

CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

Научно - практический рецензируемый журнал РосОКР

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Организационные основы кардиологической реабилитации в России: современный этап

ТЕМА НОМЕРА: ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ И СОПУТСТВУЮЩАЯ ПАТОЛОГИЯ

Проблема сочетанного течения эссенциальной гипертензии и хронической обструктивной патологии легких

Влияние психологического дистресса на эффективность санаторной реабилитации больных с хроническими заболеваниями легких

Артериальная ригидность у больных хронической обструктивной болезнью легких с разным риском развития фатальных осложнений от сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие 10 лет

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние аторвастатина при монотерапии и в комбинации с эссенциальными фосфолипидами на показатели углеводного обмена, функцию эндотелия и маркеры воспаления у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом типа 2 в сочетании с гиперлипидемией (исследование ОЛИМП, часть II)

Эпикардальное ожирение как возможный маркер метаболического синдрома

Артериальная гипертензия у лиц, подвергшихся радиационному облучению: распространенность, информированность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения

ОБЗОРЫ

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

Часть II. Некардиальные плейотропные эффекты статинов

Сердечно-сосудистые заболевания, кардиореабилитация и сексуальная активность.

Часть II. Частные вопросы и ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5

Антрациклиновая кардиотоксичность: перспективы использования ивабрадина

Влияние гипогликемии и выраженной вариабельности гликемии на течение сахарного диабета типа 2

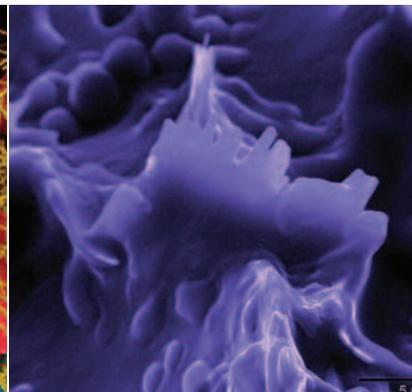
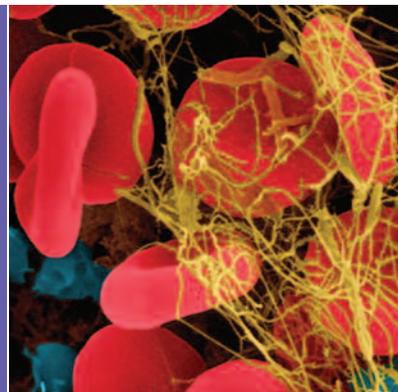
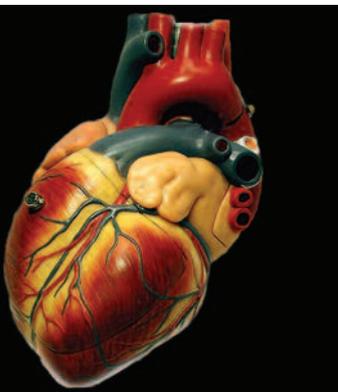
Современные представления о дезагрегантной терапии для больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Интересный клинический случай для обсуждения

ЮБИЛЕЙ

Давид Меерович Аронов. К 80-летию со дня рождения



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

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

I. Общие требования к предоставляемым материалам

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

II. Требования ВАК к публикациям

Необходимо предоставить (дополнительно к вышеописанному):

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

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

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

CardioСоматика
(КардиоСоматика)
№ 4, том 3, 2012

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете
Российской Федерации по печати.
Reg. номер: ПИ № ФС77-41500
от 4 августа 2010 г.
Общий тираж 10 тыс. экз.

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

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

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

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

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

Все права защищены. 2012 г.



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

Медицинский директор:

Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научные редакторы:

А.В. Шухова (руководитель отдела),

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

Научное производственно-практическое издание.
Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение
данного производственно-практического издания допускается без
размещения знака информационной продукции.

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.

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

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

акад. РАМН

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

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

акад. РАМН

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

акад. РАМН

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

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

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

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

Редакционный совет

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Keenan J. (США) – проф.

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

чл.-кор. РАМН

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

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

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.

Тепенбаум А. (Израиль) – проф.

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

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

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

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

Editor-in-Chief

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

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)

Editorial Council

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

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

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

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. Mazaev V.I., MD (Moscow)

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

of Russian Academy of Medical Sciences (Tyumen)

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

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

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

Prof. Sokolov E.I., MD, Academician

of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

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

Prof. Tenenbaum A. (Israel)

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

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

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

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

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

Содержание

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

- Организационные основы кардиологической реабилитации в России: современный этап**
Д.М.Аронов, М.Г.Бубнова, Г.Е.Иванова 5
The organizational bases of cardiac rehabilitation in Russia: present-day stage
D.M.Aronov, M.G.Bubnova, G.E.Ivanova

ТЕМА НОМЕРА: ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ И СОПУТСТВУЮЩАЯ ПАТОЛОГИЯ

- Проблема сочетанного течения эссенциальной гипертензии и хронической обструктивной патологии легких**
А.В.Барсуков, М.С.Таланцева, А.Е.Коровин, В.А.Казанцев 12
The problem of essential hypertension and chronic bronchoobstructive pathology comorbidity
A.V.Barsukov, M.S.Talantzeva, A.E.Korovin, V.A.Kazantzev

- Влияние психологического дистресса на эффективность санаторной реабилитации больных с хроническими заболеваниями легких**
А.Н.Сумин, Е.В.Недосейкина, О.Г.Архипов 17
Impact of psychological distress on the efficiency of sanatorium rehabilitation in patients with chronic lung diseases
A.N.Sumin, E.V.Nedoseikina, O.G.Arhipov

- Артериальная ригидность у больных хронической обструктивной болезнью легких с разным риском развития фатальных осложнений от сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие 10 лет**
Н.А.Кароли, Г.Р.Долгашкина, А.П.Ребров 24
Arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease with different risk of fatal complications from cardiovascular disease in the next 10 years
N.A.Karoli, G.R.Dolishnyaya, A.P.Rebrov

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Влияние аторвастатина при монотерапии и в комбинации с эссенциальными фосфолипидами на показатели углеводного обмена, функцию эндотелия и маркеры воспаления у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом типа 2 в сочетании с гиперлипидемией (исследование ОЛИМП, часть II)**
М.Г.Бубнова, Д.М.Аронов, В.А.Евдаков, В.А.Выгодин 28
The effect of atorvastatin alone and in combination with essential phospholipids on carbohydrate metabolic parameters, endothelial function, and inflammatory markers in patients with cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus concurrent with hyperlipidemia (OLYMP trial, Part II)
M.G.Bubnova, D.M.Aronov, V.A.Evdakov, V.A.Vygodin

- Эпикардальное ожирение как возможный маркер метаболического синдрома**
Г.А.Чумакова, Н.Г.Веселовская, О.В.Гриценко, Е.В.Вахромеева, Е.А.Субботин 38
Epicardial obesity as a possible marker of metabolic syndrome
G.A.Chumakova, N.G.Veselovskaya, O.V.Gritsenko, E.V.Vahromeeva, E.A.Subbotin

- Артериальная гипертензия у лиц, подвергшихся радиационному облучению: распространенность, информированность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения**
С.К.Кукушкин, В.М.Шамарин, Е.М.Манюшкина, Е.А.Мартыничик, А.Ю.Харитонов 43
Arterial hypertension in radiation-exposed subjects: prevalence, awareness, use of antihypertensive drugs, and therapeutic effectiveness
S.K.Kukushkin, V.M.Shamarin, E.M.Manoshkina, E.A.Martynchik, A.Yu.Kharitonov

ОБЗОРЫ

- Плейотропные эффекты статинов на современном этапе их изучения (фокус на аторвастатин). Часть II. Некардиальные плейотропные эффекты статинов**
Д.М.Аронов, М.Г.Бубнова 46
Pleiotropic effects of statins at the present stage of their study (focus on atorvastatin). Part II. Noncardiac pleiotropic effects of statins
D.M.Aronov, M.G.Bubnova

- Сердечно-сосудистые заболевания, кардиореабилитация и сексуальная активность. Часть II. Частные вопросы и ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5**
М.Г.Бубнова, Д.М.Аронов 55
Cardiovascular diseases, cardiac rehabilitation, and sexual activity. Part II. Particular issues and phosphodiesterase type 5 inhibitors
M.G.Bubnova, D.M.Aronov

- Антрациклиновая кардиотоксичность: перспективы использования ивабрадина**
Ю.А.Васюк, Е.Л.Школьник, В.В.Несветов, Л.Д.Школьник, Г.В.Варлан, А.В.Пилшчикова 65
Anthracycline cardiotoxicity: Prospects for using ivabradine
Yu.A.Vasyuk, E.L.Shkolnik, V.V.Nesvetov, L.D.Shkolnik, G.V.Varlan, A.V.Pilshchikova

- Влияние гипогликемии и выраженной вариабельности гликемии на течение сахарного диабета типа 2**
А.С.Аметов, Ф.Т.Абаева 70
Influence of hypoglycemia and glycemic variability on the course of Type 2 diabetes
A.S.Ametov, F.T.Abaeva

- Современные представления о дезагрегантной терапии для больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями**
А.А.Ломоносова, Е.А.Золозова, Е.В.Саютина, В.В.Чигинева 73
Modern ideas of antiplatelet therapy in patients with cardiovascular diseases
A.A.Lomonosova, E.A.Zolozova, E.V.Sayutina, V.V.Chigineva

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Интересный клинический случай для обсуждения**
Е.Я.Парнес 77
Interesting clinical case for discussion
E.Ya.Parnes

ЮБИЛЕЙ

- Давид Меерович Аронов. К 80-летию со дня рождения**
Давид Меерович Аронов. 80
David Meerovich Aronov. (on the occasion of the 80th anniversary of his birth)

ИНФОРМАЦИЯ

- Информационное письмо**
Information Letter 82

Организационные основы кардиологической реабилитации в России: современный этап

Д.М.Аронов¹, М.Г.Бубнова¹, Г.Е.Иванова²

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

² Научно-исследовательский институт цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова

Резюме. В статье дается оценка состояния кардиореабилитационной помощи больным с острым инфарктом миокарда, острым коронарным синдромом, перенесшим аортокоронарное шунтирование или транскатетерное внутрикороонарное вмешательство по поводу ишемической болезни сердца. Отмечая неудовлетворительное положение дел в кардиореабилитационной помощи, авторы представляют новые перспективы ее развития в связи с принятием в 2011 г. Государственной Думой и Советом Федерации России нового Федерального Закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Цитируются положения этого закона, касающиеся гарантий обеспечения населения социальной защищенностью путем реализации правовых, экономических, организационных, медико-социальных и других мер. Особое внимание уделяется мерам по внедрению в стране системы медицинской реабилитации при основных социально значимых заболеваниях, в том числе кардиологического профиля. Федеральный Закон предусматривает создание в стране сети центров медицинской реабилитации, имеющих в своем составе стационарное и диспансерно-поликлиническое отделения. Эти центры будут носить как многопрофильный характер с мультидисциплинарной бригадой специалистов, так и специализированный монопрофильный характер. Указываются источники финансирования медицинской реабилитации, ее цели, конкретные задачи в зависимости от характера заболевания. Далее представляется краткий обзор медико-социальной эффективности кардиологической реабилитации у больных с острыми формами ишемической болезни сердца на госпитальном этапе, в фазе выздоровления и на последующем поддерживающем этапе.

Ключевые слова: реабилитация, кардиологическая реабилитация, реабилитационный центр.

The organizational bases of cardiac rehabilitation in Russia: present-day stage

D.M.Aronov¹, M.G.Bubnova¹, G.E.Ivanova²

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

²Research Institute of Cerebrovascular Disease and Stroke N.I.Pirogov Russian National Research Medical University

Summary. The paper assesses the state of cardiac rehabilitation care for patients with acute myocardial infarction, acute coronary syndrome, who have undergone aortocoronary bypass surgery or transluminal intracoronary intervention for coronary heart disease. By highlighting the unsatisfactory state of cardiac rehabilitation care, the authors present new prospects for its development in connection with the new federal law on «The bases of citizens' health protection in the Russian Federation» adopted by the State Duma and the Council of the Federation in 2011. The provisions of this law on the guarantees of social protection for the population, by implementing legal, economic, organizational sociomedical, and other measures are quoted. Particular attention is given to the introduction of a countrywide medical rehabilitation system for major social diseases, including cardiac ones. The federal law provides the setting-up of a countrywide network of medical rehabilitation centers comprising inpatient and dispensary-outpatient units. These centers will be both multiprofile with a multidisciplinary team of specialists and specialized monoprofile. The sources of funding medical rehabilitation, its goals and specific tasks in relation of the nature of disease are indicated. Next is a concise review of the sociomedical efficiency of cardiac rehabilitation in patients with acute coronary heart disease in in-hospital, recovery, and further maintenance phases.

Key words: rehabilitation, cardiac rehabilitation, rehabilitation center.

Сведения об авторах

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

Бубнова Марина Геннадьевна – д-р мед. наук, проф., руководитель отд. реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лабораторией профилактики атеросклероза и тромбоза ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава РФ.

E-mail: mbubnova@gnicPM.ru

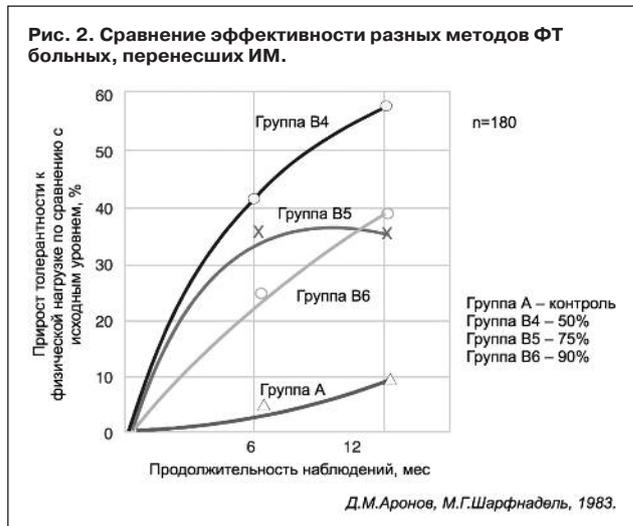
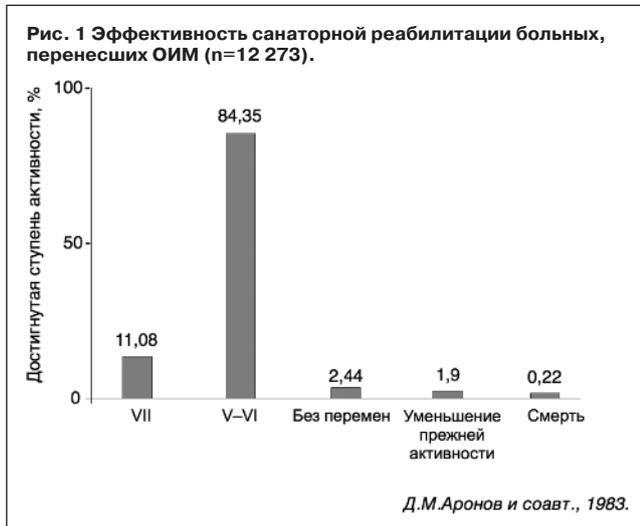
Иванова Галина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., гл. специалист Минздрава РФ по мед. реабилитации, Генеральный секретарь Российской ассоциации по спортивной медицине и реабилитации больных и инвалидов

Одним из серьезных достижений советской кардиологии 1970–80-х годов явилось быстрое развитие и внедрение в реальную клиническую практику СССР государственной системы поэтапной реабилитации больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и больных, перенесших операции на сердце, по схеме: стационар – санаторий – диспансерно-поликлиническое наблюдение [1].

Сущностная новизна поэтапной реабилитации заключалась в том, что ведение больных с ОИМ менялось коренным образом. До 1970-х годов XX в. традиционная тактика ведения больных с ОИМ целиком основывалась на принципе максимального покоя, фактически обездвиживания больных. Они были вынуждены пребывать на постельном режиме более 40 дней, из них не менее 3 нед – на строгом режиме, без разрешения поворачиваться и присаживаться на кровати [2].

Сроки активизации больных с ИМ при консервативной и быстрой активизации [5]			
Активизация	Сроки активизации, дни		
	Активные повороты	Присаживание	Ходьба в палате
Медленная (применялась до 1968 г.)	23,9±0,7	34,0±1,1	45,2±1,8
Быстрая	1,5±0,1	10,5±0,6	18,1±1,1

Ахрем-Ахремович Р.М., Аронов Д.М. и соавт. 1973.



Внедренная по инициативе экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в мировую практику тактика ранней активизации больных с ОИМ энергично и быстро стала применяться и в СССР – сначала в ряде ведущих кардиологических клиник под общим руководством Института кардиологии Академии медицинских наук СССР (директор – Е.И.Чазов), а далее – повсеместно в стране. По разработанной нами тактике ведения больных с ОИМ активизировались еще в блоке интенсивной терапии. Соответственно, все последующие этапы активизации также осуществлялись намного раньше, чем прежде (см. таблицу). Суть ранней активизации заключалась в том, что она предотвращала тяжелые соматические последствия длительной гипокинезии.

В Институте кардиологии АМН СССР для поэтапной реабилитации «стационар – санаторий – поликлиника» была разработана система двигательной активности (ДА), состоящая из 7 ступеней с подступенями [3]. Переход от одной ступени к другой осуществлялся с соблюдением конкретных критериев расширения режима. На стационарном этапе I ступень ДА соответствовала пребыванию больного на строгом постельном режиме в блоке интенсивной терапии, II – палатному режиму, III – выходу в коридор, а IV ступень предназначалась для подготовки пациента к переводу в отделение реабилитации местного санатория прямо с больничной койки. На этом этапе ДА пациент на территории больницы обучался ходьбе с постепенным увеличением дистанции до 1,5–2 км в 2–3 приема, подъему на 1–2 этажа. Больной полностью становился способным к самообслуживанию. Все это давало ему возможность быть переведенным в отделение реабилитации санатория, где он мог воспользоваться санаторными возможностями для постепенной и полноценной реабилитации (утренняя и вечерняя лечебная гимнастика, дозированная ходьба по дорожкам, тренировки в зале лечебной физкультуры – ЛФК и т.д.).

В самом санатории больные осваивали V (начальную санаторную), VI (промежуточную) и VII (за-

ключительную) ступени ДА. Состояние пациента, достигнувшего последней ступени, соответствовало физическим возможностям практически здорового нетренированного человека такого же пола и возраста.

Результаты работы по реабилитации с использованием санаторных отделений реабилитации были превосходны. Как видно из рис. 1, при санаторной реабилитации 12 273 больных, перенесших ОИМ, высшая VII ступень ДА была достигнута у 11,08%, V–VI – у 84,3%, без перемен остались 2,44% больных, снижение активности наблюдалось у 1,9%, а смерть – у 0,22% [3]. Данные показатели свидетельствуют о том, что на всех этапах специальная подготовка больных в стационаре и санатории осуществлялась правильно, с соблюдением существовавших установок.

Еще более важны результаты другого исследования [4] – кооперативного рандомизированного – по изучению отдаленной эффективности поэтапной реабилитации больных с ОИМ. В исследование были включены 1296 больных. Как видно из рис. 2, у больных основной группы на протяжении первого года наблюдения серьезные клинические осложнения (стенокардия покоя, хроническая сердечная недостаточность, аритмии, повторный ИМ, необходимость в госпитализации в связи с обострением ишемической болезни сердца – ИБС) развивались достоверно реже, чем в контрольной группе. Неосложненное течение болезни наблюдалось в 19% vs 12% в основной и контрольной группах соответственно ($p < 0,002$).

Но Россия в 1990-е годы вступила в полосу социально-экономических и политических потрясений. Медицина и здравоохранение в целом серьезно пострадали. Особенно сильный урон понесла кардиологическая реабилитация. В настоящее время она практически не существует. Возникла задача срочно воссоздать систему кардиологической реабилитации, охватывающей все ее этапы, а именно: госпитальный, этап реконвалесценции, поддерживающий. Госпитальный этап продолжается от 7–8 дней у больных без осложнений до 3 нед при более серьезных

течении заболевания и проходит в стационаре. На втором этапе – фаза выздоровления – больной должен проходить реабилитацию в стационарном отделении Центра кардиологической реабилитации в течение 14–24 дней (раньше это происходило в отделениях реабилитации местных кардиологических санаториев). Третий, самый продолжительный этап (1 или 2 года, а по сути дела, всю оставшуюся жизнь) больной должен проходить в диспансерном отделении Центра реабилитации, а при его отсутствии – в местной поликлинике (разумеется, поликлиника должна предоставлять услуги по программам реабилитации).

Несмотря на то, что подавляющее большинство (80%) наших больных с ОИМ не получают тромболитическую терапию и не подвергаются первичной ангиопластике/баллонированию венечных артерий, усиливается тенденция к все более сокращающимся срокам выписки больных с ОИМ домой или перевода в отделения реабилитации. При этом больные осваивают II, реже III степени ДА (ходьба по палате, выход в коридор). Совершенно не готовые к условиям санатория, больные переводятся в отделения реабилитации санаториев, где они фактически просто находятся на полупостельном режиме, достигая к концу пребывания там IV (последней больничной), реже V (начальной санаторной) степени активности. В результате нарушения установленных ранее условий приема больных с ОИМ в отделения реабилитации санаториев в них выросло число серьезных осложнений и летальных случаев [5].

Усиливается потребность в более быстром обороте коек в кардиологических и кардиохирургических отделениях, особенно в последние годы, в связи с прогрессирующим ростом инвазивных и хирургических вмешательств на сосудах сердца при ИБС [6]. В западных странах уже давно больные после ОИМ и операций на сердце выписываются домой или в центры кардиореабилитации через 4–7 дней без всякого опасения за их судьбу [7]. Как правило, больные получают эффективную реперфузионную терапию и еще более эффективную первичную транслюминальную баллонную вазодилатацию/стентирование коронарных артерий [7]. Приверженность западных больных, особенно в США, назначенным предписаниям и лечению очень высока. Поэтому также высока эффективность проводимого лечения. Кроме того, больные остаются под наблюдением не только своего врача, но и Центра реабилитации с его разнообразными программами. Следует добавить, что семейный доктор крайне заинтересован в том, чтобы его больной обязательно прошел программы реабилитации. Благо, центров реабилитации недалеко от места жительства больного достаточно. Например, в некоторых штатах США в радиусе 50 миль от дома функционируют 75 центров реабилитации для больных [8].

