основная задача терапии статинами (EAS/ESC, 2011).

В период 2000–2006 гг. были завершены исследования по высоким дозам аторвастатина (AVERT, MIRACLE, PROVE-ITTIMI 22, REVERSAL). Результаты рандомизированных исследований с оригинальным аторвастатином (PROVE-ITTIMI 22, ASCOT, CARDS, IDEAL, TNT и др.) сыграли ключевую роль в формировании международных (NCEPATRII, 2001; S.Grundy, 2004; ESC/EAS/ESH, 2004–2007) и российских рекомендаций (секция атеросклероза ВНОК, 2007 и НОА/ВНОК, 2009 гг.) и послужили основанием для более широкого назначения в клинической практике высоких доз статинов, в частности аторвастатина. В таблице представлены рекомендуемые дозы аторвастатина в зависимости от категории риска пациента.

Продолжительность терапии аторвастатином

Терапия статинами, так же как и другими средствами, предназначенными для профилактики ССО, должна проводиться постоянно.

Тулип®
аторвастатин

Швейцарский подход к качеству

Подарок для жизни!

Реклама

Рег. номер: П N015755/01_ЛП-000126



ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

a Novartis company

S SANDOZ

Стартовая и поддерживающая дозы аторвастатина в зависимости от категории ССР			
№	Группы больных	Целевой уровень ХС ЛПНП, ммоль	Стартовая и поддерживающая дозы аторвастатина
1	Очень высокий ССР*	<1,8	В большинстве случаев стартовая доза 40 мг/сут, если в течение 3 нед целевой уровень ХС ЛПНП не достигнут, следует увеличить дозу до 80 мг или прибегнуть к комбинации аторвастатина с эзетимибом, имея в виду, что комбинация 20 мг аторвастатина + 10 мг эзетимиба могут дать не меньший липидснижающий эффект, чем 80 мг аторвастатина; при исходном уровне ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л – доза 20 мг/сут
2	Высокий ССР**	<2,5	40 мг/сут – стартовая и основная дозы при недостижении целевого уровня ХС ЛПНП (см. рекомендации для категории очень высокого риска) при исходном уровне ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л – доза 20 мг/сут
3	Умеренный ССР#	<3,0	10–20 мг/сут – стартовая доза, при недостижении целевого уровня ХС ЛПНП доза может титроваться до максимальной

#При умеренном ССР препарат назначается, если немедикаментозные виды терапии (диета, адекватная физическая активность, снижение массы тела и прекращение курения) не позволили достичь целевого уровня ХС ЛПНП.
 *Пациенты очень высокого ССР (заключение экспертов ВНОК, НОА, РосОКР-2011, ESC/EASGuidelines-2011):
 • острый коронарный синдром, инфаркт миокарда;
 • неосложненные стабильные формы ИБС;
 • операция реваскуляризации в анамнезе (баллонная ангиопластика/стентирование, аортокоронарное шунтирование);
 • перенесенный ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака;
 • эквиваленты ИБС (периферический атеросклероз, аневризма аорты, клинически значимый каротидный атеросклероз);
 • умеренные и тяжелые поражения почек (скорость клубочковой фильтрации менее 60мл/мин/1,73 м³);
 • семейная гиперхолестеринемия с клиническими проявлениями атеросклероза;
 • сахарный диабет (СД) типа 1 и 2 в сочетании с ССЗ или заболеваниями почек, или поражением органов-мишеней;
 • суммарный 10-летний риск фатальных ССО по системе SCORE ≥ 10%.
 **Пациенты высокого ССР (заключение экспертов ВНОК, НОА, РосОКР-2011, ESC/EASGuidelines-2011):
 • значительно повышен хотя бы один из факторов риска атеросклероза (общий ХС ≥ 8 ммоль/л, ХС ЛПНП ≥ 6 ммоль/л, артериальное давление ≥ 180/110 мм рт. ст.);
 • суммарный 10-летний риск фатальных ССО по системе SCORE ≥ 5 < 10%;
 • подтвержденный субклинический атеросклероз сонных артерий;
 • СД типа 2 при отсутствии ССЗ, заболеваний почек или факторов риска; СД типа 1 при отсутствии ССЗ и заболеваний почек, но с другими факторами риска.

Аторвастатин в комбинированной терапии

Аторвастатин может назначаться в комбинации с:
 • эзетимибом (доза 10 мг/сут) у лиц с очень высоким уровнем общего ХС (>7 ммоль/л) и ХС ЛПНП (>4 ммоль/л) для быстрого достижения целевого уровня или при отсутствии эффекта от монотерапии;
 • фенофибратом (доза 145 мг/сут) при сопутствующем повышенном уровне ТГ > 2,3 ммоль/л.