Таким образом, становится ясно, что нам необходимо не просто реорганизовать кардиореабилитацию, а создать ее вновь в современном, более эффективном виде. Этому способствует принятый 1 ноября 2011 г. Государственной Думой Федеральный Закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», одобренный 9 ноября 2011 г. Советом Федерации. В статье 8 этого закона говорится: «...социальная защищенность граждан в случае утраты здоровья обеспечивается путем установления и реализации правовых, экономических, организационных, медико-социальных и других мер, гарантирую-

щих социальное обеспечение, в том числе за счет средств обязательного социального страхования, определения потребности гражданина в социальной защите в соответствии с законодательством Российской Федерации, в **реабилитации и уходе в случае заболевания, установления временной нетрудоспособности, инвалидности или в иных определенных законодательством Российской Федерации случаях**».

Статья 40 этого закона посвящена медицинской реабилитации и санаторно-курортному лечению. **Медицинская реабилитация** определяется как «комплекс мероприятий медицинского и психологического характера, направленных на полное или частичное восстановление нарушенных и (или) компенсацию утраченных функций пораженного органа либо системы организма, сохранение восстановленных функций организма после завершения остро развившегося или обострения хронического патологического процесса в организме». Медицинская реабилитация осуществляется в медицинских организациях и включает в себя комплексное применение лекарственной и немедикаментозной терапии (физические тренировки – ФТ и ЛФК, природные лечебные факторы, обучение в Школе для больных, перенесших ИМ, модификации факторов риска и других методов).

Помощь по медицинской реабилитации оказывается в плановом порядке в рамках первичной медико-санитарной и специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи.

Помощь по медицинской реабилитации оказывается в зависимости от тяжести состояния пациента в 3 этапа. При кардиологической патологии это происходит следующим образом:

- I этап: реабилитационная помощь осуществляется в остром периоде заболевания в блоках реанимации и интенсивной терапии кардиологических отделений стационаров при наличии подтвержденной обследованиями перспективы восстановления функций сердечно-сосудистой системы (реабилитационного потенциала);
- II этап: организация медицинской реабилитации в раннем восстановительном периоде проводится в специализированных реабилитационных отделениях многопрофильных стационаров или реабилитационных центров (в том числе специализированных кардиологических);
- III этап: кардиологическая реабилитация осуществляется в амбулаторно-поликлинических учреждениях здравоохранения, фельдшерско-акушерских пунктах, стационарах одного дня, в санаторно-курортных учреждениях, а также выездными бригадами на дому.

В документе указывается, что медицинская реабилитация осуществляется в соответствии с принципами обоснованности, этапности, непрерывности, преемственности реабилитационных мероприятий между медицинскими организациями, санаторно-курортными организациями, учреждениями, оказывающими паллиативную помощь, мультидисциплинарности и ориентированности на четко сформулированную цель проведения реабилитационных мероприятий. Помощь по медицинской реабилитации оказывается независимо от сроков заболевания при условии стабильности клинического состояния пациента и наличия реабилитационного потенциала, когда риск развития осложнений не превышает реабилитационный потенциал.

Реабилитационный потенциал (реабилитационный прогноз) – медицински обоснованная вероятность достижения намеченных целей реабилитации в определенный отрезок времени с учетом характера заболевания, его течения, индивидуальных ресурсов и компенсаторных возможностей при сохранении стабильного соматического и психического состояния пациента, его высокой мотивированности по отношению к предстоящему реабилитационному лечению.

Уточняются в документе и конкретные места проведения реабилитации: реанимационная палата, палата и кабинеты специализированного отделения, реабилитационный центр, поликлиника, санаторий, в домашних условиях.

Необходимо иметь представление об объеме реабилитационной потребности на разных ее этапах.

Так, на I этапе в специализированных отделениях стационаров в реабилитации нуждаются 100% госпитализированных, имеющих реабилитационный потенциал.

На II этапе – в фазе выздоровления – через реабилитационные отделения многопрофильных клиник или центров должны пройти не менее 30% выписанных из больниц больных, 15% направленных из поликлиники от числа обратившихся за помощью, 15% от общего числа инвалидов (имеющих реабилитационный потенциал).

На III этапе реабилитационные отделения поликлиник или центров реабилитации должны взять под опеку 60% от общего числа обратившихся за помощью, 40% выписанных из стационара, 60% выписанных из реабилитационных отделений многопрофильных стационаров или центров, 40% инвалидов (имеющих реабилитационный потенциал).

Реабилитационные отделения санаториев могут принять 15% выписанных из стационара, 15% обратившихся за помощью в поликлиники, 10% инвалидов.

Создаются и выездные бригады для оказания помощи на дому – 10% инвалидов, 25% выписанных из реабилитационных отделений, 10% обратившихся за медицинской помощью в поликлиники.

Помощь по медицинской реабилитации осуществляется специалистами мультидисциплинарной бригады при стабилизации гемодинамики и жизненно важных параметров с учетом показаний и противопоказаний к назначению методов, используемых в ЛФК, физиотерапии, медицинской психологии, рефлексотерапии, сестринском деле. В состав мультидисциплинарной кардиологической бригады входят: врач-реаниматолог, врач-кардиолог, врачи отделения реабилитации, отделения (кабинета) физиотерапии, ЛФК, рефлексотерапии (по показаниям), медицинский психолог (по показаниям), медицинские сестры отделения реанимации и палатные медицинские сестры.

Оказание помощи по медицинской кардиореабилитации осуществляется врачами мультидисциплинарной бригады, прошедшими повышение квалификации (последипломное усовершенствование), средним медицинским персоналом, имеющим законченное среднее медицинское образование и специальную подготовку по физиотерапии, ЛФК и массажу, уходу за пациентом, а также специалистами, имеющими высшее немедицинское профессиональное образование в области ЛФК, медицинской психологии, психотерапии, прошедшими повышение квалификации (последипломное усовершенствование) по методам реабилитации пациентов кардиологического профиля.

Врач по медицинской реабилитации больницы:

- определяет **реабилитационный потенциал** пациента на основании итогов выявления объема и локализации повреждения, степени психосоциальной дезадаптации и с учетом факторов окружающей среды, оказывающих влияние на жизнеспособность и социальную активность пациента;
 - определяет **функциональный класс** возникших или имеющихся нарушений, уровень жизнеспособности, возможность общения и обучения, способность к самообслуживанию и труду;
 - составляет **индивидуальную реабилитационную программу** пациента и индивидуальный график ее выполнения применительно к условиям реабилитационного учреждения в соответствии со стандартами оказания специализированной медицинской помощи, следит за выполнением программы, ее безопасностью и эффективностью;
 - определяет **факторы риска выполнения реабилитационных мероприятий**, критерии эффективности;
 - определяет **реабилитационный прогноз** пациента на основании заключений специалистов мультидисциплинарной реабилитационной команды, проводящей реабилитационные мероприятия в медицинской организации, и специалистов по функциональной диагностике, лабораторной, ультразвуковой, лучевой диагностике, радиоизотопной и других видах диагностики;
 - представляет информацию на врачебную комиссию для определения этапа реабилитации пациента;
 - представляет информацию для проведения врачебно-трудовой экспертизы.
- Для продолжения реабилитационного лечения после выписки из медицинской организации, осуществляющей оказание стационарной медицинской помощи, рекомендуется:
- направлять **на стационарную кардиологическую реабилитацию** пациентов (II этап), нуждающихся в наблюдении специалистов по профилю оказываемой помощи, в проведении высокоинтенсивной реабилитации, а также нуждающихся в посторонней помощи для осуществления самообслуживания, перемещения и общения, при наличии подтвержденной результатами обследования перспективы восстановления функций (реабилитационного потенциала) в соответствии с настоящим порядком.
 - направлять на амбулаторно-поликлиническую реабилитацию (III этап) пациентов, способных к самостоятельному передвижению и самообслуживанию, с уровнем физических, умственных и психических способностей, соответствующим положительным прогнозам восстановления функций в соответствии с настоящим порядком;
 - направлять на санаторно-курортную реабилитацию (III этап) пациентов, способных к самостоятельному передвижению и самообслуживанию, с уровнем физических, умственных и психических способностей, соответствующим положительным прогнозам восстановления функций в соответствии с порядком организации санаторно-курортного лечения;
 - направлять на медико-социальную экспертизу пациентов для оценки ограничений жизнедеятельности, обусловленных стойкими расстройствами функций организма, и определения индивидуальной программы реабилитации инвалида;

- направлять в учреждения по уходу пациентов преклонного возраста, не имеющих родственников (опекунов), не имеющих перспективы восстановления функции, с минимальным уровнем физических, умственных и психических способностей, нуждающихся в постоянном уходе.

Россия сейчас находится в начале построения современной системы кардиореабилитации и другой специализированной медицинской реабилитации. Предстоит сложная организационная работа по созданию современных центров медицинской реабилитации, оснащению их современными медицинскими устройствами и оборудованием, обучению и переобучению специалистов различного профиля, совершенствованию законодательной базы. Естественно, эта работа потребует для своего решения определенного времени. Впредь до создания совершенной и современной системы медицинской реабилитации местные органы власти должны проявлять свою инициативу, ответственность и изобретательность в решении текущих вопросов. Для этого иногда можно принимать какие-то промежуточные меры для решения частных проблем. В этом контексте рассмотрим некоторые организационные вопросы при создании кардиореабилитационной помощи.

Первый вариант – классический, принятый всеми развитыми странами. Суть его заключается в создании в городах (по месту жительства больных) специальных центров кардиореабилитации, имеющих стационарный и диспансерный отделы. Это не больницы в классическом понимании, а узконаправленные медицинские учреждения для оказания специализированной помощи в стационарном отделении реабилитационного центра на самых ранних этапах (через 7–14 дней от начала ОИМ или после аортокоронарного шунтирования) и в фазе выздоровления в пределах 2–3-го месяца болезни в амбулаторных условиях. Этот вариант – самый оптимальный для реабилитации.

По этой версии, больной первые 7–14 дней от начала ОИМ, острого коронарного синдрома (ОКС) или после кардиохирургической операции проводит в кардиологическом или кардиохирургическом отделении (в зависимости от диагноза и тяжести состояния). Далее он переводится в стационарный отдел центра кардиореабилитации, где до конца первого месяца от начала заболевания или после операции проходит программу госпитального этапа реабилитации. Последующие 2–3 мес (фаза реконвалесценции или выздоровления, по определению ВОЗ) он может провести в специализированном санаторном отделении реабилитации (24 дня), а затем в поликлинике по месту жительства либо, еще лучше, в диспансерном отделе местного центра кардиореабилитации.

За указанное время больной с хорошим эффектом может завершить период временной нетрудоспособности и вернуться к труду с ограничениями или без них. В некоторых случаях этот период может затянуться до 4 мес или более.

После завершения программ второй фазы наступает поддерживающий этап реабилитации, по определению ВОЗ. Он длится всю оставшуюся жизнь больного и имеет целью продлить эту оставшуюся часть жизни как можно дольше. Достигается это с помощью средств и методов комплексной вторичной профилактики как естественного компонента продолжающейся реабилитации (недаром этот этап называется поддерживающим).

В поликлинических условиях России в настоящее время этот этап не может быть осуществлен из-за полного отсутствия соответствующих условий (недостаток специалистов по кардиореабилитации, психотерапии, ЛФК и ФТ, а также отсутствие материальной и технической базы: тренажерные, пешеходных дорожек для дозированной ходьбы, больших залов для тренировок, бассейнов и т.д.).

Поликлинические (участковые) врачи по существующему положению занимаются только назначением лекарственных средств. Эффективность такого лечения, к сожалению, крайне низкая. Это установлено по результатам многих эпидемиологических и опросных методов исследования [9, 10]. Удручающим свидетельством неэффективности лечения в поликлиниках выступает сохраняющаяся сверхсмертность от ИБС. Участковый доктор вместе с консультантом-кардиологом не в состоянии проводить занятия по программе «Школа для больных после ОИМ», назначать и контролировать тренировочные программы в домашних условиях, заниматься психокоррекцией, модификацией факторов риска. Все эти задачи входят в функции диспансерного отдела центров кардиореабилитации, которые, к сожалению, до сих пор у нас не существуют. Конечно, постепенное создание современных центров реабилитации с диспансерным отделом является лучшим вариантом восстановления и сохранения здоровья наших больных на хорошем уровне в течение неопределенно долгого времени. При таком варианте сохранится также и роль существующих отделений реабилитации в санаториях, но уже туда будут поступать больные, вполне готовые к дальнейшей, более сложной реабилитации.

Второй вариант – временный, параллельный первому. Это организация специальных отделений для долечивания больных после ОИМ, ОКС и хирургических вмешательств. Имеется в виду, что уже через 7–10 дней все больные будут переводиться в специально перепрофилированные отделения долечивания городских больниц. После пребывания в этих больницах в течение 3 нед больные могут быть переведены в санаторные отделения реабилитации и провести 24 дня, используя без проблем все санаторные реабилитационные возможности, как в советское время. Эти отделения легко могут быть созданы путем перепрофилирования коечного фонда по решению местных органов здравоохранения. Для их создания, кроме соответствующего коечного фонда больницы, врачей и добавления специалистов по ЛФК, психотерапии, не потребуется каких-то дополнительных затрат. В помощь сотрудникам этих отделений будет достаточно подготовить соответствующее методическое пособие.

Положительные стороны варианта: больные будут под квалифицированным медицинским контролем в течение первого, самого опасного для них месяца болезни. Эти отделения долечивания не смогут оказывать современную реабилитационную помощь в полном объеме, но при наличии специалистов по ЛФК пациенты будут иметь возможность более или менее правильно активизироваться, а также участвовать в занятиях школы для больных. Их медицинская судьба будет лучше, чем у больных, выписываемых домой или переводимых в санаторные отделения реабилитации без соответствующей подготовки.

Министерство здравоохранения РФ должно навести порядок в организации реабилитационной помощи в кардиологических стационарах, укрепив их недостающими кадрами специалистов (врач ЛФК,

Рис. 3. Общий вид компьютеризированной системы кардиореабилитации.



Д.М.Аронов.

инструктор-методист ЛФК, психотерапевт), восставив существовавшие прежде правила приема больных в реабилитационные отделения санаториев.

Реабилитационные мероприятия на поддерживающем этапе разнообразны и включают:

- обучение пациентов и их родственников в школах для больных с ОИМ;
- программы контролируемых ФТ, а в дальнейшем и самостоятельных домашних тренировок;
- психологической помощи и коррекции психологических расстройств;
- модификации факторов риска;
- трудовой экспертизы и рационального трудоустройства;
- социальной консультации и при необходимости – социальной помощи.

Наиболее важную роль среди этих программ играет программа длительных ФТ. Она буквально меняет судьбу кардиальных больных. Накопленный разносторонний материал по изучению влияния ФТ на эндотелиальную функцию, атеро- и тромбогенез, кардиопульмональную систему в целом, эффективность тканевого дыхания и другие органы и системы организма позволяет заключить, что ФТ того уровня и интенсивности, которые стали общепринятыми в кардиореабилитации, являются самостоятельным лечебным методом, позволяющим решать стратегические задачи лечения и профилактики ИБС, снижать общую и кардиоваскулярную смертность, улучшать течение ИБС, вызывать частичный регресс коронарного атероматоза и тормозить прогрессирование атеросклероза [11–16].

Метаанализы по изучению влияния программ ФТ на общую и кардиальную смертность позволили установить, что ФТ достоверно и существенно снижают общую (на 20%) и кардиальную (на 26%) смертность [11]. Напомним, что если комплексная система реабилитации снижала смертность на 26%, то на долю ФТ из этого числа приходилось 20%. Новейшие рандомизированные исследования позволили установить, что после успешного стентирования пораженных венечных артерий программа тренировок (по сравнению с их отсутствием в аналогичной группе больных) существенно улучшает прогноз, течение болезни и снижает общие затраты на ведение больных [12]. Результат одногодичных тренировок у больных со стенозом хотя бы одной артерии по сравнению с состоянием больных со стентированием венечных артерий в контрольной группе показывает положительный эффект, не уступающий эффектам стентирования [13–15].

В настоящее время широко применяются компьютеризированные системы тренажеров, соединенных в единую сеть и позволяющих автономно отслеживать показатели электрокардиограммы, частоты сердечных сокращений и при желании – ряда других характеристик организма во время тренировки. Применение подобных комплексов помогает превратить тренировки в высокотехнологичный процесс с несопоставимо более высокой производственной эффективностью (см. рис. 2). При этом надежность и оперативные возможности наблюдения за каждым больным неизмеримо возрастают. Такие реабилитационные программы очень широко используются центрами реабилитации во всех странах Западной Европы, Израиле, Японии, Австралии.

В начале 1980-х годов для создания безопасных и в то же время эффективных ФТ у одной из двух рандомизированных групп больных, перенесших ИМ, мы применяли в течение 1 года контролируемые тренировки с уровнем тренирующей нагрузки, равной 50, 75 и 90% от индивидуальной толерантности больного к физической нагрузке (рис. 3). Выяснилось, что все 3 программы оказывали вполне благоприятный эффект на физическую работоспособность, ишемию миокарда, его перфузию. Однако при применении тренировок с умеренной тренирующей нагрузкой (50% от пороговой) благоприятный эффект достигался при отсутствии каких-либо осложнений и в более короткие сроки. Этот факт чрезвычайно важен. Тренировки с 50% тренирующими нагрузками абсолютно безопасны, легко выполняемы самыми разнообразными группами больных, высокоэффективны [16]. Эта методика значительно упрощает процесс реабилитации, позволяя свести к минимуму противопоказания к ней. Тренировки умеренной интенсивности стали общепринятыми в мире.

В сильно изменившихся условиях жизни России в последнее время мы испытали эту методику в лечении 394 больных с ОКС на протяжении 1 года в рамках Российского кооперативного исследования в 19 городах России. Исследование было рандомизированным (тренировки с умеренной тренирующей нагрузкой 3 раза в неделю и стандартное лечение vs стандартного лечения ОКС). В результате проведенного исследования установлено, что указанная методика тренировок сократила на 63% комбинированные конечные точки исследования: смерть, ИМ, инсульт, тромбоэмболию [17].

Литература

1. Шхвацабая И.К., Аронов Д.М., Зайцев В.П. Реабилитация больных ишемической болезнью сердца. М.: Медицина, 1978.
2. Ахрем-Ахремович Р.М., Аронов Д.М. и др. Реабилитация больных инфарктом миокарда. Труды II Всесоюзного съезда кардиологов. 1973; 1: 331–3.
3. Аронов Д.М., Николаева Л.Ф., Полтаранов В.В. и др. Результаты санаторной реабилитации больных инфарктом миокарда. *Терапевт. арх.* 1983; 1: 33–8.
4. Николаева Л.Ф., Аронов Д.М., Карпова Т.Д. и др. Медицинская и социально-экономическая эффективность действующей в СССР государственной системы реабилитации больных инфарктом миокарда (кооперативное исследование). *Терапевт. арх.* 1982; 11: 48–51.
5. Мисюра О.Ф., Зобенко И.А., Шестаков В.Н. Технология реабилитации в Центре сердечной медицины «Черная речка». Сб. материалов VIII юбилейной российской научно-практической конференции «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии». М., 2009; с. 138–9.

6. Бокерия ЛА, Гудкова РГ. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации. Изд. ССНЦХ им. Бакулева, 2008.
7. Berger AK, Duval S, Jacobs DR et al. Relation of Length of Hospital Stay in Acute Myocardial Infarction to Postdischarge Mortality. *Am J Cardiol* 2008; 101: 428–34.
8. Pasquali SK, Alexander KP, Coombs LP et al. Effect of cardiac rehabilitation on functional outcomes after coronary revascularization. *Am Heart J* 2003; 145 (3): 445–51.
9. Шальнова СА, Деев АД. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы ОСКАР. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006; 5: 58–63.
10. Аронов ДМ, Ахмеджанов НМ, Соколова ОЮ. и др. Эффективность мероприятий по борьбе с факторами риска у больных КБС, проводимых врачами первичного звена (по результатам опросов). *Рос. кардиол. журн.* 2006; 3: 34–40.
11. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004; 116 (10): 682–92.
12. Belardinelli R, Paolini I, Cianci G et al. Exercise training intervention after coronary angioplasty: the ETICA trial. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (7): 1891–900.
13. Hambrecht R, Walther C, Möbius-Winkler S et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation* 2004; 109 (11): 1371–8.
14. Schuler G, Hambrecht R, Schliert G et al. Regular physical exercise and low-fat diet. Effects on progression of coronary artery disease. *Circulation* 1992; 86 (1): 1–11.
15. Niebauer J, Velich T, Hambrecht DR et al. 6 years of intensive physical exercise and low-fat diet: effects on progression of coronary artery disease. *Circulation* 1995; 92 (Suppl. 1): 398.
16. Аронов ДМ, Шарфнадель МГ. Сравнительная оценка эффективности различных методов физических тренировок больных, перенесших инфаркт миокарда. Бюллетень Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР. М.: Медицина, 1985; 2: 76–82.
17. Аронов ДМ, Красницкий ВБ, Бубнова МГ. и др. Влияние физических тренировок на физическую работоспособность, гемодинамику, липиды крови, клиническое течение и прогноз у больных ишемической болезнью сердца после острых коронарных событий при комплексной реабилитации и вторичной профилактике на амбулаторно-поликлиническом этапе (Российское кооперативное исследование). *Кардиология.* 2009; 3: 49–56.

* —

Проблема сочетанного течения эссенциальной гипертензии и хронической обструктивной патологии легких

А.В.Барсуков, М.С.Таланцева, А.Е.Коровин, В.А.Казанцев
ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова Министерства обороны РФ,
Санкт-Петербург

Резюме. Сочетание эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) и хронической бронхообструктивной патологии служит ярким примером коморбидности в клинике внутренних болезней и имеет неблагоприятное прогностическое значение. Патогенез системной АГ у пациентов с хроническим обструктивным поражением бронхиального дерева предполагает наличие как универсальных, так и специфических механизмов расстройства регуляции сосудистого тонуса и повреждения органов-мишеней. Системное субклиническое воспаление служит объединяющим фактором патогенеза АГ и хронической обструктивной патологии легких.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая обструктивная патология легких, патогенез, прогноз.

The problem of essential hypertension and chronic bronchoobstructive pathology comorbidity

A.V.Barsukov, M.S.Talanzeva, A.E.Korovin, V.A.Kazantzev
Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg

Summary. Combination of essential arterial hypertension and chronic bronchoobstructive pathology presents a prime example of comorbidity in internal medicine clinic and has unfavorable prognostic impact. Pathogenesis of systemic hypertension in patients with chronic obstructive pathology of bronchial tree supposes a presence of the both universal and specific mechanisms vessels tone regulation disturbances and target organs damage. Systemic subclinical inflammation serves as an uniting factor of essential hypertension pathogenesis and chronic bronchoobstructive pathology.

Key words: systemic arterial hypertension, chronic bronchoobstructive pathology, pathogenesis, prognosis.

Сведения об авторах

Барсуков Антон Владимирович – д-р мед. наук, доцент, зам. нач. каф. госпитальной терапии ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова. E-mail: avbarsukov@yandex.ru

Таланцева Марина Сергеевна – канд. мед. наук, докторант 1 каф. терапии (усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова

Коровин Александр Евгеньевич – д-р мед. наук, доц. каф. патологической физиологии ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова

Казанцев Виктор Александрович – д-р мед. наук, проф. 1 каф. терапии (усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова

Эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) – глобальная мировая проблема современности. Более 1 млрд жителей планеты имеют повышенные значения кровяного давления. 7 млн смертей в год напрямую обусловлены последствиями АГ [1]. В последние годы существенно возрос интерес к сочетанному течению АГ и хронической обструктивной патологии легких, принимая во внимание установленную в ряде проспективных исследований зависимость динамики артериального давления (АД) от функции внешнего дыхания [2].

В инициации возникновения и реализации неблагоприятных последствий АГ и хроническое обструктивное поражение бронхиального дерева связывает общность некоторых факторов этиопатогенеза, в частности курение табака. Распространенность табакокурения среди взрослого населения России составляет 39%, что существенно превосходит аналогичный показатель в большинстве стран с развитой экономикой [3]. Анализ 1021 истории болезни пациентов с АГ (средний возраст 63 года, доля мужчин – 60%), проходивших обследование в 1-й клинике терапии (усовершенствования врачей) ВМА им. С.М.Кирова, показал, что регулярному курению были подвержены 48% из них [4]. По оценкам отечественных

авторов [5], от заболеваний, связанных с табаком, ежегодно умирают около 400 тыс. россиян. Эксперты Департамента здравоохранения США констатируют, что мужчины-курильщики умирают на 13,2 года раньше, чем некурящие мужчины, а продолжительность жизни курящих женщин на 14,5 года короче, чем у некурящих [6]. Популяционное исследование, выполненное в г. Уппсала (Швеция), показало, что критерии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) присутствуют у 16% взрослого населения, при этом лидирующими ассоциирующимися с ней факторами служат курение, пожилой возраст, низкая масса тела, низкий уровень образования [7].

Существует мнение о довольно частой встречаемости повышенных значений АД при ХОБЛ. В популяционном исследовании, выполненном E.Schnabel и соавт. (2011 г.) и охватившем 1319 человек из общей популяции в возрасте 40–65 лет, было показано, что высокое кровяное давление ассоциировано с меньшими величинами жизненной емкости легких и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Считается также установленным факт наличия взаимосвязи расстройств бронхиальной проходимости и значений АД у пациентов с бронхиальной астмой или ХОБЛ, протекающих на фоне эссенциальной

АГ (гипертонической болезни). Рост АД, наблюдаемый по мере старения человека, находится в определенной взаимосвязи с показателями бронхиальной проходимости и вентиляционной способности легких. G.Engstrom и соавт. (2001 г.) выполнили проспективное когортное исследование 375 мужчин из общей популяции (средний возраст на момент включения – 55 лет), исходно не страдавших АГ. Спустя 13 лет наблюдения было установлено, что увеличение АД оказалось наибольшим среди пациентов с исходно наименьшей жизненной емкостью легких [8].

Проблема коморбидности для пациентов с хронической бронхообструктивной патологией весьма актуальна. Частота обнаружения системной АГ у лиц, страдающих ХОБЛ, варьирует в довольно широком диапазоне – от 6,8 до 76,3%, в среднем составляя 34,3% [9]. К числу безусловно ассоциированных с ХОБЛ заболеваний, зачастую определяющих летальный исход, относят инфаркт миокарда, мозговой инсульт, рак легкого [10]. Относительно недавно были идентифицированы и другие ассоциированные с ХОБЛ заболевания и состояния, такие как остеопороз, потеря мышечной массы и мышечная слабость, депрессия, метаболический синдром [11]. Большая часть случаев коморбидности у лиц с ХОБЛ имеет отношение к такому модифицируемому фактору риска, как курение табака, однако в последние годы активно обсуждается проблема системного субклинического воспаления – универсального фактора патогенеза ХОБЛ и сопутствующих ей заболеваний [12]. К настоящему времени твердо доказана прогностическая неблагоприятность ХОБЛ с точки зрения вероятности возникновения кардиоваскулярных осложнений. Используя весьма большую базу данных медицинского ведомства Великобритании, J.Feary и соавт. (2010 г.) оценили, насколько пациенты с диагнозом ХОБЛ (30 тыс. человек) отличаются от субъектов без бронхолегочной патологии (1 млн человек) по частоте возникновения кардиальных и цереброваскулярных событий. В результате перекрестного анализа авторы показали, что присутствие ХОБЛ ассоциировано с пятикратным увеличением встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний и трехкратным увеличением встречаемости мозгового инсульта. Примечательно, что наиболее сильная ассоциация ХОБЛ с кардиоваскулярным анамнезом была присуща лицам в возрастном диапазоне 35–44 лет. Последующая проспективная фаза этого исследования продолжительностью в 2,45 года показала, что у пациентов с ХОБЛ риск первого инфаркта миокарда в 3,5 раза выше, а риск первого инсульта – в 2,8 раза выше, чем у лиц без ХОБЛ. В целом анализ когорты больных ХОБЛ позволил установить, что 40% таких имеют по меньшей мере одно сопутствующее сердечно-сосудистое заболевание.

Вопрос о патогенетических взаимоотношениях АГ и хронического бронхолегочного заболевания по-прежнему остается предметом дискуссий. В настоящий период существуют две разные точки зрения относительно происхождения гипертензионного синдрома у больных, страдающих хронической бронхообструктивной патологией. Часть авторов [14] относят повышение АД у таких пациентов к категории гипертонической болезни, т.е. рассматривают развитие АГ и патологии органов дыхания как два независимых заболевания; другие же исследователи расценивают гипертензионный синдром в рамках симптоматической (пульмогенной) АГ, являющейся вторичной по отношению к хронической обструктивной

патологии бронхиального дерева [15]. Известно, что бронхиальная астма и системная АГ характеризуются спастическими расстройствами гладкомышечной мускулатуры, повышенной соль-чувствительностью.

Наблюдения Н.М.Мухарлямова, выполненные еще в 1960-х годах, показали, что ХОБЛ в 20–25% сопровождается развитием системной АГ через несколько лет от начала возникновения патологического процесса в бронхиальном дереве. Подобная, вначале лабильная, возникающая чаще в моменты бронхоспазма, затем постепенно стабилизирующаяся, гипертензия была определена как «пульмогенная». К диагностическим критериям последней относили хронологическую связь развития легочной патологии и системной гипертензии, зависимость подъемов АД от возникновения приступов бронхиальной обструкции, нормализацию АД на фоне разрешения обострения бронхолегочной патологии [17].

В пользу эссенциальности гипертензии у пациентов с хронической бронхолегочной патологией свидетельствуют такие факторы, как первичность проблемы повышения АД по отношению к заболеванию легких, отсутствие четкой связи подъемов АД с приступами удушья и обострением бронхообструктивного заболевания, отсутствие убедительной зависимости изменений суточного профиля АД от ингаляции адrenomиметиков [18].

Некоторые авторы [19] привели описание распространенности синдрома повышенного АД при хронических неспецифических заболеваниях легких, указав, что гипертоническая болезнь присутствует у 4,9%, а пульмогенная АГ – у 24,3% больных. Несмотря на то, что в цитированных источниках явно преобладала частота встречаемости так называемой пульмогенной АГ над эссенциальной, указанное соотношение в более новых работах определенно изменялось в пользу последней. Это свидетельствует о расширении представлений о патогенезе гипертонической болезни, вариантах ее течения с учетом проблемы коморбидности.

По мнению ряда авторов, выделение АГ при хронической бронхолегочной патологии во вторичную форму малоцелесообразно, более оправдано рассмотрение ее как гипертонической болезни, протекающей с определенными особенностями [20]. Возникновение же обострения гипертензии в период приступа бронхиальной обструкции может быть интерпретировано стереотипностью реакции сердечно-сосудистой системы на стрессорное состояние, частным проявлением которого служит приступ удушья.

Клиническое течение АГ у пациентов с ХОБЛ имеет свои особенности. Так, некоторые авторы [21] считают, что развитие системной АГ у больных с хронической бронхолегочной патологией способствует раннему снижению миокардиального резерва и возникновению сердечной недостаточности. Ухудшение бронхиальной проходимости у больных АГ, страдающих бронхиальной астмой, сопровождается ростом величин АД [22]. Не исключено, что хроническая бронхообструктивная патология способствует реализации повышения АД, особенно у лиц с наследственной предрасположенностью к развитию гипертонической болезни.

По мнению ряда авторов, основным механизмом, способствующим развитию системной АГ у больных бронхиальной астмой и хроническим обструктивным бронхитом, является гипоксия [23]. Некоторые исследователи склонны придерживаться точки зре-

ния, что возникновение системной АГ может выступать в качестве компенсаторной реакции, способствующей на начальном этапе улучшению оксигенации тканей и органов [16; 24].

Нарушения газового состава крови служат результатом ухудшения вентиляции легких вследствие бронхоспазма, повышения остаточного объема легких, растяжения или сжатия альвеол, снижения кровотока в легочных сосудах [18]. Уменьшение напряжения кислорода в крови и тканях в условиях общей гипоксемии стимулирует хеморецепторы аортально-каротидной зоны. Дальнейшее усиление афферентных возбуждающих влияний на центральные вегетативные нейроны приводит к активации эфферентной симпатической импульсации и периферической вазоконстрикции. Многочисленные наблюдения подтверждают, что в качестве одного из основных механизмов, способствующих развитию АГ у больных хроническим поражением бронхиального дерева, следует рассматривать активацию важнейшей пресерваторной регуляторной системы – симпатoadрениальной (САС) [18]. При гиперкатехоламинемии возникает дисбаланс адренергической рецепции в области сосудистой стенки в виде снижения чувствительности β_2 -адренорецепторов и повышения чувствительности α_1 - и α_2 -адренорецепторов [25]. В условиях гипоксии развивается гиперчувствительность сосудов к катехоламинам, а уровень норадреналина в плазме, в частности у больных бронхиальной астмой, нередко оказывается выше уровня адреналина. Часть исследователей отмечают ослабление тормозной центральной α_2 -адренергической и дофаминергической активности по мере прогрессирования АГ и усугубления бронхиальной обструкции [23].

Определенную роль в повышении АД у пациентов с хроническими obstructивными заболеваниями дыхательного тракта могут играть резкие колебания интраторакального давления, возникающие во время эпизодов удушья, которые также приводят к значительной активации симпатической нервной системы, ослаблению синтеза гормонов, ответственных за регуляцию периферического сосудистого тонуса и объема циркулирующей крови (простагландины, предсердный натрийуретический пептид) [23]. Гиперсимпатикотония ассоциирована с нарушениями функционального состояния центрального адренергического аппарата гипоталамо-гипофизарной системы и усилением модулирующего влияния адренокортикотропного гормона на минералокортикоидную функцию надпочечников с увеличением секреции альдостерона, повышенный уровень которого стимулирует развитие фиброза в миокарде, легких, почках, сосудах [23].

В выполненном нами ранее исследовании было установлено, что содержание катехоламинов в суточной моче у пациентов с АГ в сочетании с бронхолегочной патологией и без таковой соответствовало референтным значениям и оказалось сопоставимым среди обследованных лиц [26]. Примечательно, что уровень суточной экскреции адреналина, как и значения расчетного показателя ритмокардиограммы LF/HF у лиц с АГ в сочетании с ХОБЛ или бронхиальной астмой, имеющих высокую степень концентрации гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), положительно коррелировали с показателями, определяющими массу его миокарда. Изучение мышечной симпатической нервной активности позволило некоторым исследователям прийти к заключению о явном преобладании симпатического тонуса у куря-

щих мужчин по сравнению с некурящими. Хроническая симпатическая стимуляция, индуцированная курением табака (чему подвержены большинство лиц с ХОБЛ), оказывает комплексное воздействие на сердечно-сосудистую систему: ускоряет развитие атеросклероза и ГЛЖ, снижает чувствительность барорефлекса, ухудшает эндотелиальную функцию, уменьшает эластичность крупных артерий, снижает должную разницу дневного и ночного АД [27].

Еще одним фактором, играющим важную роль в развитии системной АГ у пациентов с хронической бронхообструктивной патологией, является повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которое возможно как при непосредственном воздействии гипоксии на почки, так и опосредованно – через активацию САС [28]. В литературе приводится точка зрения С.С.Солдатченко (1987 г.), согласно которой повышение активности РААС при хронической респираторной патологии может быть объяснено, в частности, воздействием продуктов жизнедеятельности микроорганизмов, а также медиаторов воспаления на функциональное состояние почек. При бронхиальной обструкции (начиная с ранних этапов заболевания) у лиц с системной АГ наблюдается увеличение активности РААС, в том числе ее тканевых компонентов [29]. Существующая у больных ХОБЛ гиперактивация ангиотензина II и альдостерона способствует пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, вазоконстрикции и увеличению объема циркулирующей крови, что, несомненно, оказывает влияние на формирование гипертензионного синдрома [30].

Выявленные ранее особенности базального состояния РААС, заключающиеся в более высоком уровне секреции альдостерона и меньшем содержании ангиотензина I в крови у больных АГ в сочетании с хроническими obstructивными поражениями бронхиального дерева по сравнению с лицами, страдающими изолированной АГ, представляются достаточно важными, отражая неоднозначность суждений об активности компонентов РААС у этой категории пациентов [26]. Большинство авторов указывают на значительную активацию РААС у пациентов с АГ в сочетании с хронической бронхолегочной патологией [30]. Установлено также, что уровни как тканевых, так и плазменных показателей РААС нарастают параллельно увеличению степени гипоксии и вентиляционных нарушений. В условиях сохранения повышенной активности регуляторных пресерваторных систем усугубляется вазоконстрикция и снижается органный кровоток.

В качестве факторов, способствующих развитию системной АГ при хронической бронхолегочной патологии, могут также выступать общая интоксикация, индуцированная хроническим воспалительным процессом в бронхах и легких, подавление афферентных рефлексов с патологически измененного бронхиального дерева, усиление вагусного тонуса вследствие влияния гипоксии на ядра блуждающих нервов [24].

В патогенезе АГ у пациентов с хронической бронхолегочной патологией, по данным литературы [18], существенная роль принадлежит нарушениям обмена ряда биологически активных веществ, способных влиять на уровень системного АД. К таковым относятся гистамин, серотонин, кинины, простагландины, фактор агрегации тромбоцитов, лейкотриены, регуляторные пептиды. Считается установленным факт участия легких в изменении количественного и

качественного состава вазоактивных веществ [31]. С.С.Солдатченко и соавт. (1987 г.) выдвинули положение о патогенетической роли нарушений метаболизма биологически активных веществ, подвергающихся превращениям в легочной ткани, в возникновении системной АГ. В ответ на гипоксию возможно продуцирование эндотелием легочных сосудов вазоконстрикторных субстанций (эйкозаноиды, лейкотриены) или/и уменьшение образования вазодилатирующих веществ (простациклин, эндотелиальный гиперполярирующий фактор, оксид азота) [32]. Предполагается, что гипоксия у больных хронической бронхообструктивной патологией может способствовать вазоконстрикции путем ослабления эндотелийзависимых вазодилатирующих механизмов (повышенная выработка эндотелина, тромбосана, сниженная секреция оксида азота) [32] с уменьшением восприимчивости сосудистых гладких мышц к эндогенным депрессорным субстанциям [33]. По наблюдениям большинства исследователей, на начальных этапах развития системной АГ в условиях возрастающей активности прессорных нейрогуморальных регуляторных систем все же отмечается временная избыточная активация и депрессорных факторов (калликреинкининовая система, простагландин E₂, система натрийуретических пептидов). Вместе с тем в условиях гипоксии наблюдается ускорение истощения функциональной активности депрессорных регуляторных систем. Так, в частности, описанная интенсивная трансформация прекалликреина в калликреин на начальных этапах формирования АГ у больных ХОБЛ по мере усугубления гипоксии и закрепления повышения АД сменяется фазой ослабления подобных процессов [25]. Стабилизация гипертензионного синдрома характеризуется отчетливым превалированием прессорных нейрогуморальных факторов с увеличением активности ренина плазмы, уровня ангиотензина II, альдостерона, норадреналина, простагландина F_{2α}.

Системное субклиническое воспаление служит объединяющим фактором патогенеза АГ, метаболического синдрома, ХОБЛ. В работе O.Margretardottir и соавт. (2009 г.) раскрыта взаимосвязь между бронхиальной обструкцией, курением, АГ, ожирением и уровнем С-реактивного белка (СРБ). В исследование были включены 758 жителей г. Рейкьявика в возрасте 40 лет и старше, страдающих ХОБЛ. 33% участников исследования имели системную гипертензию. Оказалось, что лица с ХОБЛ с повышенным уровнем кровяного давления характеризовались большим индексом массы тела, худшими показателями бронхиальной проходимости, большими величинами СРБ относительно нормотензивных субъектов с ХОБЛ. Различия в величинах объема форсированного выдоха за 1-ю секунду среди гипертензивных и нормотензивных субъектов сохранялись статистически достоверными даже после уравнивания этих групп по показателям возраста, индекса массы тела, величины СРБ и статуса курения.

Нарушения реологических свойств крови и микроциркуляции также справедливо рассматриваются в числе важных механизмов, способствующих развитию системной АГ у больных ХОБЛ [18; 21]. По данным Е.В.Шиловой (2003 г.), реологические сдвиги ассоциируются с увеличением агрегации тромбоцитов. В исследованиях В.Ф.Жданова (1993 г.) имеются указания на повышение агрегации и снижение деформируемости эритроцитов вследствие повышения жесткости их мембран в условиях гипоксии.

Особенностью гемодинамических характеристик гипертензионного синдрома у пациентов с хронической бронхолегочной патологией считается повышение общего периферического сопротивления сосудов на фоне снижения сердечного выброса с формированием гипокинетического типа кровообращения [16]. По мнению авторов, уменьшение сердечного выброса у больных с хронической бронхообструктивной патологией возникает вследствие увеличения внутригрудного давления и остаточного объема легких на фоне эмфиземы.

Имеются указания на существование положительной корреляционной связи между выраженностью дневных колебаний АД и пиковой объемной скоростью выдоха у пациентов с АГ в сочетании с бронхообструктивной патологией [22]. По данным суточного мониторинга АД у лиц с АГ в сочетании с ХОБЛ отмечается превалирование типов профиля «non dipper» и «night picker», наблюдается тенденция к меньшим среднесуточным значениям систолического АД с повышением его вариабельности на протяжении суток [21]. Выраженные колебания АД при ослаблении степени его снижения в ночные часы у последних авторы связывают с изменениями парциального давления кислорода в крови, подчеркивая, что бронхиальная обструкция, а следовательно, и гипоксия, как правило, более выражены в ночные и ранние утренние часы [18].

В опубликованных нами ранее работах [26; 35] приведены особенности структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой и нейрогуморальной регуляторных систем пациентов с гипертонической болезнью II стадии в сочетании с хронической бронхообструктивной патологией в фазе ремиссии. Было показано, что к особенностям суточного профиля АД у пациентов с АГ в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом или бронхиальной астмой относятся высокий уровень нагрузки давлением и недостаточная степень его ночного снижения. Указанные особенности в большей мере оказались характерными для больных с высокой степенью концентричности ГЛЖ. Сочетанное течение АГ и поражения бронхиального дерева значительно увеличивало вероятность выявления концентрического характера гипертрофического ремоделирования ЛЖ [35]. Возникающая трансформация концентрического характера ремоделирования сердца в эксцентрический ассоциировалась с увеличением напряженности функционального состояния РААС (оцениваемой по возрастающему уровню базальной секреции альдостерона на фоне закономерно снижающейся секреции ангиотензина I) и сохранением высоких значений показателей спектрального анализа ритмокардиограммы, отражающих уровень симпатического тонуса.