Аторвастатин так же можно сочетать с никотиновой кислотой и секвестрантами желчных кислот. Однако в настоящее время эти препараты отсутствуют на отечественном фармацевтическом рынке.

При назначении комбинированной гиплипидемической терапии (комбинация статинов с фибратами или с никотиновой кислотой) необходим более частый контроль (каждые 4–6 нед) уровня печеночных ферментов. Если активность аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) не превышает 3 верхних пределов нормы, терапию статинами можно продолжать. Если активность креатинфосфокиназы (КФК) не превышает 5 верхних пределов нормы и у пациента отсутствуют симптомы миопатии, терапию статинами можно продолжать, повторяя контроль ферментов через каждые 3 мес.

Безопасность и переносимость терапии статинами

28 февраля 2012 г. вышел пресс-релиз FDA об изменении требований по безопасности статинов, в частности об отмене рутинного мониторинга за ферментами печени у больных, получающих терапию статинами. Однако это вовсе не означает, что терапия статинами должна проводиться без всякого контроля за уровнями ферментов, особенно у пациентов, предрасположенных к развитию побочных явлений (перенесших в прошлом гепатит,

страдающих желчнокаменной болезнью, имеющих низкую массу тела, принимающих другие медикаментозные средства, которые могут конкурировать со статинами за систему цитохрома Р-450 и его изоформы).

На одной из сессий Американского колледжа кардиологов в 2012 г. было указано, что при монотерапии статинами мышечные симптомы беспокоят пациентов не чаще, чем в 0,56% случаев, при комбинированной терапии – в 1,2%.

Факторы, предрасполагающие к появлению миопатии на терапии статинами: пожилой возраст, значительная мышечная нагрузка, гипотиреоз, декомпенсированный СД, дефицит витамина Д, женский пол, низкая масса тела, злоупотребление алкоголем.

Мониторирование терапии статинами в клинической практике (рекомендации EAS/ESC, 2011)

Перед началом терапии статинами:

- *определить показатели липидного профиля крови* (общий ХС, ХС липопротеидов очень низкой плотности, ХС ЛПНП, ТГ);
- *определить активность АСТ и АЛТ* (значения АСТ и АЛТ не должны превышать 3 верхних пределов нормы в 2 последующих определениях);
- *определить активность КФК*. Если активность КФК более 5 верхних пределов нормы, то лечение начинать не рекомендовано и тест на активность КФК следует повторить. Если активность КФК повышена, но 5 и менее верхних пределов нормы, то при отсутствии симптомов со стороны мышечной системы лечение статинами можно начинать, при этом следует повторно определить активность КФК через 1 мес;
- *оценить наличие мышечных симптомов у пациента* (мышечная слабость, боли в мышцах).

Через 4–8 нед от начала терапии статинами необходимо:

- *определить и оценить показатели липидного профиля крови.* При недостижении целевого уровня ХС ЛПНП оценить возможность и необходимость повышения дозы статина;
- *определить активность АСТ и АЛТ.* Если активность АЛТ и АСТ на терапии статинами повышается, но менее 3 верхних пределов нормы, рекомендуется продолжить лечение статинами и повторить определение активности ферментов через 4–6 нед. Если активность АЛТ и АСТ у больного при лечении статинами 3 и более верхних пределов нормы, то прием статина необходимо прекратить или снизить дозу с повторным выполнением тестов на уровень ферментов через 4–6 нед. Если активность АСТ и АЛТ нормализовалась, можно вернуться к прежнему режиму лечения статинами;
- *активность КФК и оценка мышечных симптомов.* Если уровень КФК на терапии статинами не превышает 5 верхних пределов нормы, при отсутствии какой-либо симптоматики со стороны мышечной системы, лечение можно продолжить (при этом предупредить пациента о необходимости информировать врача о появлении каких-либо симптомов). При наличии симптомов миалгии (миопатии) проверять уровень КФК ежемесячно. Если уровень КФК на терапии статинами повышается более 5 верхних пределов нормы, необходимо прекратить лечение, проверить функцию почек и контролировать уровень КФК каждые 2 нед до нормализации его уровня.