Установлено, что геометрическая модель изменений формы и гипертрофии миокарда в значительной мере определяется профилем хронической гемодинамической перегрузки. Имеются весьма немногочисленные указания на наличие у больных АГ в сочетании с хронической обструктивной патологией бронхиального дерева больших значений массы миокарда ЛЖ по сравнению с таковыми у лиц с гипертонической болезнью без сопутствующей бронхолегочной патологии [36]. Ведущей причиной развития ГЛЖ у части больных АГ служит стабильность хронически повышенной нагрузки на миокард ЛЖ [37]. Это подтверждает наличие взаимосвязи между структурно-функциональным состоянием сердца и

особенностями суточного профиля АД у больных с бронхообструктивной патологией, характеризующимися стабильностью гипертензионного синдрома. Характер ремоделирования ЛЖ у лиц с АГ зависит как от тяжести и длительности нагрузки давлением, длительности заболевания, так и состояния нейрогенных, гуморальных и клеточных механизмов регуляции [38], которые (в частности РААС и САС) при АГ в сочетании с хроническими бронхолегочными заболеваниями характеризуются гиперреактивностью [28]. Концентрический вариант ГЛЖ характеризуется пропорциональным увеличением как мышечного, сосудистого, так и интерстициального компонентов миокарда, что находится в прямой зависимости от активности САС, РААС. При сочетании АГ и хронических бронхолегочных заболеваний выявленная большая подверженность развитию концентрической ГЛЖ, вероятно, объясняется значимой заинтересованностью нейрогуморальных детерминант ремоделирования (симпатикотония, активация РААС, гипоксия и гипоксемия).

Заключение

Таким образом, проблема повышения АД при наличии хронической патологии органов дыхания вплоть до настоящего момента содержит ряд нерешенных вопросов. Отсутствует единство во взглядах на определение места гипертензионного синдрома в структуре сочетанной кардиопульмональной патологии. Очевидным представляется взаимное отягощение указанных заболеваний применительно к общему и кардиоваскулярному прогнозу. Симульганное течение хронической бронхообструктивной патологии и эссенциальной АГ имеет свои особенности, обусловленные тесной функциональной связью между системами кровообращения и дыхания, наличием системного субклинического воспаления, взаимным влиянием этих патологических состояний на показатели структурно-функционального состояния органов-мишеней, общей и внутрисердечной гемодинамики, нейрогуморальной регуляции кровообращения.

Литература

1. Cjobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560–72.
2. Schnabel E, Karrasch S, Schulz H et al. High blood pressure, antihypertensive medication and lung function in a general adult population. *Respir Res* 2011; 12: 50.
3. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака. Российская Федерация: страновой отчет. 2009; 172.
4. Vagaeva Z, Barsukov A, Tcherynsbov V et al. Some anamnestic peculiarities in essential hypertensive patients with different types of left ventricle hypertrophy. *J Hypertens* 2008; 26 (Suppl. 1): S423.
5. Масленникова ГЯ, Оганов РГ. Профилактика и снижение курения табака в практическом здравоохранении. *Профилактическая медицина*. 2010; 6: 11–7.
6. AHA Statistical Update «Heart disease and stroke statistics – 2008 update». *Circulation* 2008; 117: e25–e146.
7. Danielsson P, Olafsdottir IS, Benedicisdottir B et al. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Uppsala, Sweden – the burden of obstructive lung disease (BOLD) study: cross-sectional population-based study. *Clin Respir J* 2011; doi: 10.1111/j
8. Engstrom G, Wollmer P, Valind S et al. Blood pressure increase between 55 and 68 years of age is inversely related to lung function: longitudinal results from the cohort study «Men born in 1914». *J Hypertens* 2001; 19 (7): 1203–8.

9. Чазова ИЕ, Литвин АЮ, Галицин ПВ. и др. Эффективность и безопасность применения Беталока ЗОК у больных мягкой артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Cons. Med.* 2005; 7 (1): 10–4.
10. Antonisen NR, Skeans MA, Wise RA et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14,5 year mortality. *Ann Int Med* 2005; 142: 233–9.
11. Nussbaumer-Ochsner Y, Rabe KF. Systemic manifestations of COPD. *Chest* 2011; 139: 165–73.
12. Watz H, Wachki B, Kirsten A et al. The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD: frequency and associated consequences for systemic inflammation and physical inactivity. *Chest* 2009; 136: 1039–46.
13. Feary JR, Rodrigues LC, Smith J et al. Prevalence of major Comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke. *Thorax* 2010; 65: 956.
14. Палеев НР, Раскоткина НА, Федорова СИ. и др. Существует ли «пульмоногенная гипертензия»? *Кардиология*. 2002; 42 (6): 51–3.
15. Бобров ВА, Фуштей ИМ, Боброва ВИ. Системная артериальная гипертензия при хронической бронхиальной обструкции: современные взгляды и новые понимания. *Клини. медицина*. 1995; 3: 24–8.
16. Мухарлямов НМ, Сатбеков КС, Сучков ВВ. Системная артериальная гипертензия у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. *Кардиология*. 1974; 14 (12): 55–61.
17. Меметов КА, Бойков МП. Особенности гемодинамики большого и малого кругов кровообращения у больных бронхиальной астмой во время приступа удушья. Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики внутренних болезней. М.: Медицина, 1992.
18. Задюченко В.С., Кузьмичева Н.В., Свиридов АА. и др. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии при хроническом бронхообструктивном синдроме. *Терапевт. арх.* 2000; 1: 51–5.
19. Солдатченко С.С. Хронические неспецифические заболевания легких. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Киев, 1987.
20. Федосеев Г.Б., Ровкина Е.И., Рудинский КА, Филиппов АА. Коррекция повышенного артериального давления антагонистами кальция у пациентов с бронхиальной астмой и хроническим бронхитом. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2002; 4 (4): 35–7.
21. Шилова Е.В. Особенности течения и лечения артериальной гипертензии у больных хроническими обструктивными болезнями легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003.
22. Козырев АГ, Жданов В.Ф. Дневные колебания артериального давления и тиковой объемной скорости выдоха у больных бронхиальной астмой в сочетании с гипертонической болезнью. *Пульмонология*. 2003; 2: 52–6.
23. Серебрякова В.И. Клинико-патогенетические особенности нейроэндокринной регуляции при сочетании артериальной гипертензии с лабильной и стабильной обструкцией бронхов в возрастном и половом аспекте, коррекция выявленных нарушений: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1998.
24. Жданов В.Ф. Системная артериальная гипертензия у больных бронхиальной астмой. Дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1993.
25. Bergofsky EN. Humoral control of the pulmonary circulation. *Ann Rev Physiol* 1980; 42: 221–3.
26. Таланцева М.С. Состояние сердечно-сосудистой системы и нейрогуморальной регуляции кровообращения у лиц с артериальной гипертензией в сочетании с обструктивными заболеваниями легких. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2005.
27. Hering D, Kucharska W, Kara T et al. Smoking is associated with chronic sympathetic activation in hypertension. *Blood pressure* 2010; 19: 152–5.
28. Kataoka H, Otsuka F, Odura T et al. The role of nitric oxide and the renin-angiotensin system in salt-restricted Dahl Rats. *H Am J Hypertension* 2001; 14 (3): 276–85.

29. Франгулян Р.Р. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе легочной гипертензии у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. *Клин. медицина*. 2000; 10: 18–20.

30. Арутюнов Г.П., Корсунская М.И., Чернявская Т.К. и др. Клиническая эффективность и безопасность длительной комбинированной блокады действия ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких. *Терапевт. арх.* 2000; 10: 52–6.

31. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.: Бином, 1998.

32. Palmer RVZ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesis nitric oxide from L-arginin. *Nature* 1988; 333: 664–6.

33. Allison A. Brown and Frank B. Hu Dietary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease. *Am J Clin Nutrition* 2001; 73 (4): 673–86.

34. Margretardottir OB, Thorleifsson SJ, Gudmundsson G et al. Hypertension, systemic inflammation and body weight in relation to lung

function impairment-an epidemiological study. *COPD* 2009; 6 (4): 250–5.

35. Барсуков АВ, Казанцев ВА, Таланцева М.С. и др. Артериальная гипертензия у пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями. В фокусе проблемы – сердце как орган-мишень. *Артериальная гипертензия*. 2005; 11 (3): 25–38.

36. Кириллов М.Н., Шаповалова Т.Г., Смоляк С.Б. и др. Особенности гемодинамики при бронхиальной астме, сочетанной с гипертонической болезнью. *Терапевт. арх.* 2002; 74 (12): 64–6.

37. Барсуков АВ. Состояние сердечно-сосудистой и нейрогуморальной регуляторной систем у лиц молодого возраста с артериальной гипертензией с различной степенью стабильности гипертензионного синдрома. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2001.

38. Аль-Язиди М.А. Состояние системной и внутрисердечной гемодинамики у больных артериальной гипертензией II степени с различной среднесуточной вариабельностью артериального давления. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2002.

Влияние психологического дистресса на эффективность санаторной реабилитации больных с хроническими заболеваниями легких

А.Н.Сумин¹, Е.В.Недосейкина², О.Г.Архипов²

¹УРАМН Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово;

²ФГУ Центр реабилитации ФСС РФ «Топаз», Мыски

Резюме. Целью исследования явилось изучение влияния выраженности психологического дистресса на эффективность санаторного этапа реабилитации больных с хроническими заболеваниями легких. В исследование были включены 117 больных с хронической патологией легких (105 мужчин и 12 женщин), средний возраст – 59,6±0,9 года. Всем пациентам проводили спирометрию, тест 6-минутной ходьбы (ТШХ), психологическое тестирование (опросники DS-14, самочувствия, активности и настроения – САН, шкала депрессии, Спилбергера–Ханина). Больные прошли курс санаторной пульмональной реабилитации. Согласно опроснику DS-14 выделены группы пациентов с типом личности Д (n=39) и не-Д (n=78). В этих группах сопоставлены результаты ТШХ и опросника САН после лечения. Пациенты с типом личности Д не отличались от больных с типом не-Д по тяжести патологии легких, наличию сопутствующих заболеваний, дистанции ТШХ. При типе Д был выше, чем при типе не-Д, уровень депрессии ($p=0,00004$), личностной ($p=0,01$) и ситуационной тревожности ($p=0,02$). После курса реабилитации при типе Д отмечено существенное улучшение психологического статуса по шкалам опросника САН (на 14,9–18,6%) по сравнению с типом не-Д (на 3,9–5,6%). С приростом толерантности к нагрузке коррелировали показатели функции внешнего дыхания, уровень депрессии и наличие типа личности Д. Улучшение психологического состояния по подшкалам опросника САН зависело от исходного уровня депрессии, тревожности и наличия типа личности Д. Таким образом, у больных с хроническими заболеваниями легких наличие типа личности Д не зависит от тяжести нарушений функции внешнего дыхания, связано с более высоким уровнем тревожности и депрессии и более низкой самооценкой психологического состояния. Отмеченная связь между наличием типа личности Д и результатами санаторной реабилитации делает целесообразной его оценку в клинической практике для повышения эффективности реабилитационных программ.

Ключевые слова: тип личности Д, эффективность пульмональной реабилитации.

Impact of psychological distress on the efficiency of sanatorium rehabilitation in patients with chronic lung diseases

A.N.Sumin¹, E.V.Nedoseikina², O.G.Arhipov²

¹Ural Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo;

²«Topaz» Rehabilitation Center, Social Insurance Fund of the Russian Federation, Myski

Summary. The investigation was undertaken to study the impact of the magnitude of psychological distress on the efficiency of sanatorium rehabilitation in 117 patients (105 men and 12 women; mean age 59,6±0,9 years) with chronic lung diseases. All the patients underwent spirometry, 6-minute walk test (6^{WT}), psychological testing (DS14 and health, activity, mood (HAM) que-

stionnaires, depression inventory, and Spilberger-Khanin scale) and received a course of sanatorium pulmonary rehabilitation. Groups of Type D (n=39) and non-Type D (n=78) patients were identified according to the DS14 questionnaire. The results of 6'WT and HAM questionnaire were compared in these groups after treatment. The Type D patients did not differ from non-Type D patients in lung disease severity, comorbidity, and 6'WT distance. The Type D patients had higher levels of depression ($p=0,00004$) and personality ($p=0,01$) and situational ($p=0,02$) anxiety. After the course of rehabilitation, the Type D patients showed a substantial psychological improvement according the HAM questionnaire (by 14,9–18,6%) compared to the non-Type D patients (by 3,9–5,6%). The parameters of external respiratory function, the level of depression, and Type D personality were correlated with an increase in exercise tolerance. Psychological improvement according to HAM subscales depended on the baseline level of depression, anxiety, and Type D personality. Thus, Type D personality in patients with chronic lung diseases does not depend on the severity of external respiratory dysfunction and is related to the higher level of anxiety and depression and a lower psychological self-evaluation. The mentioned relationship between Type D personality and sanatorium rehabilitation results makes its assessment expedient in clinical practice to enhance the effectiveness of rehabilitation programs.

Key words: Type D personality, effectiveness of pulmonary rehabilitation.

Сведения об авторах

Сумин Алексей Николаевич – д-р мед. наук, и.о. зав. отд. мультифокального атеросклероза УРАМН НИИ КПССЗ СО РАМН. E-mail: sumian@cardio.kem.ru

Недосейкина Елена Викторовна – врач-терапевт ФГУ Центр реабилитации ФСС РФ «Топаз». E-mail: topaz@nvkz.kuzbass.net

Архипов Олег Геннадьевич – канд. мед. наук, врач ультразвуковой диагностики ФГУ Центр реабилитации ФСС РФ «Топаз». E-mail: arhipov-uzi@mail.ru

Сочетание кардиоваскулярной и бронхолегочной патологии является частой клинической ситуацией, имеющей немаловажное значение. С одной стороны, патология легких при сердечно-сосудистых заболеваниях является дополнительным фактором, отягчающим как течение заболевания, так и прогноз. Это показано для больных с острым инфарктом миокарда [1, 2], при операциях коронарного шунтирования [3], хронической сердечной недостаточности [4]. С другой стороны, при заболеваниях легких отмечается высокая распространенность кардиальной патологии, дополнительно ухудшающей прогноз пациентов [5, 6]. Понятно, что и в реабилитационных программах сочетанные поражения этих систем встречаются нередко. Поскольку основой как кардиологической, так и пульмональной реабилитации являются физические тренировки, то важным представляется изучение факторов, определяющих их эффективность [7].

Наличие депрессии имеет неблагоприятное влияние на течение болезни и прогноз как при сердечно-сосудистых заболеваниях [8], так и при патологии легких [9, 10]. В последнее время показано, что существует особый «дистрессорный» тип личности Д, отражающий склонность индивидов испытывать негативные эмоции и подавлять их проявление в социальных взаимодействиях [11–13]. При кардиальной патологии наличие типа Д связано с уровнем депрессии, прогнозом больных [14], а также с эффективностью реабилитационных вмешательств [15]. При патологии легких таких исследований до настоящего времени не проводилось. Соответственно, целью настоящего исследования было изучение влияния выраженности психологического дистресса на эффективность санаторного этапа реабилитации больных с хроническими заболеваниями легких.

Материалы и методы

В исследование включены 117 больных с хронической патологией легких (105 мужчин и 12 женщин), средний возраст – 59,6±0,9 года (от 44 до 78 лет), проходивших восстановительное лечение в Центре реабилитации «Топаз». По нозологическому составу хронический пылевой бронхит (ХПБ) встречался у 89 больных, антракосиликоз (АС) – у 17, другие пневмокониозы (ПК) – у 5, бронхиальная астма (БА) – у 7 пациентов. Критериями включения в исследование

являлись наличие хронической патологии легких в стадии компенсации и информированное согласие больного. Не включались в исследование пациенты с тяжелой сопутствующей патологией, ортопедическими и неврологическими нарушениями.

Всем пациентам проводили обследование: спирометрию, тест 6-минутной ходьбы (ТШХ), электрокардиографию, клинические и биохимические анализы крови. Также учитывали выраженность клинической симптоматики заболевания, наличие сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия – АГ, сахарный диабет – СД), оценивали распространенность факторов риска (табакокурение), всем пациентам проводили психологическое тестирование. Для определения типа личности Д использовали опросник DS-14 [11], состоящий из 14 вопросов, включающий подшкалы NA («негативная возбудимость») и SI («социальная подавленность»). При наличии 10 баллов и выше по каждой из шкал диагностировали тип личности Д. Уровень депрессии определяли с помощью опросника «Шкала депрессии», уровень личностной и ситуационной тревожности – с помощью опросника Спилбергера–Ханина. Субъективное состояние оценивали с помощью опросника САН (самочувствие, активность, настроение). При проведении спирометрии использовался аппарат SPIROVIT SP-10 с оценкой показателей функции внешнего дыхания – форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха в 1-ю секунду (ОФВ₁), также выраженных в процентах от должных величин. ТШХ проводили в помещении, использовался коридор длиной 50 м с проведенной заранее разметкой. По результатам теста DS-14 пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – пациенты с типом личности Д (n=39) и 2-я группа – без типа Д (n=78). Все пациенты получали курс лечения по стандартной методике реабилитации, включающей комплекс лечебной физкультуры, фитотерапию, спелеотерапию, кислородотерапию в виде кислородных коктейлей, ингаляции с бронхолитиками с учетом бронходилатационных проб, лечебный массаж, гидролечение и бальнеолечение. После курса санаторной реабилитации повторно проведены ТШХ и опросник САН. Группы были сопоставлены по данным исходного обследования, динамике толерантности к физической нагрузке (ТФН) и психологическому состоянию пациентов.

Таблица 1. Характеристика больных с хроническими заболеваниями легких в зависимости от наличия типа личности Д

Показатели	Тип Д (n=39)	Тип не-Д (n=78)	p
Возраст, лет	60,8±1,05	58,7±0,7	0,09
Мужчины, n (%)	33 (85)	72 (92)	0,20
ХПБ, n (%)	31 (79)	58 (74,4)	0,54
АС, n (%)	3 (6)	14 (18)	0,14
БА, n (%)	2 (5)	5 (6,4)	0,60
ПК, n (%)	4 (10)	1 (1,2)	0,17
ДН 2, n (%)	11 (28)	7 (9)	0,11
АГ, n (%)	35 (90)	75 (96)	0,17
СД, n (%)	3 (8)	5 (6)	0,60
Ожирение, n (%)	9 (23)	13 (17)	0,40
Дефицит веса, n (%)	1 (2)	1 (1)	0,61
Курение, n (%)	9 (23)	24 (31)	0,39
ФЖЕЛ	2,50±0,10	2,59±0,09	0,57
ОФV ₁	2,12±0,11	2,18±0,08	0,66
ДФЖЕЛ, %	66,2±2,1	65,3±1,9	0,78
ДОФV ₁ , %	67,8±2,48	68,5±2,1	0,85

Примечание. ДФЖЕЛ, %, ДОФV₁, % – процент от должных показателей.

Таблица 2. Исходный психологический статус больных с хроническими заболеваниями легких в зависимости от наличия дистрессорного типа личности Д

Показатель	Тип Д (n=39)	Тип не-Д (n=78)	p
Шкалы опросника DS-14			
NA, баллы	14,8±0,3	6,8±0,07	0,00003
SI, баллы	15,4±0,3	7,5±0,06	0,00001
Опросник Спилбергера–Ханина			
Личностная тревожность, баллы	46,59±1,74	41,19±1,15	0,01
Ситуационная тревожность, баллы	47,64±1,49	43,68±0,87	0,02
Шкала депрессии			
Уровень депрессии, баллы	42,87±1,64	35,85±0,83	0,00004

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ STATISTICA 6.0. Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении для выявления межгрупповых различий использовали t-критерий Стьюдента для непарных величин. При распределении, отличном от нормального, данные представлены в виде медианы верхнего и нижнего квартилей, сравнение двух групп проводили по критерию Манна–Уитни. При сопоставлении групп по качественным признакам применялся критерий χ^2 . Динамику показателей в ходе реабилитации оценивали с помощью t-критерия Стьюдента для парных величин или с помощью критерия Вилкоксона, в зависимости от вида распределения. Корреляционные связи между динамикой дистанции ТШХ и показателями психологического статуса в ходе реабилитации и исходными данными оценивали с помощью коэффициентов корреляции Спирмэна или Пирсона, в зависимости от вида распределения. Уровень критической значимости (p) был принят равным 0,05.

Результаты

Обе группы были однородны по полу, антропометрическим данным, выраженности дыхательной недостаточности (ДН), наличию сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, числу больных с повышенной массой тела и дефицитом веса

(табл. 1). Больные с типом личности Д были несколько старше больных с типом не-Д, но это различие не достигало статистической значимости (p=0,09). Не было значимых отличий по данным клинических и биохимических анализов крови. Функциональное состояние бронхолегочной системы по данным спирометрии в группах значимо не отличалось.

Более отчетливыми были различия между группами при оценке психологического статуса (табл. 2). Более высокий уровень негативной аффективности и социального подавления в группе с типом личности Д был ожидаем, поскольку эти особенности служили основой для разделения больных на группы. По данным опросника Спилбергера–Ханина уровень личностной и ситуационной тревожности был выше в группе больных с типом личности Д по сравнению со 2-й группой (p=0,01 и p=0,02 соответственно). Признаки депрессии также часто выявляли в группе с типом Д по сравнению с группой не-Д (уровень депрессии составил 42,9±1,6 и 35,9±0,8 соответственно; p=0,00004).

До проведения санаторной реабилитации больные с типом личности Д проходили меньшую дистанцию при ТШХ, чем больные без типа Д, но это различие не достигало статистической значимости (p=0,08). Существенный прирост дистанции ходьбы наблюдался в двух группах, однако среди больных с типом Д он был более заметным, поэтому исходные различия между группами в ТФН практически нивелировались (табл. 3).