Заключение

Адекватная терапия статинами позволяет нормализовать и улучшить показатели липидного спектра плазмы крови. Пациенты очень высокого и высокого ССР нуждаются в назначении сильнодействующих статинов, поскольку у них необходимо существенно снизить уровень ХС ЛПНП до 1,8 и 2,5% моль/л соответственно. Достижение этого уровня возможно при назначении аторвастатина в дозе 40 мг. В большинстве случаев назначение препарата в этой дозе обеспечивает достижение целевых уровней или снижение ХС ЛПНП на 50–55% от исходного, что, в свою очередь, ведет к снижению риска развития ССО и, в частности, коронарной смерти. В случаях, когда достигнуть целевого уровня не удастся, врач может назначить максимально рекомендуемую дозу препарата. При неэффективности монотерапии статинами можно прибегнуть к назначению комбинированной терапии, сочетая статины с эзетимибом для коррекции гиперхолестеринемии или с фибратом, или никотиновой кислотой для коррекции гипертриглицеридемии и низкого уровня ХС липопротеидов высо-

кой плотности. Терапия аторвастатином в большинстве случаев хорошо переносится и редко сопровождается осложнениями, избежать которых можно при соответствующем наблюдении за большими и контролем уровня ферментов АСТ, АЛТ и КФК.

Литература

1. Бубнова МГ., Аронов ДМ. (от имени участников программы). Открытое Российское наблюдение и анализ приверженности пациентов терапии статинами: программа «ЭФФОРТ». *CardioСоматика (Кардиосоматика)*. 2011; 3: 13–22.
2. Заключение экспертов Всероссийского научного общества кардиологов, Национального общества по изучению атеросклероза, Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики по оптимизации терапии статинами в клинической практике. *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2011; 10 (2): 4–5.
3. Заключение Совета экспертов Всероссийского научного Общества Кардиологов (ВНОК); Национального Общества по изучению Атеросклероза (НОА); Российского общества кардиосоматической реабилитации вторичной профилактики (РосОКР); Национальной ассоциации по борьбе с инсультами (НАБИ). Оптимизация терапии статинами пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. *CardioСоматика (Кардиосоматика)*. 2011; 4: 89–96.
4. Кухарчук В.В., Каминный А.И. Оценка гиполитидемической эффективности и безопасности различных доз аторвастатина. *Кардиология*. 2007; 10: 51–3.
5. Кухарчук В.В. Оценка гиполитидемической эффективности генерика аторвастатина Тулипса. Результаты наблюдательного исследования «КОМПЛЕАНС». *Атеросклероз и дислипидемии*. 2012; 1 (6): 22–30.
6. Сусеков А.В. Обоснование увеличения доз статинов в клинической практике. *Тер. архив*. 2001; 4: 76–80.
7. Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Деев А.Д., Соловьева Е.Ю. Основные результаты Московского Исследования по Статинам (Moscow Statin Survey, MSS). *Сердце*. 2006; 5 (6): 324–8.
8. Blaha MJ, Nasir K, Blumenthal RS. Statin therapy for healthy men identified as «increased» risk. *JAMA* 2012; 307: 1489–90.
9. Catapano et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart J* 2011; 32: 1769–818.
10. Češka R, Vavřková H, Vrablík M et al. Srovnání účinnosti semi-generického a originálního atorvastatinu. *Interní medicína pro praxi* 2005; 3: 127–1230.
11. Ray KK, Sesbasai SR, Erqou S et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized trials involving 65 229 participants. *Arch Int Med* 2010; 170 (12): 1024–31.
12. Redberg R, Katz M. Healthy Men should not take statins. *JAMA* 2012; 307 (14): 1491–2.
13. Reiner Z et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–818.
14. Taylor F, Ward K, Moore TH et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 1: CD004816.

— * —

Последипломное образование врачей в ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава РФ

Postgraduate education of physicians at the State Research Center of Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation

Отдел последипломного образования ФГБУ ГНИЦПМ Минздрава РФ проводит на договорной основе следующие циклы тематического усовершенствования для врачей:

1. «Формирование здорового образа жизни» – с 01.10 по 16.10.2012 г. (72 ч), для руководителей и врачей центров здоровья.
2. «Профилактика хронических неинфекционных заболеваний» – с 22.10 по 06.11.2012 г. (72 ч), для руководителей и врачей центров, отделений и кабинетов медицинской профилактики.
3. «Формирование здорового образа жизни» – с 05.11 по 20.11.2012 г. (72 ч), для руководителей и врачей центров здоровья.
4. «Базовые аспекты нарушения ритма и проводимости» – с 08.11 по 23.11.2012 г. (72 ч – обучение бесплатное).
5. «Актуальные вопросы современной кардиологии» – с 26.11 по 27.12.2012 г. (144 ч), для врачей-кардиологов (сертификационный – продление сертификата).

Возможно дистанционное обучение в реальном режиме времени.

Объявления и дополнительная информация о циклах – на сайте: www.gnicpm.ru в разделе «Обучение».