Таблица 3. Динамика ТФН и психологического состояния после курса санаторной реабилитации у больных с хроническими заболеваниями легких

Показатели	Группы	До лечения	После лечения	<i>p</i> до–после
Дистанция ТШХ, м	Тип Д (n=39)	500 (360; 550)	550 (360; 570)	0,0019
	Тип не-Д (n=78)	540 (450; 560)	550 (450; 570)	0,018
<i>P</i> _{тип Д–тип не-Д}		0,080	0,317	
Самочувствие, баллы	Тип Д (n=39)	4,16±0,18	4,78±0,18	0,0006
	Тип не-Д (n=78)	4,85±0,11	5,08±0,10	0,002
<i>P</i> _{тип Д–тип не-Д}		0,0008	0,119	
Активность, баллы	Тип Д (n=39)	4,04±0,15	4,79±0,16	0,00014
	Тип не-Д (n=78)	4,62±0,11	4,80±0,13	0,089
<i>P</i> _{тип Д–тип не-Д}		0,0022	0,962	
Настроение, баллы	Тип Д (n=39)	4,51±0,18	5,21±0,16	0,0003
	Тип не-Д (n=78)	5,21±0,11	5,50±0,12	0,0039
<i>P</i> _{тип Д–тип не-Д}		0,0003	0,146	

Самооценка психологического состояния до курса реабилитации была существенно ниже среди больных с типом личности Д по сравнению с группой не-Д по всем шкалам опросника САН (см. табл. 3). В ходе санаторной реабилитации у больных с типом Д отмечено заметное улучшение баллов по шкалам «Самочувствие» (на 14,9%), «Активность» (на 18,6%), «Настроение» (на 15,5%). В группе с типом не-Д выраженность улучшения психологической самооценки была ниже – на 4,7, 3,9 и 5,6% соответственно. Причем прирост баллов по шкале «Активность» в этом случае не достигал статистической значимости (*p*=0,089). Как следствие, после курса санаторной реабилитации различия по значениям шкал опросника САН между больными с типом Д и типом не-Д были уже статистически незначимыми.

Проведен анализ факторов, связанных с динамикой упомянутых показателей в ходе реабилитационных мероприятий (табл. 4). На изменение дистанции ТШХ не влияли возраст, наличие сопутствующих заболеваний, исходная пройденная дистанция, показатели опросника САН и уровень тревожности. Существенные положительные корреляционные связи обнаружили с показателями спирограммы и такими параметрами психологического дистресса, как уровень депрессии, наличие типа личности Д, и его подшкалами (NA и SI). То есть наибольший потенциал при физической реабилитации выявлен у больных с исходно более сохранной функцией легких, но испытывавших высокий уровень психологического дистресса. Динамика показателей психологического статуса в ходе санаторной реабилитации не зависела от исходных клинических показателей, а определялась прежде всего выраженностью исходных психологических проблем. Однако разные подшкалы опросника САН в различной степени зависели от исходного психологического статуса. Так, динамика по шкале «Самочувствие» была связана с исходными значениями этой шкалы, уровнем тревожности, депрессии и NA. Изменения в ходе реабилитации по шкале «Активность» были связаны только с исходными значениями этой шкалы и наличием типа личности Д. Динамика по шкале «Настроение» коррелировала с исходными значениями всех шкал опросника САН и уровнем депрессии (см. табл. 4).

Обсуждение

В настоящем исследовании наличие типа личности Д у больных с хроническими заболеваниями легких было связано с более выраженными явлениями пси-

хологического дистресса и низкой самооценкой психологического состояния. Также тип личности Д и его подшкалы наряду с уровнем депрессии коррелировали с приростом ТФН и улучшением психологического статуса у больных в ходе санаторной реабилитации.

Значение психологического дистресса для патологии бронхолегочной системы

Еще в работе Н. McCathie и соавт. [16] отмечена слабая связь между степенью физических ограничений и качеством жизни у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), тогда же было предложено тщательно оценивать и корректировать у них психологические факторы. Ограничение качества жизни у больных с патологией легких обусловлено не только основным заболеванием (прогрессирование одышки, снижение переносимости физической нагрузки), но и психологическим дискомфортом. У таких пациентов часто развивается депрессия, связанная со страхом обострения заболевания и вследствие ограничения как повседневной активности, так и социальной деятельности [17, 18]. Уровень тревожности пациентов ассоциирован с ТФН и качеством жизни, как показано в национальном исследовании по эмфиземе в США [19]. Еще одним психологическим фактором, определяющим качество жизни больных ХОБЛ, является уровень депрессии [20, 21]. По сравнению с референтной контрольной группой в популяционном исследовании показано, что у больных ХОБЛ существенно чаще выявляют симптомы депрессии (отношение рисков 3,6; 95% доверительный интервал 2,1–6,1; *p*<0,001) [21]. Кроме того, при наличии депрессивных симптомов у больных ХОБЛ заметно выше (в 2,8 раза) риск обострения заболеваний, чем у больных без признаков депрессии [9]. При заболеваниях легких уровень депрессии имеет прогностическое значение, повышая риск смерти почти в 2 раза, по данным разных источников [10, 20]. Влияние психологических факторов может быть заметным и в ходе реабилитационных мероприятий. К примеру, существенное возрастание качества жизни в программах пульмональной реабилитации не объясняется полностью улучшением состояния кардиореспираторной системы, которое может быть небольшим и не достигать статистической значимости [22].

Взаимоотношения пульмональной реабилитации и психологического состояния являются сложными и неоднозначными. С одной стороны, у больных ХОБЛ программа реабилитации приводила не только к возрастанию ТФН, но и уменьшению вы-

Таблица 4. Взаимосвязь исходных показателей с динамикой ТФН и психологическим состоянием в ходе санаторной реабилитации у больных с хроническими заболеваниями легких

Показатели	Δ ТШХ	Δ С	Δ А	Δ Н
Дистанция ТШХ	-0,095	-0,096	-0,083	-0,173
ФЖЕЛ	0,252**	0,073	-0,048	-0,029
ОФВ ₁	0,231*	0,104	0,003	0,013
ДФЖЕЛ, %	0,256**	0,068	-0,034	0,055
Самочувствие	-0,175	-0,482***	0,012	-0,292**
Активность	-0,086	-0,117	-0,413***	-0,257**
Настроение	-0,164	-0,337***	-0,031	-0,490***
Ситуационная тревожность	0,040	0,216*	0,014	0,176
Личностная тревожность	0,020	0,225*	-0,031	0,110
Уровень депрессии	0,235*	0,317***	-0,025	0,252**
Негативная возбудимость	0,208*	0,239**	0,130	0,251
Социальное подавление	0,285**	0,171	0,075	0,165
Тип Д	0,248**	0,137	0,261**	0,138

Примечание. Δ – динамика показателей в ходе реабилитации, С – самочувствие, А – активность, Н – настроение, * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

раженности симптомов психологического дистресса (таких как депрессия, тревожность, враждебность) даже без специальных психологических вмешательств [23]. С другой – у больных ХОБЛ отмечалась слабая корреляция между исходными клиническими показателями и успешностью пульмональной реабилитации. При этом наличие депрессии было связано с риском незавершения программы реабилитации [24]. Кроме того, возрастание дистанции ТШХ у больных ХОБЛ после 3-недельной программы реабилитации сочеталось с улучшением показателей качества жизни, но эти показатели не коррелировали друг с другом [25]. В другом исследовании, наоборот, отмечено, что больные ХОБЛ с более высоким уровнем психологического дистресса, низким качеством жизни и отсутствием психологической поддержки более склонны участвовать в программах пульмональной реабилитации [26]. Настоящее исследование показало, что наличие типа личности Д может заметно влиять на результаты как физической, так и психологической реабилитации у больных с хроническими заболеваниями легких. Вполне возможно, что учет типа личности у пациентов поможет более точно прогнозировать эффективность реабилитационных мероприятий и максимально их индивидуализировать.

Другим отличием настоящей работы было включение большого числа больных с преимущественно рестриктивными поражениями легких, а программы пульмональной реабилитации преимущественно проводят у больных ХОБЛ. Однако исследования последних лет показали, что эффективность такой реабилитации при рестриктивных заболеваниях легких не ниже, чем при ХОБЛ [27]. В одной из работ единственным предиктором улучшения дистанции ТШХ у больных с интерстициальными заболеваниями легких явилась исходная низкая дистанция ходьбы [28]. В другом исследовании наибольший эффект от реабилитации наблюдался у лиц с исходно более тяжелыми рестриктивными нарушениями, при этом отмечалось не только возрастание дистанции ТШХ, но и улучшение качества жизни [29]. Данные настоящего исследования также не выявили влияния исходной дистанции ТШХ на ее прирост в ходе реабилитации, наибольшее увеличение этого показателя было у пациентов с более сохранной функцией внешнего дыхания, сочетавшейся с выраженными проявлениями психологического дистресса.

Влияние типа личности Д на результаты реабилитации

При заболеваниях легких тип личности Д мало изучен. В двух опубликованных работах получены неоднозначные результаты. В одной из работ было показано, что у больных с БА не выявлено влияния типа личности Д на атопический статус [30]. В другой работе не выявлено влияния типа личности Д на смертность среди больных ХОБЛ, в отличие от воздействия на прогноз уровня депрессии [31]. Этот результат отличается от исследований по типу Д при кардиальной патологии, когда наличие дистрессорных черт личности было связано с высоким числом повторных инфарктов миокарда и более высокой смертностью независимо от традиционных биомедицинских факторов риска [14]. Авторы объясняют это тем, что с выраженностью депрессии в гораздо большей степени коррелировал уровень негативной аффективности и в меньшей – уровень социального подавления и наличие типа Д. В проведенном нами исследовании это наблюдение не подтвердилось – уровень депрессии был существенно выше при типе личности Д, чем при типе не-Д. Схожие взаимосвязи между конструкцией типа Д и депрессивными симптомами отмечены и при других заболеваниях, как кардиальных [32], так и некардиальных [33]. Известно также, что при сердечно-сосудистых заболеваниях наличие типа личности Д приводит к меньшей эффективности реабилитационных мероприятий. Так, после 3-месячного курса кардиальной реабилитации у больных с типом личности Д показатели качества жизни были ниже, чем у больных без типа Д [15]. После месячного реабилитационного курса в недавно опубликованном исследовании больные с типом Д, несмотря на улучшение психологического статуса, продолжали сохранять выраженные расстройства психологического статуса. У них больше, чем у больных без типа Д, были проявления тревожности, депрессивного настроения, ощущения психофизиологического стресса и трудностей в межличностных отношениях. Также у лиц с типом Д отмечена более частая встречаемость дезадаптивных стратегий поведения [34]. Следует отметить, что в данных исследованиях и до проведения реабилитационных мероприятий показатели качества жизни у больных с типом личности Д были существенно ниже, чем у больных с типом не-Д.

Клиническое значение

Определение типа личности Д является простым скрининговым методом, который вполне можно использовать перед началом реабилитационных программ. Для этого есть несколько причин. Во-первых, наличие типа личности Д является фактором риска низкого качества жизни после курса реабилитации. Во-вторых, такие пациенты в связи с их поведенческими особенностями (меньшая склонность следовать рекомендациям врача, тенденция скрывать свои ощущения от медперсонала) требуют более пристального внимания в ходе реабилитационных мероприятий, эффект которых во многом зависит от взаимоотношений между пациентом и врачом. К примеру, сокрытие пациентами симптомов неадекватной переносимости физических нагрузок вполне может вызвать у них эффект перетренированности, сопровождающийся гиперактивацией симпатической нервной системы и способный вызвать ухудшение клинического состояния [35]. В-третьих, настоящее исследование показало, что именно у больных с типом личности Д имеется наибольший реабилитационный резерв, выражающийся в существенном приросте как ТФН, так и психологической самооценки. Оба эти фактора, как в настоящее время считают, имеют большое значение. Так, у больных тяжелой ХОБЛ возрастание ТШХ после пульмональной реабилитации коррелировало с долговременным выживанием [36].

Оценка больными состояния своего здоровья также может иметь прогностическое значение. Недавно было впервые показано, что существует взаимосвязь самооценки состояния больных с хронической сердечной недостаточностью и нейрогормональной и иммунной активации. В конечном счете это отразилось и на прогнозе больных с более низким уровнем здоровья при самооценке [37]. Поэтому своевременное выявление больных с типом личности Д позволит учитывать их психологические особенности в ходе реабилитационных программ для повышения их эффективности.

Заключение

У больных с хроническими заболеваниями легких наличие типа личности Д не зависит от тяжести нарушений функции внешнего дыхания, связано с более высоким уровнем тревожности и депрессии и более низкой самооценкой психологического состояния. Отмечена положительная корреляционная связь наличия типа личности Д с приростом ТФН и улучшением психологического статуса после курса санаторной пульмональной реабилитации.

Литература

1. Hawkins NM, Huang Z, Pieper KS et al. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Chronic obstructive pulmonary disease is an independent predictor of death but not atherosclerotic events in patients with myocardial infarction: analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Eur J Heart Fail* 2009; 11 (3): 292–8.
2. Wakabayashi K, Gonzalez MA, Delbays C et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on acute-phase outcome of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010; 106 (3): 305–9.
3. Leavitt BJ, Ross CS, Spence B et al. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Long-term survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2006; 114 (Suppl. 1): I430–4.
4. Mascarenhas J, Azevedo A, Bettencourt P. Coexisting chronic obstructive pulmonary disease and heart failure: implications for treat-

5. Schneider C, Botner U, Jick SS, Meier CR. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol* 2010; 25 (4): 253–60.
6. Finkelstein J, Cha E, Scharf SM. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009; 4: 337–49.
7. Сумин АН, Береснева ВЛ, Енина ТН и др. Факторы, влияющие на эффективность физической реабилитации у больных, перенесших инфаркт миокарда. *Клин. медицина*. 2007; 85 (5): 24–9.
8. Kibawaja IS, Westermeyer JJ, Gajwani P, Feinstein RE. Depression and coronary artery disease: the association, mechanisms, and therapeutic implications. *Psychiatry (Edgmont)* 2009; 6 (1): 38–51.
9. Jennings JH, Digiovine B, Obeid D, Frank C. The association between depressive symptoms and acute exacerbations of COPD. *Lung* 2009; 187 (2): 128–35.
10. De Voogd JN, Wempe JB, KoCter GH et al. Depressive symptoms as predictors of mortality in patients with COPD. *Chest* 2009; 135 (3): 619–25.
11. Denollet J. DS14: standard assessment of negative affectivity, social inhibition, and Type D personality. *Psychosom Med* 2005; 67: 89–97.
12. Сумин АН. Поведенческий тип личности Д («дистрессорный») при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Кардиология*. 2010; 10: 66–73.
13. Медведев ВЭ. Личность пациента как фактор заболеваемости ишемической болезни сердца. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2010; 5: 18–23.
14. Denollet J, Schiffer AA, Spek V. A general propensity to psychological distress affects cardiovascular outcomes: evidence from research on the type D (distressed) personality profile. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3 (5): 546–57.
15. Pelle AJ, Erdman RA, van Domburg RT et al. Type D patients report poorer health status prior to and after cardiac rehabilitation compared to non-type D patients. *Ann Behav Med* 2008; 36 (2): 167–75.
16. McCarthie HC, Spence SH, Tate RL. Adjustment to chronic obstructive pulmonary disease: the importance of psychological factors. *Eur Respir J* 2002; 19 (1): 47–53.
17. Kaplan RM, Ries AL, Reilly J. Measurement of Health-Related Quality of Life in the National Emphysema Treatment Trial. *CHEST* 2004; 126: 781–9.
18. Чучалин АГ, Белевский АС, Овчаренко СИ. Качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: можем ли мы ожидать большего? (Результаты национального исследования ИКАР–ХОБЛ). *Пульмонология*. 2006; 5: 19–24.
19. Giardino ND, Curtis JL, Andrei AC et al. NETT Research Group. Anxiety is associated with diminished exercise performance and quality of life in severe emphysema: a cross-sectional study. *Respir Res* 2010; 11: 29.
20. Ng TP, Niti M, Tan WC et al. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. *Arch Intern Med* 2007; 167 (1): 60–7.
21. Omachi TA, Katz PP, Yelin EH et al. Depression and health-related quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2009; 122 (8): 778.e9–15.
22. Lacasse Y, Martin S, Lasserson TJ, Goldstein RS. Metaanalysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. A Cochrane systematic review. *Eura Medicophys* 2007; 43 (4): 475–85.
23. Güell R, Resqueti V, Sangenis M et al. Impact of pulmonary rehabilitation on psychosocial morbidity in patients with severe COPD. *Chest* 2006; 129 (4): 899–904.
24. Garrrod R, Marshall J, Barley E, Jones PW. Predictors of success and failure in pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J* 2006; 27 (4): 788–94.
25. Boueri FM, Bucher-Bartelson BL, Glenn KA, Make BJ. Quality of life measured with a generic instrument (Short Form-36) improves follo-

- wing pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2001; 119 (1): 77–84.
26. Bratås O, Espnes GA, Rannestad T, Walstad R. Characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease choosing rehabilitation. *J Rehabil Med* 2010; 42 (4): 362–7.
27. Kagaya H, Takahashi H, Sugawara K et al. Effective home-based pulmonary rehabilitation in patients with restrictive lung diseases. *Toboku J Exp Med* 2009; 218 (3): 215–9.
28. Ferreira A, Garvey C, Connors GL et al. Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predictors of response. *Chest* 2009; 135 (2): 442–7.
29. Salbi B, Troosters T, Bebaeql M et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with restrictive lung diseases. *Chest* 2010; 137 (2): 273–9.
30. Barone S, Bacon SL, Campbell TS et al. The association between anxiety sensitivity and atopy in adult asthmatics. *J Behav Med* 2008; 31 (4): 331–9.
31. De Voogd JN, Wempe JB, Postema K et al. More Evidence that Depressive Symptoms Predict Mortality in COPD Patients: Is Type D Personality an Alternative Explanation? *Ann Behav Med* 2009; 38: 86–93.
32. Pedersen SS, Herrmann-Lingen C, de Jonge P, Scherer M. Type D personality is a predictor of poor emotional quality of life in primary care heart failure patients independent of depressive symptoms and New York Heart Association functional class. *J Behav Med* 2010; 33 (1): 72–80.
33. Mols F, Denollet J. Type D personality among noncardiovascular patient populations: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry* 2010; 32 (1): 66–72.
34. Sogaro E, Schinina F, Burgisser C et al. Type D personality impairs quality of life, coping and short-term psychological outcome in patients attending an outpatient intensive program of cardiac rehabilitation. *Monaldi Arch Chest Dis* 2010; 74 (4): 181–91.
35. Fuchs AR, Meneghelo RS, Stefanini E et al. Exercise may cause myocardial ischemia at the anaerobic threshold in cardiac rehabilitation programs. *Braz J Med Biol Res* 2009; 42 (3): 272–8.
36. Enfield K, Gammon S, Floyd J et al. Six-minute walk distance in patients with severe end-stage COPD: association with survival after inpatient pulmonary rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2010; 30 (3): 195–202.
37. Parissis JT, Nikolaou M, Farmakis D et al. Self-assessment of health status is associated with inflammatory activation and predicts long-term outcomes in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009; 11 (2): 163–9.

— * —

Артериальная ригидность у больных хронической обструктивной болезнью легких с разным риском развития фатальных осложнений от сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие 10 лет

Н.А.Кароли, Г.Р.Долишняя, А.П.Ребров

Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского Минздрава РФ

Резюме. Целью работы явилось определение артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с разным риском развития фатальных осложнений от сердечно-сосудистых заболеваний в течение 10 лет. В открытое исследование были включены 130 больных ХОБЛ в возрасте старше 40 лет. Критериями исключения являлись наличие клинических признаков других тяжелых хронических заболеваний в стадии обострения. Контрольную группу составили 18 практически здоровых добровольцев в возрасте старше 50 лет, средний возраст $56,89 \pm 7,23$ года. Артериальная жесткость определялась с использованием артериографа Tensioclinic (Tensiomed, Венгрия). В результате проведенного исследования отмечено повышение скорости распространения пульсовой волны, ассоциированное с повышением индексов аугментации у больных ХОБЛ с разной степенью 10-летнего риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Выявленные изменения можно рассматривать как системные проявления ХОБЛ, лежащие, возможно, в основе взаимоотношений ХОБЛ и кардиоваскулярных заболеваний.

Ключевые слова: ХОБЛ, ишемическая болезнь сердца, SCORE, артериальная ригидность.

Arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease with different risk of fatal complications from cardiovascular disease in the next 10 years

N.A.Karoli, G.R.Dolishnyaya, A.P.Rebrov

Department of Hospital Therapy, Faculty of Therapeutics, V.I.Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

Summary. The aim of the study was to determine arterial stiffness in patients with COPD with and without CHD. In an open study included 130 COPD patients over the age of 40 years. Exclusion criteria were the presence of clinical signs of other serious chronic diseases in the acute stage. The control group included 18 practically healthy volunteers over the age of 50 years, mean age $56,89 \pm 7,23$ years. Arterial stiffness was determined by using arteriography Tensioclinic (Tensiomed, Hungary). The study established the presence of increased PWV associated with increase in augmentation index, in patients with COPD with varying degrees of a 10-year risk of death from cardiovascular disease. Identified changes can be regarded as systemic manifestations of COPD, which lie, perhaps at the heart of interrelations between COPD and cardiovascular diseases.

Key words: COPD, CHD, SCORE, arterial stiffness.

Сведения об авторах

Кароли Нина Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава РФ

Долишняя Гульнара Раисовна – аспирант каф. госпитальной терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава РФ

Ребров Андрей Петрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава РФ. E-mail: andreyrebrov@yandex.ru

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в современном обществе и представляет значительную экономическую и социальную проблему. В последние годы широко обсуждаются механизмы тесной ассоциации ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Крупные эпидемиологические исследования продемонстрировали, что ведущей причиной летальности больных ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения является не дыхательная недостаточность, а ССЗ – ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечная недостаточность [1–5].

Сосуды – одни из главных органов-мишеней, которые поражаются при разных заболеваниях. Потеря эластичности сосудов – один из главных факторов прогрессирования ССЗ. Определение артериальной жесткости и центрального давления предложено в качестве тестов для оценки кардиоваскулярного риска [6–8]. Наиболее полно изучены особенности формирования и клиническое значение повышенной артериальной ригидности и эндотелиальной дисфункции у пациентов с ССЗ (при атеросклерозе, гипертонической болезни, ИБС), а также при сахарном диабете. Относительно недавно были выполнены исследования, посвященные изучению механических свойств артерий у больных с респираторными забо-

Таблица 1. Основные клинические параметры у больных ХОБЛ с разным 10-летним риском смерти от ССЗ

	Группа 1 «низкий риск» (n=31)	Группа 2 «умеренный риск» (n=47)	Группа 3 «высокий риск» (n=23)	Больные ХОБЛ с ИБС «высокий риск» (n=29)
Возраст, лет	51,67±3,22	61,09±5,98***	66,61±7,09****	63,41±8,20***
ИМТ, кг/м ²	25,40±6,29	25,39±6,74	23,38±3,40	24,29±5,13
ХОБЛ III–IV стадии (%)	15 (48,4)	31 (66)	16 (69,6)	20 (69)
ОФВ ₁ , % от должного	52,08±16,79	44,43±19,03	44,23±19,12	41,96±23,10
ФЖЕЛ, % от должного	56,58±16,70	49,62±16,94	49,82±21,36	45,60±21,16*
Длительность одышки, годы	7,16±5,56	9,45±8,22	9,78±5,39	8,78±5,78
Длительность курения, годы	33,10±7,39	41,69±11,47***	42,48±9,80**	43,46±11,01***
Интенсивность курения, пачко-лет	35,90±14,14	51,28±22,84**	44,11±14,20*	44,98±24,97
Наличие АГ (%)	16 (51,6)	37 (78,7)*	18 (78,3)	22 (75,9)
Длительность АГ, годы	4,73±5,92	4,89±4,21	5,89±7,10	8,23±10,61
Холестерин, ммоль/л	4,73±0,83	4,93±1,35	5,85±1,10	5,27±0,76

Примечание. Достоверность различий с больными ХОБЛ с низким риском фатальных осложнений (группа 1): * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$. Достоверность различий с больными ХОБЛ с умеренным риском фатальных осложнений (группа 2): # $p < 0,01$. ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

леванями [9–12]. Однако клинико-патогенетические и функциональные аспекты этих нарушений неоднозначны и изучены недостаточно.

Целью работы явилось определение артериальной ригидности у больных ХОБЛ с разным риском развития фатальных осложнений от ССЗ в ближайшие 10 лет.

Материалы и методы

В открытое исследование были включены 130 больных ХОБЛ вне обострения в возрасте старше 40 лет, подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Все пациенты были мужского пола, средний возраст составил 60,23±8,30 года. Диагноз ХОБЛ устанавливался в соответствии с критериями ATS/ERS (2004 г.) [13] после проведения спирометрического исследования. Согласно поставленной цели мы исключили из анализа пациентов с наличием других тяжелых хронических заболеваний в стадии обострения. По степени тяжести ХОБЛ пациенты были распределены следующим образом: с I стадией – 7,9% больных, со II стадией – 27,8%, с III – 38,1% и с IV – 26,2% пациентов. Средняя длительность заболевания составила 9,06±6,54 года. Контрольную группу составили 18 практически здоровых добровольцев в возрасте старше 50 лет, средний возраст – 56,89±7,23 года. Лица группы контроля были сопоставимы с основной группой по полу, индексу массы тела (ИМТ), уровню артериального давления (АД).

Артериальная жесткость определялась с использованием артериографа Tensioclinic (TensioMed, Венгрия). Анализ пульсовой волны выполнялся с помощью оригинальной компьютерной программы «TensioMed». Определялись систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД), пульсовое АД, число сердечных сокращений (ЧСС), брахиальный и аортальный индекс аугментации (ИА), скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) в аорте, центральное давление в аорте (SBPao), площадь систолического и диастолического компонента пульсовой волны.

Разницу между уровнями САД, определенными в аорте и в плечевой артерии (ΔСАД), находили вычислением по формуле [9]: ΔСАД=САД в аорте (SBPao)–САД в плечевой артерии. Вычисляли индекс соответствия (ИС) центрального САД периферическому по формуле: ИС=(SBPao/САД в плечевой артерии)×100.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ STATISTICA 6.0. Для сравнения двух независимых

групп использовались параметрический (Стьюдента) и непараметрический (Манна–Уитни) методы. При сравнении групп по частоте встречаемости признаков использовался метод χ^2 . Анализ связи двух признаков проводился по методу Спирмена. Описание признаков, имеющих нормальное распределение, приведено в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее значение, σ – стандартное отклонение. Для признаков с распределением, отличным от нормального, результаты представлены в виде $Me [Q_1; Q_3]$, где Me – медиана, Q_1 – первый квартиль, Q_3 – третий квартиль. При $p < 0,05$ результаты считались статистически значимыми.

Результаты и обсуждение

Мы распределили всех обследованных больных ХОБЛ без ИБС в зависимости от категории риска развития фатальных осложнений от ССЗ в ближайшие 10 лет (Systemic Coronary Risk Evaluation) на 3 группы:

- группа 1 – категория 1 «высокий риск»;
- группа 2 – категория 2 «умеренный риск»;
- группа 3 – категория 3 «низкий риск».

Категории риска развития фатальных осложнений были предложены Европейскими рекомендациями по профилактике ССЗ [14]. Риск фатальных осложнений по шкале SCORE считается низким, если он меньше 5%, высоким – при значениях в диапазоне от 5 до 10% и очень высоким, если он превышает 10%.

В группу 1 вошел 31 больной ХОБЛ, в группу 2 – 47 пациентов и в группу 3 – 23 больных ХОБЛ (табл. 1).

Отдельную группу составили больные ХОБЛ с установленной ИБС – группа высокого риска (29 пациентов). Как видно из представленных в табл. 1 данных, пациенты были сопоставимы по таким параметрам, как ИМТ, тяжесть ХОБЛ, выраженность бронхообструкции, длительность одышки, длительность артериальной гипертензии (АГ), уровень холестерина. В то же время пациенты с низким риском фатальных осложнений были моложе остальных больных, имели несколько меньшие длительность и интенсивность курения. Эти пациенты были сопоставимы с лицами группы контроля по основным клиническим параметрам.

Обследованные лица группы контроля имели преимущественно низкий риск фатальных осложнений, были сопоставимы по возрасту и основным антропометрическим данным с больными ХОБЛ группы 1.

Как следует из данных табл. 2, по мере нарастания категории риска отмечается повышение брахиаль-

Таблица 2. Показатели жесткости сосудистой стенки у больных ХОБЛ с разным 10-летним риском смерти от ССЗ

	Группа контроля (n=18)	Группа 1 с ИБС «низкий риск» (n=31)	Группа 2 «умеренный риск» (n=47)	Группа 3 «высокий риск» (n=23)	Больные ХОБЛ с ИБС «высокий риск» (n=29)
САД, мм рт. ст.	125,44±8,51	124,55±12,50	125,94±15,58	145,35±21,07****#!	131,79±19,01'
ДАД, мм рт. ст.	78,28±5,98	78,16±9,89	79,49±9,26	88,39±11,63****#!	81,17±12,46'
Пульсовое АД, мм рт. ст.	46,78±9,03	46,39±8,69	47,49±9,78	56,96±11,98**!	50,52±10,16'
ЧСС, уд/мин	64,50±6,21	81,23±15,05***	78,00±13,03***	74,52±12,63****#	77,88±12,75***
ИА брахиальный, %	-19,68±16,59	-33,20±28,44*	-17,48±27,86#	2,32±27,88****#!	-17,96±32,18'
ИА аортальный, %	23,20±7,22	18,86±11,68	25,16±11,81#	33,31±11,88****#!	24,95±13,64'
СРПВ, м/с	9,23±1,60	9,24±2,99	10,04±2,47	11,23±2,80***	12,13±3,60**!
SBPao, мм рт. ст.	119,34±9,99	116,94±12,15	122,78±16,27	145,16±24,26****#!	126,35±20,09''#
Индекс SAI/DAI, усл. ед.	1,19 (1,08; 1,34)	0,92 (0,78; 1,05)***	1,02 (0,81; 1,13)**	1,29 (0,97; 1,30)#!	0,92 (0,66; 1,22)**'
ИС ИА, усл. ед.	3,82 (3,22; 3,65)	3,89 (3,15; 4,49)	3,76 (3,06; 3,78)	3,35 (2,95; 3,21)****#!	3,91 (3,08; 3,87)'
Индекс СРПВ/ИА брахиальный, усл. ед.	-1,01 (-0,75; -0,52)	0,09 (-0,36; -0,09)**	-0,13 (-0,69; 0,25)**	-2,07 (-0,71; 1,78)*	-0,42 (-1,14; 0,57)*
ΔИА, %	42,88 (38,24; 43,69)	52,06 (43,11; 65,19)*	42,64 (31,78; 54,63)#	30,99 (23,77; 34,89)****#!	42,92 (32,89; 55,95)'
ΔСАД, мм рт. ст.	-6,11 (-9,88; -3,13)	-7,61 (-12,46; -4,46)	-3,15 (-8,95; 0,80)#	-0,19 (-3,17; 4,41)****#!	-5,44 (-11,64; -0,71)''
ИС САД, усл. ед.	95,08 (92,40; 97,33)	93,96 (89,67; 95,60)	97,76 (93,14; 100,59)#	99,64 (96,98; 103,27)****#!	95,84 (90,98; 99,42)''

Примечание. Достоверность различий между больными ХОБЛ и лицами группы контроля: * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$. Достоверность различий с больными ХОБЛ с низким риском фатальных осложнений (группа 1): # $p<0,05$, ## $p<0,01$, ### $p<0,001$. Достоверность различий с больными ХОБЛ с умеренным риском фатальных осложнений (группа 2): ! $p<0,05$, !! $p<0,01$, !!! $p<0,001$. Достоверность различий с больными ХОБЛ с высоким риском фатальных осложнений (группа 3): ' $p<0,05$, '' $p<0,01$, ''' $p<0,001$.

ного и аортального ИА, СРПВ, достигающее степени значимости у пациентов с высоким риском фатальных осложнений ССЗ.

ИА отражает сопротивление мелких артерий потоку крови: чем он больше, тем выше сопротивление артериол. Это имеет особое значение, так как самая ранняя фаза атеросклероза – дисфункция эндотелия – сопровождается повышением сосудистого сопротивления. Некоторые авторы связывают сердечно-сосудистый риск с повышением именно ИА [15], однако до настоящего времени не сложилось единого мнения в отношении роли ИА в прогнозировании развития кардиоваскулярной патологии. Считается, что ИА отражает информацию о функциональной активности сосудистого эндотелия. В нашем исследовании повышение брахиального ИА более 10% выявлено у 19,4% больных ХОБЛ с низким риском фатальных осложнений, у 47% пациентов с умеренным риском и у 78,3% пациентов с высоким риском фатальных осложнений ($p<0,001$ с больными группы 1).

Увеличение брахиального ИА >10% выявлено у 9,7% пациентов с низким риском, у 19,2% больных с умеренным риском фатальных осложнений и у 30,4% пациентов с высоким риском ($p<0,05$ с больными группы 1). Необходимо отметить, что у пациентов с ХОБЛ и ИБС повышение брахиального ИА >10% отмечалось в 1,6 раза реже, чем у больных с высоким риском без ИБС (48,3 и 78,3% соответственно). А повышение брахиального ИА >10% в группе пациентов с ИБС отмечалось в 2,2 раза реже, чем у больных с высоким риском без ИБС (13,9 и 30,4% соответственно). Данные различия могут быть связаны с приемом пациентами с ИБС (стенокардия и инфаркт миокарда) вазоактивных препаратов, обладающих влиянием на функцию эндотелия, которую в основном и отражает ИА.

Для получения более полной информации об изменении периферических и центральных отделов сосудистого русла нами предложены дополнительные индексы. Вычисляли ИС ИА аортального ИА брахиальному по формуле: ИС ИА=(ИА брахиальный + 100)/ИА аортальный. Разницу между ИА, определенным в аорте и в плечевой артерии (ΔИА), находили

вычислением по формуле: ΔИА=ИА аортальный - ИА брахиальный. Обращает на себя внимание прогрессирующее снижение ИС ИА у пациентов с низким, умеренным и высоким риском фатальных осложнений. При этом у пациентов с ИБС данный показатель не отличается от показателя пациентов с низким риском и достоверно превышает аналогичный параметр у больных с высоким риском без ИБС ($p<0,05$).

Повышение СРПВ >10 м/с отмечено нами у 35,5% больных ХОБЛ с низким риском фатальных осложнений ($p<0,05$ с группой контроля), у 44,7% пациентов с умеренным риском, у 60,9% больных с высоким риском фатальных осложнений и у 69% пациентов с ИБС. Патологическое увеличение СРПВ >12 м/с не выявлено ни у одного практически здорового человека, в то же время отмечено у 12,9% пациентов 1-й группы, у 21,3% больных 2-й группы, у 21,7% пациентов с высоким риском фатальных осложнений и у 41,4% больных с ХОБЛ и ИБС. При этом отмечено повышение средних значений и частоты встречаемости патологического уровня СРПВ у пациентов с ИБС по сравнению с больными без ИБС и высоким риском фатальных осложнений. Повышение СРПВ при ХОБЛ выявляли и другие авторы [9, 11, 12].

Необходимо отметить повышение индекса коронарной перфузии (SAI/DAI) у пациентов с высоким риском фатальных осложнений ($p<0,01$ с больными группы 1 и $p<0,05$ с пациентами группы 2), в то время как у пациентов с ИБС SAI/DAI достоверно ниже, чем у этой группы больных ($p<0,05$).

В настоящее время известно, что САД на уровне плечевой артерии выше, чем в аорте, в то время как различия ДАД или среднего АД минимальны [16, 17]. Центральное АД отражает взаимодействие левого желудочка и сосудистого русла лучше, чем периферическое АД. Получены данные о тесной взаимосвязи между центральным АД и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [16, 17]. У молодых людей различия между центральным и периферическим САД могут достигать 20 мм рт. ст. и более. У лиц старше 60 лет градиент жесткости между центральными и периферическими артериями уменьшается за счет сниже-

ния эластичности центральных артерий. Отмечено уменьшение различий между центральным и периферическим САД по мере нарастания риска фатальных событий от ССЗ (см. табл. 2) вплоть до практически полного нивелирования различий между ними у пациентов с высоким риском фатальных событий.

Проведен анализ взаимосвязей между риском развития коронарных событий (индекс SCORE) и параметрами жесткости артерий: выявлены взаимосвязи между индексом SCORE и ИА брахиальным ($r=0,39$, $p<0,05$), аортальным ИА ($r=0,38$, $p<0,05$), СРПВ ($r=0,30$, $p<0,05$), SBPao ($r=0,63$, $p<0,01$), ΔИА ($r=-0,39$, $p<0,05$), индексом SAI/DAI ($r=0,22$, $p<0,05$), ΔСАД ($r=0,29$, $p<0,05$), ИС САД ($r=0,27$, $p<0,05$).

Выводы

Таким образом, повышение СРПВ, ассоциированное с повышением ИА, свидетельствует о развитии нарушений свойств артериального русла у больных ХОБЛ с разной степенью 10-летнего риска смерти от ССЗ. Выявленные изменения можно рассматривать как системные проявления ХОБЛ, лежащие, возможно, в основе взаимоотношений ХОБЛ и кардиоваскулярных заболеваний. Артериальная ригидность проявляется уже у пациентов среднего возраста с низким риском смерти от ССЗ и усугубляется по мере нарастания 10-летнего риска смерти. Обращает на себя внимание нивелирование физиологических различий центрального и периферического САД преимущественно у пациентов с высоким 10-летним риском смерти от ССЗ. При этом нарушения артериальной ригидности (прежде всего ИА), различия в центральном и периферическом САД у пациентов с установленным ИБС выражены меньше, чем у больных без ИБС с высоким риском смерти от ССЗ. Разработанные нами индексы могут быть использованы в клинической практике, так как позволяют дополнить информацию о нарушениях артериальной ригидности у пациентов с ХОБЛ.

Литература

1. Кароли НА, Ребров АП. Коморбидность у больных хронической обструктивной болезнью легких: место кардиоваскулярной патологии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2009; 4: 9–17.
2. Almagro P, Calbo E, Ecbagilen AO et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest* 2002; 121: 1441–8.

3. Engstrom G, Lind P, Hedblad B et al. Lung function and cardiovascular risk 2002; 106: 2555–60.
4. Hansell AL, Walk JA, Soriano JB. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple case coding analysis. *Eur Respir J* 2003; 22: 809–14.
5. Pistelli R, Lange P, Miller DL. Determinants of prognosis of COPD in the elderly: mucus hypersecretion, infections, cardiovascular comorbidity. *Eur Respir J* 2003; 21 (Suppl. 40): 10s–14s.
6. Орлова ЯА, Агеев Ф.Т. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции. *Сердце*. 2006; 5 (2): 65–9.
7. Arnett DK, Evans GW, Riley WA. Arterial stiffness: a new cardiovascular risk factor? *Am J Epidemiol* 1994; 140: 669–82.
8. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588–605.
9. Гельцер БИ, Бродская ТА, Невзорова ВА. Оценка артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2008; 1: 45–50.
10. Макарова МА, Авдеев С.Н. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2011; 4: 109–17.
11. McAllister DA, Maclay JD, Mills NL et al. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176 (12): 1208e14.
12. Sabit R, Bolton CE, Edwards PH et al. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175 (12): 1259e65.
13. Celli BR, MacNee W et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932–46.
14. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987–1003.
15. Nürnberg J, Keßlioglu-Scheibera A, Opazo Saezb AM et al. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20: 2407–14.
16. Гельцер БИ, Бродская ТА, Невзорова ВА, Моткина ЕВ. Оценка центрального артериального давления у больных бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2008; 3: 15–9.
17. Моисеев В.С., Котовская Ю.В., Кобалава ЖД. Центральное артериальное давление: необходимый показатель для оценки сердечно-сосудистого риска и оценки эффективности антигипертензивной терапии? *Кардиология*. 2007; 9: 15–23.

— * —

Влияние аторвастатина при монотерапии и в комбинации с эссенциальными фосфолипидами на показатели углеводного обмена, функцию эндотелия и маркеры воспаления у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом типа 2 в сочетании с гиперлипидемией (исследование ОЛИМП, часть II)

М.Г.Бубнова¹, Д.М.Аронов¹, В.А.Евдаков², В.А.Выгодин¹

¹ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ, Москва; ²Городская поликлиника №224 Департамента здравоохранения, Москва

Резюме. Целью исследования являлось изучение влияния аторвастатина и его комбинации с препаратом Эслидин® (состоящим из эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) и метионина, на показатели углеводного обмена, функции эндотелия и маркер воспаления – высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ) у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом (СД) типа 2, страдающих гиперлипидемией.

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 и у 80% по данным ультразвукового исследования отмечались повышенная эхогенность печени и увеличение ее размеров. Пациенты получали стандартную при данной патологии терапию, кроме препаратов, влияющих на уровень холестерина крови. После 2 нед выполнения рекомендаций по соблюдению гиполлипидемической 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 ЭФЛ и метионин. Продолжительность терапии составила 12 нед.

Результаты. Через 12 нед в группе пациентов, получавших комбинацию аторвастатина с Эслидином, отмечалось достоверное снижение уровня глюкозы крови на 15,7% ($p<0,001$). На терапии аторвастатином концентрация глюкозы и инсулина не изменялась. Повышение концентрации конечных метаболитов оксида азота (NO) было отмечено как на терапии аторвастатином (на 33,4%, $p<0,01$), так и на комбинации аторвастатина с Эслидином (на 38,8%, $p<0,001$). По сравнению с монотерапией аторвастатином (на -42,5%, $p<0,05$) достоверно заметное снижение уровня вчСРБ произошло на комбинированной терапии (на -72,7%, $p<0,01$).

Заключение. Терапия аторвастатином в дозе 20 мг/сут и его комбинацией приводила к достоверному повышению конечных метаболитов NO, что указывало на повышение биодоступности NO и улучшение функции эндотелия. Добавление Эслидина к терапии аторвастатином способствовало снижению концентрации глюкозы и более выраженному снижению маркера воспаления – концентрации вчСРБ.

Ключевые слова: аторвастатин, гепатопротектор, Эслидин®, сахарный диабет, гиперлипидемия, жировая болезнь печени, воспаление, функция эндотелия.

The effect of atorvastatin alone and in combination with essential phospholipids on carbohydrate metabolic parameters, endothelial function, and inflammatory markers in patients with cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus concurrent with hyperlipidemia (OLYMP trial, Part II)

M.G.Bubnova¹, D.M.Aronov¹, V.A.Evdakov², V.A.Vygodin¹

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

²City Polyclinic Two Hundred and Twenty-Four, Moscow Healthcare Department, Moscow

Summary. Objective: to study the effect of atorvastatin and its combination with Eslidine® containing essential phospholipids (EPL) and methionine on carbohydrate metabolic parameters, endothelial function, and the inflammatory marker high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) in patients with cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus (DM) who suffer from hyperlipidemia.

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 and 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 EPL and methionine. The therapy duration was 12 weeks.

Results. After 12 weeks, the group of patients receiving a combination of atorvastatin and Eslidine showed a significant reduction in blood glucose levels by 15,7% ($p < 0,001$). During atorvastatin therapy, glucose and insulin concentrations were unchanged. Increases in the concentrations of end nitric oxide (NO) metabolites were seen during therapy with both atorvastatin (by 33,4%, $p < 0,01$) and its combination with Eslidine (by 38,8%, $p < 0,01$). There was a noticeable decrease in hs-CRP levels during combination therapy (by 72,7%; $p < 0,01$) versus monotherapy (by 42,5%; $p < 0,05$).

Conclusion. Therapy with atorvastatin 20 mg/day and its combination with Eslidine resulted in a significant increase in end metabolites of NO, pointing to its higher bioavailability and improved endothelial function. Addition of Eslidine to atorvastatin therapy promoted lower glucose concentrations and a more marked reduction in the inflammatory marker hs-CRP.

Key words: atorvastatin, hepatoprotector, EslidineR, diabetes mellitus, hyperlipidemia, fatty liver disease, inflammation, endothelial function.