По вопросам обучения обращаться к руководителю отдела последипломного образования

Кукушкину Сергею Кузьмичу тел./факс 8 (499) 553-68-81, эл. почта: SK_kukushkin@gnicpm.ru

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики
(РосОкр)
ФГБУ «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»
21–22 марта 2013 г., Москва

Информационное письмо

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в юбилейной X Российской научно-практической конференции Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОкр) с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии», которая состоится 21–22 марта 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 и 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 (A4), 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 в электронном виде в формате Word на электронный адрес: E-mail: ERodzinskaya@gnicpm.ru (Родзинская Елена Михайловна) либо по почте в конверте, обязательно на новом компакт-диске в формате Word и на бумаге в двух экземплярах. Следует указать также адрес для переписки, телефон, факс, электронный адрес.

Внимание! Тезисы должны быть получены оргкомитетом до 10 февраля 2013 г. Заявки на бронирование мест в гостинице направлять на адрес оргкомитета ведущему научному сотруднику Красницкому Владимиру Борисовичу: e-mail: VKrasnitsky@gnicpm.ru, тел.: (495) 627-03-03; (499) 553-66-38.

Заявки на выступления направлять по адресу оргкомитета заместителю председателя конференции – д-ру мед. наук, проф. Бубновой Марине Геннадьевне или д-ру мед. наук, проф. Аронову Давиду Мееровичу.

Организационный взнос в размере 300 руб. оплачивается при регистрации.

Информация о конференции размещена на сайте РосОкр www.gosokr.ru.

Адрес оргкомитета: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., 10, ФГБУ ГНИЦ профилактической медицины Минздрава РФ, оргкомитет научной конференции. Тел./факс: (495) 624-01-15, 623-59-17, e-mail: MBubnova@gnicPM.ru (проф. М.Г.Бубнова), DAronov@gnicPM.ru (проф. Аронов Д.М.), ERodzinskaya@gnicpm.ru (науч. сотр. Родзинская Е.М.).

Адрес проведения конференции: Центральный дом ученых РАН: г. Москва, ул. Пречистенка, д. 16.

Проезд: ст. м. «Кропоткинская», далее – пешком (700 м) или троллейбусом №15 до остановки «Дом ученых».



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

3-5 октября 2012 г
г. Москва

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в Российском национальном конгрессе кардиологов, который состоится 03-05 октября 2012 года в г. Москве в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации по адресу: пр. Вернадского, д. 84, проезд до ст. метро «Юго-Западная».

Тематика конгресса

- Совершенствование кардиологической помощи
- Фундаментальные исследования
- Новые медицинские технологии
- Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний
- Врожденная патология сердечно-сосудистой системы
- Патология малого круга кровообращения
- Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания
- Коморбидные состояния в кардиологии
- Кардиологические проблемы в перинатологии и педиатрии
- Геронтологические аспекты диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Интервенционная кардиология
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Трансплантация сердца
- Проблемы реабилитации кардиологических больных
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Организация сестринского дела

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей. Полная научная программа будет размещена на сайте www.scardio.ru за 2 месяца до начала конгресса.

КОНТАКТЫ

Общероссийская общественная организация
"Российское кардиологическое общество"
Адрес: 121019, Москва,
Гоголевский бульвар, дом 15
Тел./факс: (495) 697 76 65
Мобильный телефон: +7 926 461 55 80
Юсупова Миляуша Мунировна
(Исполнительный директор ООО «РКО»)
E-mail: vnok.info@gmail.com
www.scardio.ru

Оргкомитет конгресса:
Россия, 197341 Санкт-Петербург,
ул. Аккуратова, д. 2
Телефон/факс: + 7 (812) 702 37 16
Телефон: +7 (812) 702 37 17
E-mail: vnok.congress@gmail.com
www.almazovcentre.ru

зофеноприл **Зокардис®**

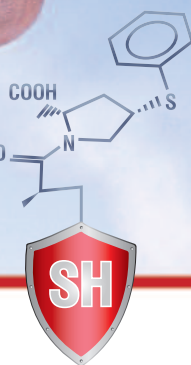
Эффективный контроль АД при мягкой и умеренной гипертензии¹

Надежный контроль АД в течение 24 часов²

Противоишемическое действие³

Антиоксидантные свойства⁴

Антиатеросклеротическое действие⁵



Новая веха в кардиопротекции

Зокардис® – ингибитор АПФ с доказанным кардиопротективным действием для эффективного лечения АГ и снижения сердечно-сосудистого риска

¹ Ambrosioni E. // Am. J. Cardiovasc. Drugs. 2007; 7 (1): 17–24. ² G. Leonetti et al. // Blood Pressure. 2006; 15 (Suppl 1): 18–26

³ Borghi C. et al. // Am. Heart J. 2007; 153 (3): 445. e7–14. ⁴ Napoli C. et al. // Am. Heart J. 2004; 148 (1): e5. ⁵ Napoli C. et al. // Am. Heart J. 2008; 156 (6): 1154. e1–8.



123317, Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