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. E-mail: mbubnova@gnicrsm.ru

Аронов Давид Меерович – д-р мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ, рук. лаб. кардиологической реабилитации

Евдаков Валерьян Алексеевич – д-р мед. наук, проф., главный врач Городской поликлиники №224 Департамента здравоохранения, Москва

Выгодин Владимир Анатольевич – канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотр. лаб. биостатистики отд. эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний

К настоящему моменту число людей, страдающих сахарным диабетом (СД), в мире составляет около 285 млн, а к 2025 г. их число может достигнуть 300–439 млн [1, 2]. По данным Государственного регистра, в России на 1 января 2009 г. СД выявлен более чем у 3 млн человек, из них 2,7 млн страдают СД типа 2 [3].

Наличие СД типа 2 увеличивает как риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) в 2–3 раза у мужчин (М.) и в 4–5 раз у женщин (Ж.) [3], так и сердечно-сосудистую смертность – в 3 раза относительно общей популяции [4]. Среди патогенетических механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при СД типа 2 рассматривается влияние гипергликемии (особенно постпрандиальной), инсулинорезистентности (ИР), дисфункции эндотелия (ДЭ), нарушения реологических свойств крови, гиперлипидемии (ГЛП) и дислипидемии (ДЛП), неспецифического воспаления, генетических факторов, артериальной гипертензии, ожирения.

У больных СД типа 2 имеются серьезные нарушения в системе как прямого, так и обратного транспорта холестерина (ХС) крови: у 54–77% встречается гиперхолестеринемия (ГХС), у 37–38,6% – выраженная гипертриглицеридемия (ГТГ) с уровнем триглицеридов (ТГ) крови свыше 2,3 ммоль/л, а у 24–27% – гипоальфахолестеринемия с очень низкой (менее 0,9 ммоль/л) концентрацией ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [5, 6]. Поскольку диабетическая ГЛП и ДЛП способствуют раннему и ускоренному развитию атеросклероза, у больных СД остро стоит проблема интенсивного контроля уровней липидов и липопротеидов (ЛП) крови [7, 8]. То, что липидкорректирующая терапия – это важный шаг в профилактике атеросклероза и его осложнений, в том числе при СД, сегодня общепризнанная разными международными медицинскими сообществами позиция [4, 8, 9]. В связи с этим актуальным представляется дальнейшее изучение разных аспектов гиполлипидемического влияния и плейотропной активности статинов. Идет также поиск препаратов, которые, с одной стороны, могут усилить действие статинов, а с другой стороны, нивелировать или ослабить их некоторые возможные неблагоприятные эффекты, даже если таковые встречаются крайне редко.

Современный пациент с СД – это пациент с поликоморбидностью и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на фоне полипрагмазии. Все это утяжеляет течение основного заболевания и

усиливает риск неблагоприятных взаимодействий между сопутствующими препаратами. Известно, что метаболизм большинства препаратов осуществляется в печени, поэтому этот орган испытывает особую «фармакологическую» нагрузку. Печень – центральный орган в гомеостазе ХС, метаболизме глюкозы и жирных кислот (ЖК) в организме человека, а значит, мишень воздействия различных препаратов, в том числе ХС-снижающих, к которым относятся и статины. Происходящее при СД типа 2 на фоне ИР активное накопление в печени свободных ЖК (СЖК) часто ведет к развитию неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), а нередко и к более тяжелым изменениям в данном органе. Установлено, что при циррозе печени (конечной стадии НАЖБП) преобладают СД типа 2 составляло до 57% [10].

Сегодня имеются доказательства того, что степень поражения печени и происходящие в ней воспалительные процессы оказывают влияние на формирование атеросклероза и развитие ССЗ [11]. А это значит, что при лечении больных СД типа 2 определенный интерес могут вызывать лекарства, модулирующие количество жира в печени, а также направленные на профилактику нарушений печеночной функции.

Установлено, что эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) за счет своего активного компонента – полиненасыщенного фосфотидилхолина (лецитина) – оказывают гепатопротективное и антифиброзогенное (предотвращение развития и прогрессирования фиброза печени) действие. Имеется достаточная доказательная база клинической эффективности ЭФЛ. К настоящему времени опубликованы результаты 186 клинических испытаний с участием 11 206 пациентов, среди которых 18 двойных слепых исследований, 132 исследования, оценивающие клиническую и биохимическую эффективность, 46 исследований с оценкой гистологических и электронно-микроскопических признаков (продолжительность исследований – от нескольких недель до 5 лет) [12]. Действие ЭФЛ в улучшении функционального состояния клеток печени усиливается при их комбинации с метионином – незаменимой аминокислотой. Метионин требуется как для синтеза липотропного вещества – холина, недостаток которого ведет к жировой дистрофии печени, так и для синтеза глутатиона – природного антиоксиданта, повышающего устойчивость гепатоцитов к повреждающему воздействию свободных радикалов.

Основной целью **рандомизированного клинического исследования ОЛИМП** (исследование эффективности и безопасности препарата Эслидин в комплексной терапии больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и СД типа 2, страдающих гиперлипидемией) было изучение сравнительного влияния аторвастатина (Атомаск®, ОАО «Макиз-Фарма», Россия, ООО «ШТАДА Маркетинг») в дозе 20 мг/сут и его комбинации с препаратом Эслидин® (ЭФЛ + метионин, ОАО «Нижфарм», Россия, ООО «ШТАДА Маркетинг») на уровни липидов и ЛП, показатели углеводного обмена, высокочувствительный С-реактивный белк (вЧСРБ), функциональную активность эндотелия сосудистой стенки, печеночные ферменты и качество жизни у больных с ССЗ и СД типа 2, страдающих ГЛП.

Результаты по гипохолестеролиемической эффективности, активности печеночных ферментов и качеству жизни пациентов (I часть исследования ОЛИМП) на двух видах терапии были представлены в первой публикации [13]. Так, через 12 нед лечения аторвастатином в дозе 20 мг/сут приводило к достоверному снижению уровня общего ХС (ОХС) на 42,4%, ХС ЛП низкой плотности (ЛПНП) на 44,9% и ТГ на 45,4%, а комбинацией аторвастатина в дозе 20 мг/сут с Эслидином – на 37,8, 47,9 и 26,4% соответственно. Снижение уровня ХС ЛПНП у пациентов с выраженной ГХС (уровень ХС ЛПНП $\geq 4,2$ ммоль/л) составило на аторвастатине 46,9% и при его комбинации с Эслидином – 54,6% ($p < 0,05$); при повышенном уровне ТГ (1,7 ммоль/л и более) – 36,2% против 47,2% ($p < 0,05$) соответственно, т.е. липидснижающий эффект был более выражен на комбинированной терапии (аторвастатин + Эслидин®). Добавление Эслидина к аторвастатину позволило предотвратить повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), достоверно снизить активность γ -глутамилтранспептидазы (ГГТ), концентрацию общего билирубина и желчных кислот. Активность аспартатаминотрансферазы (АСТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ), а также уровень креатинфосфокиназы на двух видах терапии не изменялись. Больные ССЗ и СД типа 2 лечение переносили хорошо, побочные явления, связанные с приемом препаратов, отсутствовали.

В данной статье будут представлены результаты исследования ОЛИМП, посвященные влиянию Атомаска в дозе 20 мг/сут и его комбинации с Эслидином на показатели углеводного обмена, функции эндотелия и вЧСРБ.

Материалы и методы

В исследование были включены 60 больных (средний возраст $58,1 \pm 4,5$ года), из которых 42,4% составляли мужчины. В исследование включались мужчины и женщины (последние – в менопаузе), подписавшие информированное согласие, страдающие СД типа 2 в стадии компенсации или субкомпенсации в сочетании с ССЗ (ИБС и/или артериальная гипертензия) и уровнем ОХС в сыворотке крови свыше 5,0 ммоль/л на фоне отсутствия приема любых ХС-снижающих препаратов и биологически активных добавок, содержащих ЭФЛ и/или метионин в течение не менее 2 мес до начала исследования.

В исследовании не могли участвовать пациенты:

- перенесшие острый инфаркт миокарда, мозговой инсульт или операции на сосудах сердца не менее чем 6 мес назад;
- с уровнем артериального давления выше 160/100 мм рт. ст.;

- с хронической сердечной недостаточностью выше II ст. по NYHA;
- с уровнем ОХС сыворотки крови более 7,8 ммоль/л и/или ТГ $> 4,5$ ммоль/л;
- с вторичной ДЛП (кроме СД типа 2);
- с заболеваниями печени в активной стадии и повышением активности трансаминаз в 2 раза и более верхних границ нормы (ВГН);
- при повышении уровня креатинфосфокиназы в 5 раз от ВГН;
- с почечной недостаточностью по биохимическим показателям;
- с острыми состояниями за последние 3 мес от начала исследования;
- злоупотребляющие алкоголем;
- гиперчувствительные к применяемому статину и компонентам препарата Эслидин®;
- принимающие на момент исследования циклоспорин, эритромицин, кларитромицин, азитромицин, кетоконазол или итраконазол, а также гипохолестеролиемические препараты в течение 2 мес до начала исследования.

Протокол исследования. Тип исследования ОЛИМП – открытое, сравнительное, рандомизированное, контролируемое, в параллельных группах. После 2 нед соблюдения рекомендованной гипохолестеролиемической диеты пациенты рандомизировались (с применением таблицы случайных чисел) в две группы: *1-я группа* – 30 больных, получающих аторвастатин в дозе 20 мг/сут; *2-я* – 30 больных, получающих комбинацию аторвастатина в дозе 20 мг/сут с препаратом Эслидин® по 2 капсулы 3 раза в день.

Препарат Эслидин® – комбинированный препарат, содержащий в качестве активных компонентов 300 мг ЭФЛ (липоид ППЛ-400, в пересчете на 100% содержание полиненасыщенных фосфолипидов из соевого лецитина – фракция PPL) и 100 мг метионина. Основная фракция ЭФЛ в препарате представлена фосфатидилхолином (73%), являющимся главным компонентом биологических мембран.

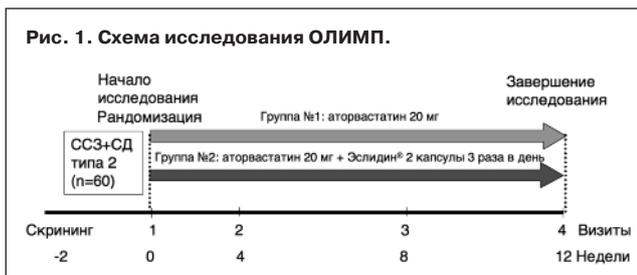
Схема исследования ОЛИМП представлена на рис. 1. В ходе исследования проводилось 4 визита пациента в клинику. Визит «0» (-2 нед) – это визит-скрининг, на нем пациент подписывал информированное согласие об участии в исследовании и получал от врача рекомендации (в том числе в виде распечатки) по соблюдению гипохолестеролиемической 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 (Атомаск®) в дозе 20 мг/сут, или препарат Эслидин® в дозе по 2 капсулы 3 раза в день вместе с аторвастатином (Атомаском) в дозе 20 мг/сут. Визит 2 проводился через 4 нед (± 3 дня) от начала исследования, визит 3 – через 8 нед (± 3 дня), визит 4 (заключительный) – через 12 нед (± 3 дня). Дозы аторвастатина и комбинированного препарата Эслидин® в исследовании не изменялись.

В период исследования рассчитывался комплаенс приема препаратов пациентами. Препараты назначались в комплексе с общепринятой базовой терапией больных ССЗ и СД типа 2. Исследование ОЛИМП продолжалось 12 нед (3 мес).

Методы. В исследовании изучалась история болезни пациента, оценивались данные анамнеза и жалобы, измерялись масса тела (кг), рост (см) с определением индекса массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$), окружность та-

Рис. 1. Схема исследования ОЛИМП.



лии (см), уровни артериального давления (после 10 мин отдыха в положении сидя с вычислением среднего значения после 3 измерений на одной руке), частота сердечных сокращений.

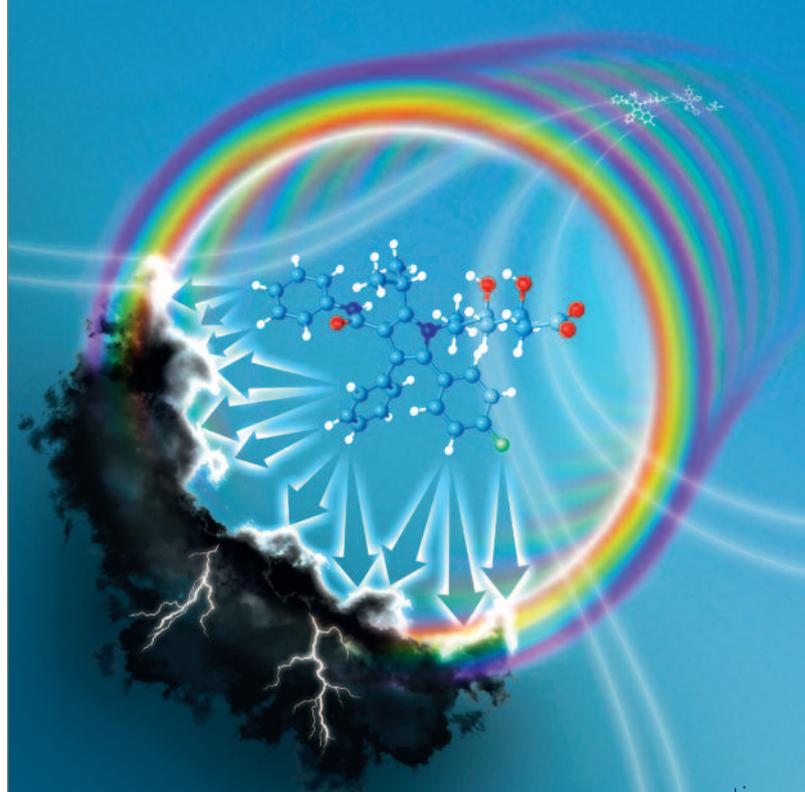
Кровь у пациента брали через 12 ч от последнего приема (натощак) из локтевой вены. В полученной сыворотке крови на биохимическом автоматическом анализаторе «Architect C8000» фирмы Abbot (США) определяли концентрацию глюкозы (ммоль/л) глюкозооксидазным методом, вЧСРБ (мг/л) высокочувствительным методом иммунотурбидиметрии. Инсулин сыворотки крови (мкЕд/мл) определяли радиоиммунологическим методом с помощью стандартных наборов «РИО-ИНС-ПГ 12-5 I» производства «ХОПИБОХ» (Беларусь) на гамма-счетчике «Minigamma 1275» фирмы LKB. Продукты конечного метаболизма оксида азота (NO, мкмоль/л) определяли измерением концентрации в сыворотке крови нитрит-иона, количество которого рассчитывается в мкМ по калибровочной кривой, построенной со стандартным раствором NaNO_2 .

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

Влияние терапии на показатели углеводного обмена. Все пациенты, включенные в исследование ОЛИМП, страдали СД типа 2 (это один из обязательных критериев включения пациента в исследование), длительность которого составляла в среднем $27,5 \pm 14,3$ мес (от 6 до 72 мес). Больные получали гипогликемические препараты, такие как глибенкламид, метформин, глимепиридин, гликлазид и вилдаглиптин. Следует отметить, что метформин принимали все включенные в исследование пациенты в средней дозе 1980 ± 76 мг/сут (от 1700 до 2000 мг/сут). При этом средняя доза метформина в 1-й группе была $1976, 9 \pm 81,5$ мг/сут, во 2-й группе – $1981,8 \pm 72,7$ мг/сут (различия не достоверны).

Средний уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в общей группе пациентов ($n=60$) составил $6,43 \pm 0,66\%$ (табл. 1). Пациенты двух групп не различались по уровню HbA_{1c} (его значение свидетельствовало об относительной компенсации диабета), средней концентрации инсулина и глюкозы в крови.



Атомакс®
Аторвастатин

Радужные перспективы чистых сосудов

- Аторвастатин с доказанной терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату*
- Достоверное снижение уровня общего холестерина на 28,7% и ЛПНП на 35,2%*
- Достижение целевого уровня ХС ЛПНП в рамках вторичной профилактики у большинства больных уже через 4 недели применения*

Рег. номер: ЛС-001346 от 28.09.2011г.

* П.П. Малышев с соавт. Сравнительная гиполлипидемическая эффективность препаратов аторвастатина Атомакс® и Липримар у пациентов с гиперхолестеринемией. Эффективная фармакотерапия, №3, октябрь, 2007 г.

STADA
C I S
www.stada.ru

Таблица 3. Динамика содержания конечных метаболитов NO в сыворотке крови через 12 нед монотерапии аторвастатином (1-я группа) и его комбинации с Эслидином (2-я группа) при разных нарушениях в системе липидного транспорта

Конечные метаболиты NO мкмоль/л (M±SD)	Уровень ХС ЛПНП ≥ 4,2 ммоль/л						p [#]
	1-я группа (n=18)			2-я группа (n=13)			
	Визит 1 (0-я неделя)	Визит 4 (12-я неделя)	Δ, %	Визит 1 (0-я неделя)	Визит 4 (12-я неделя)	Δ, %	
	33,16±11,65	45,91±16,17	38,5**	35,53±14,92	47,05±18,19	32,4**	
	Уровень ТГ ≥ 1,7 ммоль/л						
	1-я группа (n=23)			2-я группа (n=17)			
	Визит 1 (0-я неделя)	Визит 4 (12-я неделя)	Δ, %	Визит 1 (0-я неделя)	Визит 4 (12-я неделя)	Δ, %	
	31,76±11,04	42,14±15,56	32,7*	31,42±6,72	47,12±17,14	49,2*	
	Уровень ХС ЛПВП < 1,0 ммоль/л М. и < 1,2 ммоль/л Ж.						
	1-я группа (n=13)			2-я группа (n=16)			
	Визит 1 (0-я неделя)	Визит 4 (12-я неделя)	Δ, %	Визит 1 (0-я неделя)	Визит 4 (12-я неделя)	Δ, %	
	29,37±8,08	38,21±15,76	30,1 нд	32,35±6,29	48,73±15,84	59,6*	

Примечание: здесь и в табл. 5: *p<0,01; **p<0,001 – сравнение показателей до и после лечения внутри подгрупп; p[#] – сравнение значений на визите 4 между двумя подгруппами.

Таблица 4. Влияние монотерапии аторвастатином (1-я группа) и комбинации аторвастатина с Эслидином (2-я группа) на концентрацию вчСРБ сыворотки крови (мг/л) больных с ССЗ и СД типа 2 с ГЛП

Показатели, M±SD	Визиты		Δ, %, p
	1 (0-я неделя)	4 (12-я неделя)	
1-я группа (аторвастатин)	4,0±2,9 (n=30)	2,3±1,1 (n=29)	-42,5 (p<0,05)
2-я группа (аторвастатин + Эслидин®)	3,3±2,4 (n=30)	0,9±0,7 (n=30)	-72,7 (p<0,01)
Достоверность различий между группами, p	нд	p<0,05	p<0,05

циональной активности эндотелия у больных СД типа 2 и ССЗ в большей степени при сочетанной терапии (аторвастатин + Эслидин®).

Возникал вопрос: зависит ли повышение биодоступности NO от исходной активности печеночных ферментов? Оказалось, что существенное увеличение продукции конечных метаболитов NO под влиянием терапии произошло у пациентов с исходно нормальной активностью печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ): в группе аторвастатина (n=12) на 37,8% (p<0,05) и в группе комбинированной терапии аторвастатин + Эслидин® (n=17) на 51,7% (p<0,01), тогда как у пациентов с хотя бы одним исходно повышенным ферментом достоверных изменений на двух видах терапии не выявлялось (рис. 3).

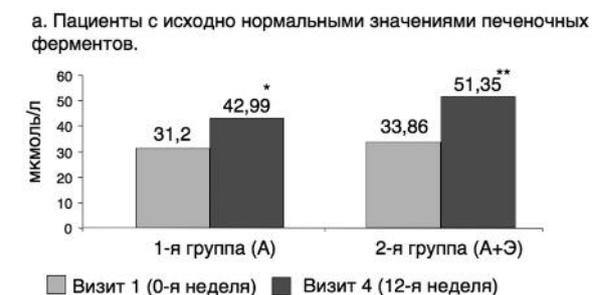
В то же время анализ корреляционных связей показал, что повышение концентрации конечных метаболитов NO в сыворотке крови под влиянием терапии в большей степени зависело от степени снижения активности ГГТП (r=-0,56, p<0,001).

В ранее опубликованных результатах исследования ОЛИМП было показано, что добавление Эслидина к аторвастатину у больных СД типа 2 с ССЗ и ГЛП способствовало благоприятному снижению активности ГГТП, что свидетельствовало о возможном улучшении состояния билиарного полюса гепатоцитов и снижении активности показателей холестатического синдрома [13, 14].

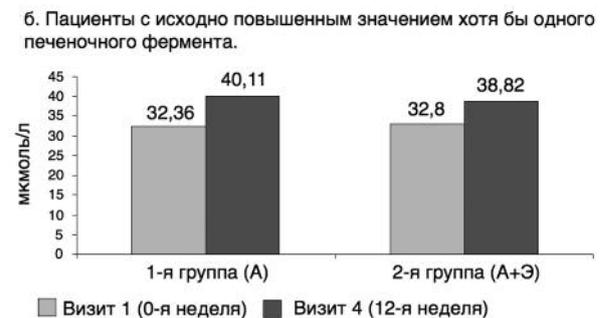
Влияние терапии на уровень С-реактивного белка. В исследовании ОЛИМП изучался эффект воздействия двух видов терапии на вчСРБ – белок острой фазы, который образуется в печени, и повышение его активности отражает интегральный ответ организма в целом на воспаление.

Исходный уровень вчСРБ у больных (n=60) СД типа 2 с ССЗ, страдающих ГЛП (100%) и ожирением (84,8% пациентов, у которых преобладал абдоминальный тип ожирения), составил 3,6±2,6 мг/л.

До лечения средние уровни вчСРБ не различались в двух группах (табл. 4). Под влиянием двух видов тера-

Рис. 3. Динамика содержания конечных метаболитов NO в сыворотке крови через 12 нед терапии аторвастатином (1-я группа) и его комбинации с Эслидином (2-я группа) у больных СД типа 2 с ССЗ в зависимости от исходной активности печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ).

Примечание: *p<0,01; **p<0,001 относительно визита 1 (0-я неделя).



пии они достоверно снижались. При этом достоверно большее уменьшение вчСРБ в крови наблюдалось у пациентов, получавших комбинированную терапию аторвастатин + Эслидин®.

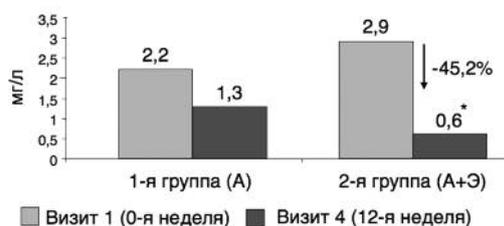
В исследовании был выполнен анализ динамики содержания вчСРБ в крови у больных в зависимости от вида ГЛП (табл. 5). Оказалось, что на комбинированной терапии аторвастатин + Эслидин® удавалось добиться более заметного снижения вчСРБ при всех трех видах нарушений в системе липидного транс-

Таблица 5. Динамика концентрации вчСРБ в сыворотке крови через 12 нед монотерапии аторвастатином (1-я группа) и его комбинации с Эслидином (2-я группа) при разных нарушениях в системе липидного транспорта

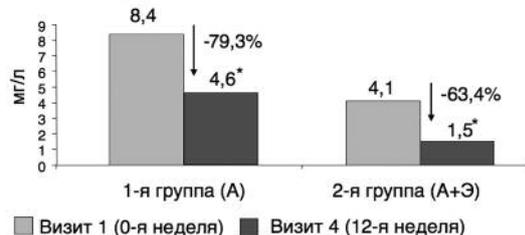
вчСРБ, мг/л (M±SD)	Уровень ХС ЛПНП ≥ 4,2 ммоль/л						p#
	1-я группа (n=18)			2-я группа (n=13)			
	Визит 1 (0-я неделя)	Визит 4 (12-я неделя)	Δ, %	Визит 1 (0-я неделя)	Визит 4 (12-я неделя)	Δ, %	
	3,6±2,5	2,2±2,4	-38,9 нд	2,8±2,7	0,8±0,6	-71*	<0,01
вчСРБ, мг/л (M±SD)	Уровень ТГ ≥ 1,7 ммоль/л						p#
	1-я группа (n=23)			2-я группа (n=17)			
	Визит 1 (0-я неделя)	Визит 4 (12-я неделя)	Δ, %	Визит 1 (0-я неделя)	Визит 4 (12-я неделя)	Δ, %	
	4,4±3,1	2,5±1,3	-43,2*	4,9±3,6	1,2±0,5	-75,5*	<0,05
вчСРБ, мг/л (M±SD)	Уровень ХС ЛПВП < 1,0 ммоль/л М. и < 1,2 ммоль/л Ж.						p#
	1-я группа (n=13)			2-я группа (n=16)			
	Визит 1 (0-я неделя)	Визит 4 (12-я неделя)	Δ, %	Визит 1 (0-я неделя)	Визит 4 (12-я неделя)	Δ, %	
	3,7±2,6	3,4±4,5	-8,2 нд	4,5±3,6	1,3±0,6	-71,1*	<0,01

Рис. 4. Динамика концентрации вчСРБ (мг/л) в сыворотке крови через 12 нед терапии аторвастатином (1-я группа) и его комбинации с Эслидином (2-я группа) у больных СД типа 2 с ССЗ в зависимости от исходной активности печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ).

а. Пациенты с исходно нормальными значениями печеночных ферментов.



б. Пациенты с исходно повышенным значением хотя бы одного из печеночных ферментов.



Примечание: * $p < 0,05$ относительно визита 1 (0-я неделя).

порта (при выраженной ГХС, ГТГ и гипоальфахолестеринемии) по сравнению с монотерапией аторвастатином.

У пациентов с исходно нормальными уровнями печеночных ферментов уровень вчСРБ был ниже ($2,5 \pm 1,7$ мг/л), чем у пациентов с хотя бы одним исходно повышенным ферментом ($6,2 \pm 4,3$ мг/л, $p < 0,05$). Это подтверждали и обнаруженные в исследовании прямые корреляционные связи уровня вчСРБ с активностью печеночных ферментов: АЛТ ($r = 0,58$, $p < 0,01$), АСТ ($r = 0,60$, $p < 0,01$), ГГТП ($r = 0,44$, $p < 0,01$), а также с концентрацией общего билирубина крови ($r = 0,46$, $p < 0,01$).

Динамика вчСРБ в подгруппах больных СД типа 2 с ССЗ на двух видах терапии в зависимости от исходной активности печеночных ферментов представлена на рис. 4.

Через 12 нед комбинированной терапии (аторвастатин 20 мг/сут + Эслидин®) выявлялось достоверное снижение уровня вчСРБ в подгруппе пациентов как с исходно нормальной активностью ферментов печени (-45,2%), так и с повышенной активностью хотя бы одного из ферментов печени (-64,4%). Одна-

ко на монотерапии аторвастатином в той же дозе (20 мг/сут) снижение концентрации вчСРБ наблюдалось только у больных с исходно повышенной активностью хотя бы одного из печеночных ферментов, и это уменьшение было значительным.

Важно отметить, что менее выраженное снижение концентрации вчСРБ на терапии в крови произошло у больных СД типа 2 с ССЗ с исходно повышенной активностью таких ферментов печени, как ГГТП ($r = 0,89$, $p < 0,001$) и АЛТ ($r = 0,62$, $p < 0,001$). Это еще раз подтверждает наличие взаимосвязи нарушения функции печени, наблюдаемой при СД типа 2, с воспалительным процессом и указывает на целесообразность курсового применения гепатопротекторов при данной патологии хотя бы на этапах инициации терапии статинами или повышения их доз для достижения лучшего эффекта и гепатозащитного действия.

Обсуждение

Доказанные положительные клинические эффекты статинов, в частности аторвастатина, связаны как с их хорошей гиполипидемической активностью, так и с многочисленными плеiotропными эффектами (нелипидным механизмом действия) [15]. К этим эффектам относят улучшение функции эндотелия сосуда, снижение активности воспаления в сосудистой стенке, антиокислительный эффект и другие [16, 17]. Установлено, что уменьшение количества ССО в значительной степени зависит от плеiotропной эффективности этих препаратов.

Опубликованные ранее результаты I части исследования ОЛИМП показали клиническую пользу от сочетанного применения аторвастатина и Эслидина, содержащего ЭФЛ и метионин, у больных СД типа 2 с ССЗ и ГЛП в отношении дополнительного гиполипидемического и гипотриглицеридемического эффектов, снижения общей окислительной активности крови, возможности предотвращения повышения печеночных ферментов на статинотерапии и благоприятного снижения концентрации общего билирубина и желчных кислот при улучшении показателей качества жизни [13].

Сочетанное применение Эслидина и аторвастатина через 12 нед привело к достоверному снижению концентрации глюкозы крови, вследствие чего уменьшилось число пациентов с повышенной (более 5,8 ммоль/л) гликемией, в отличие от монотерапии аторвастатином. Умеренный гипогликемический эффект ЭФЛ – это их позитивное действие в связи с известной «токсической ролью» хронической гипергликемии в отношении развития липидных нарушений, инициации генерализованной дисфункции эндотелия сосудов, усиления окислительного стресса с

повышенным образованием химически активных свободных радикалов кислорода (СРК) и активации процессов неферментативного гликозилирования белков и ЛП [3].

В нашем исследовании у больных СД типа 2 и ССЗ за 12 нед не было показано отрицательного влияния 20 мг аторвастатина на концентрацию глюкозы и инсулина крови. Динамики содержания инсулина в крови не было отмечено и на фоне комбинированной терапии.

ИР и сопутствующая ей гиперинсулинемия при СД типа 2 служат основной причиной происходящих в печени патологических изменений (из-за избыточного накопления СЖК) и патогенетической основой формирования НАЖБП. Подтверждением этого положения может быть и обнаруженная в исследовании ОЛИМП прямая корреляционная связь между концентрацией инсулина в крови и активностью АЛТ. Известно, что АЛТ – это маркер изменения не только проницаемости мембран гепатоцитов, но и разрушения самих оргanelл печеночных клеток [14]. Следует также отметить, что снижение гликемии, произошедшее при добавлении Эслидина к аторвастатину, напрямую было связано с уменьшением активности печеночных ферментов (ГТТФ, АЛТ и АСТ).

ИР и гипергликемия увеличивают продукцию СРК, в первую очередь супероксидного аниона (O_2^-) в клетках эндотелия и гладкомышечных клетках сосудов, что влечет за собой нарушение синтеза NO или уменьшение его биодоступности с последующим развитием ДЭ [18, 19]. Кроме того, гипергликемия может ингибировать продукцию NO за счет блокирования активности эндотелиальной NO-синтазы [20]. Клетки эндотелия сосудов очень чувствительны к действию инсулина и первыми подвергаются воздействию гипергликемии, конечных продуктов гликозилирования, окисленных ЛП и других повреждающих факторов. При СД типа 2 эндотелий поражается очень рано, и снижение скорости синтеза NO – одна из причин макро- и микрососудистых поражений (диабетической ангиопатии, васкулопатии) при данной патологии [21, 22]. Поэтому эндотелий сосудов при СД является оправданной мишенью терапевтического воздействия.

В нашем исследовании через 12 нед монотерапии аторвастатином 20 мг/сут и его комбинации с Эслидином отмечалось достоверное повышение содержания конечных метаболитов NO в сыворотке крови в равной степени, что указывало на улучшение биодоступности NO на фоне лечения. В условиях выраженных отклонений в системе транспорта липидов – при высоких ТГ и низких уровнях ХС ЛПВП – добавление Эслидина к аторвастатину давало более заметный эффект в отношении улучшения функции эндотелия, о чем свидетельствовало более выраженное повышение конечных метаболитов NO (относительно монотерапии аторвастатином). Повышение биодоступности NO на фоне терапии очень важно для больных СД не только в отношении протекции артерий от процессов атеротромбогенеза, но и в усилении антиоксидантной защиты, в том числе гепатоцитов от повреждающего действия.

Наличие ИР и компенсаторной гиперинсулинемии содействует хроническому воспалению, поскольку инсулин обладает потенциально противовоспалительными эффектами, включая снижение концентрации активных СРК. В исследовании ОЛИМП у больных СД типа 2 с ССЗ и ГЛП оценивалась концентрация вчСРБ. Синтез СРБ происходит в печени под

КАПСУЛЫ №30

Эслидин®

Комбинированный гепатопротектор
с гиполипидемическим действием

Эссенциальные
фосфолипиды

300 МГ



Метионин

100 МГ

УСИЛЯЮТ ДЕЙСТВИЕ ДРУГ ДРУГА

- ВОССТАНАВЛИВАЕТ ФУНКЦИЮ ПЕЧЕНИ
- СНИЖАЕТ КОНЦЕНТРАЦИЮ ХОЛЕСТЕРИНА КРОВИ
- УМЕНЬШАЕТ ОТЛОЖЕНИЕ НЕЙТРАЛЬНОГО ЖИРА



STADA
CIS
www.stada.ru

влиянием интерлейкинов-6 и 8, которые выделяют макрофаги. При ожирении первичная секреция интерлейкина-6 также осуществляется жировой тканью. Фактом, подтверждающим наличие патогенетических взаимодействий ИР и гиперинсулинемии с маркерами воспаления при СД типа 2, явилась установленная в нашем исследовании прямая корреляционная связь между концентрацией инсулина и уровнем вЧСРБ крови ($r=0,26, p<0,05$).

Из литературы известно, что больные СД или с нарушенной толерантностью к глюкозе имеют повышенную концентрацию СРБ [23]. В нашем исследовании концентрация вЧСРБ в общей группе больных СД типа 2 с ССЗ и ГЛП была $3,6\pm 2,6$ мг/л. Уровни вЧСРБ от 3 до 10 мг/л – это признак вялотекущего воспалительного процесса, и они в наибольшей степени связаны с высоким риском ССО. Наши ранние исследования также указывают на факт достоверного повышения уровня вЧСРБ у больных СД типа 2 с ИБС до 4,4 мг/л по сравнению с пациентами с ИБС без СД (2,2 мг/л), лицами без ИБС и с ГЛП (1,8 мг/л) и здоровыми людьми (0,8 мг/л).

СРБ оказывает прямой провоспалительный и проатерогенный эффект, а также действует как медиатор ДЭ и маркер сердечно-сосудистого риска [24]. Показано, что высокий уровень СРБ связан с повышенным риском ССО у мужчин с СД, независимо от других факторов (исследование Health Professionals Follow-up Study) [23].

Уменьшение концентрации вЧСРБ, которое произошло в исследовании ОЛИМП под влиянием 20 мг аторвастатина (на -42,5%) и его комбинации с Эслидином (-72,7%), следует рассматривать как положительное действие. Кроме того, добавление Эслидина к аторвастатину усиливало противовоспалительное действие статина. Во многом это можно объяснить дополнительной позитивной активностью Эслидина, содержащего ЭФЛ, а именно его гиполипидемическим, антиоксидантным и NO-продуцирующим действием.

Это подтверждают установленные в исследовании ОЛИМП корреляционные связи (прямые и обратные) концентрации вЧСРБ с содержанием ТГ в крови ($r=0,62, p<0,001$), общей окислительной активностью крови ($r=0,58, p<0,01$) и уровнем ХС ЛПВП ($r=-0,57, p<0,01$). Воспалительные процессы, происходящие при СД, инициируют окислительный стресс, увеличивают продукцию ТГ и СЖК печенью, а также вовлекаются в процессы поражения гепатоцитов.

В первой публикации результатов исследования ОЛИМП показано, что увеличение окислительного потенциала крови напрямую связано с повышением активности маркеров синдрома цитолиза (АЛТ и АСТ) [13]. Нами была обнаружена прямая корреляционная взаимосвязь уровня вЧСРБ в крови с активностью печеночных ферментов и концентрацией общего билирубина. Это подтверждает существующее мнение о важной роли воспаления в генезе поражения печени, поскольку показано, что повышение СРБ ассоциируется с прогрессированием гистологических изменений печени при НАЖБП [10, 26].

Опасность воспалительного процесса, происходящего в гепатоцитах, обусловлена и профибротическим действием цитокинов. Известно, что ЭФЛ проявляют гепатозащитное действие при стеатозе и стеатогепатите через восстановление целостности мембран пораженных клеток печени, нормализацию их дезинтоксикационного и экскреторного потенциала, предотвращение развития и прогрессирова-

ния фиброза печени, снижение воспалительной активности [12, 27].

Установлено, что антифиброзное и противовоспалительное действие ЭФЛ прослеживается при их продолжительном приеме – не менее 3 мес (продолжительность исследования ОЛИМП составила 3 мес.) [27, 28].

Заключение

В исследовании ОЛИМП у больных СД типа 2 с ССЗ и ГЛП показаны хорошая гиполипидемическая эффективность и благоприятная плейотропная активность Атоматкса 20 мг/сут (влияние на функцию эндотелия и маркер воспаления – вЧСРБ), которые существенно усиливаются на фоне приема Эслидина, состоящего из ЭФЛ и метионина. Определено, что современный препарат Эслидин® обладает многофункциональной активностью: оказывает умеренное гипохолестеринемическое и гипотриглицеридемическое действие, снижает уровень глюкозы в крови, вызывает антиоксидантное, противовоспалительное и эндотелийпротективное влияние на фоне заметной протекторной функции клеток печени и улучшения качества жизни пациентов.

Лечебный потенциал комбинированной терапии Атоматкса с Эслидином может оказаться полезным при ее применении в составе комплексной терапии больных с ССЗ и СД типа 2, страдающих ГЛП, в широкой клинической практике.

Литература

1. King H, Aubert RE, Herman W. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414–31.
2. <http://www.diabetesatlas.org/content/diabetes-and-impaired-glucose-tolerance>. Assesed December 15, 2009.
3. Ярэк-Мартьянова ИР, Шестакова МВ. Сердечно-сосудистые заболевания у больных сахарным диабетом. *Кардиосомастика (Кардиосомастика)*. 2010; 1: 46–50.
4. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34 (Suppl. 1): 11–63.
5. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANE). <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm>. Accessed April 13, 2005.
6. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105: 310–5.
7. Taskinen M. Strategies for the management of diabetic dyslipidaemia. *Drugs* 1999; 58 (Suppl. 1): 47–51.
8. Perk J, Backer GD, Gohlke H et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *European Heart J* doi: 10.1093/eurheartj/ehs092
9. 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: 1769–818.
10. Trombetta M, Spiazzi G, Zoppini G, Muggeo M. Review article: type 2 diabetes and chronic liver disease in the Verona diabetes study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 (Suppl. 2): 24–7.
11. Biddinger SB, Hernandez-Onji A, Rask-Madsen C et al. Hepatic insulin resistance to produce dyslipidemia and susceptibility to atherosclerosis. *Cell Metab* 2008; 7: 125–34.
12. Журавлева МВ. Применение Эслидина у больных сахарным диабетом типа 2. *Кардиосомастика (Кардиосомастика)*. 2011; 2: 75–81.
13. Бубнова МГ, Аронов ДМ, Евдаков ВА. Гиполипидемическая и гепатопротекторная эффективность фиксированной комбинации эссенциальных фосфолипидов с метионином на фоне

- терапии аторвастатином у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа, страдающих гиперлипидемией (исследование ОЛИМП, часть I). *КардиоСоматика (Кардиосоматика)*. 2012; 3: 82–93.
14. Лазебник ЛБ, Звенигородская ЛА, Самсонова НГ и др. Гиполипидемическая терапия у больных с неалкогольной жировой болезнью печени. *КардиоСоматика (Кардиосоматика)*. 2010; 1: 38–45.
15. Аронов ДМ. Каскад терапевтических эффектов статинов. *Кардиология*. 2004; 10: 85–94.
16. Аронов ДМ. Плейотропные эффекты статинов. *РМЖ*. 2001; 13–14: 2–7.
17. Tandon V, Bano G, Khaburia V et al. Pleiotropic effects of statins. *Indian J Pharmacol* 2005; 37: 77–85.
18. Blumenthal JA, Mattebeus K, Fredrikson M et al. Effect of training on cardiovascular function and plasma lipid, lipoprotein and apolipoprotein concentrations in premenopausal and postmenopausal women. *Atherosclerosis and Thrombosis* 1991; 11: 912–7.
19. Avogaro A, Calo L, Piaruli F et al. Del Prato S Effect of acute ketosis on the endothelial function of type 1 diabetic patients: the role of nitric oxide. *Diabetes* 1999; 48: 391–7.
20. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and Atherosclerosis. *Epidemiology, Pathophysiology and Management*. JAMA 2002; 287 (19): 2570–81.
21. Lind P, Hedbland B, Stavenow L et al. Influence of plasma fibrinogen levels on the incidence of myocardial infarction and death is modified by other inflammation-sensitive proteins: a long-term cohort study. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 452–8.
22. Вихулова ОК, Ярек-Мартынова ИР, Трубицина НП, Шестакова МВ. Показатели вазомоторной функции эндотелия и эластичности артериальной стенки при терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента рамиприлом у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология*. 2008; 11: 47–52.
23. Ford ES. Body mass index, diabetes, and C-reactive protein among U.S. adults. *Diabetes Care* 1999; 22: 1971–9.
24. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–26.
25. Schulze MB, Rimm EB, Li T et al. C-reactive protein and incident cardiovascular events among men with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 889–94.
26. Festi D, Colecchia A, Sacco T et al. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance. *Obesity reviews* 2004; 5: 27–42.
27. Шульпекова Ю.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, диагностика, лечение. *Фарматека*, 2007; 6: 48–53.
28. Подымова СД. Болезни печени. Руководство для врачей. 4-е изд. М.: Медицина, 2005.

* —————

Эпикардальное ожирение как возможный маркер метаболического синдрома

Г.А.Чумакова^{1,3}, Н.Г.Веселовская^{1,3}, О.В.Гриценко³, Е.В.Вахромеева², Е.А.Субботин³
¹ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово; ²КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул; ³КГБОУ СПО Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул

Резюме. Известно, что эпикардальный жир (ЭЖ) является гормонально-активным и оказывает непосредственное влияние на состояние миокарда и коронарного русла. *Цель данного исследования* – сравнительный анализ взаимосвязи толщины эпикардального жира (ТЭЖ) и окружности талии с основными и дополнительными метаболическими факторами риска и степенью атеросклеротического поражения коронарного русла у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы. Обследованы 138 мужчин 55,86±6,43 года со стенокардией напряжения II–III функционального класса. Проводилась оценка аполипопротеинов (Апо-А1, Апо-В), уровней лептина, резистина плазмы. С помощью эхокардиографии оценивалась ТЭЖ. Всем пациентам проводилась коронароангиография.

Результаты. Выявлены взаимосвязь ТЭЖ с основными метаболическими факторами риска, а также ее корреляция с уровнями Апо-А1, Апо-В, лептина, резистина плазмы. Показано, что ТЭЖ взаимосвязана со степенью поражения коронарного русла у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: метаболический синдром, висцеральное ожирение, эпикардальный жир, окружность талии, сердечно-сосудистый риск.

Epicardial obesity as a possible marker of metabolic syndrome

G.A.Chumakova^{1,3}, N.G.Veselovskaya^{1,2}, O.V.Gritsenko³, E.V.Vahromeeva², E.A.Subbotin³
¹Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo;
²Altai Territorial Cardiology Dispensary, Barnaul;
³Altai State Medical University, Barnaul

Summary. It is known that epicardial fat (EF) is gormonalno active, making direct impact on a myocardium and a coronary arteries. *Aim.* To carry out the comparative analysis of interrelation of a thickness epicardial fat (tEF) and waist circumference with the basic and additional metabolic risk factors (RF) and degree of atherosclerotic defeat of coronary arteries at patients with an coronary artery disease (CAD). *Materials and methods.* The study included 138 men, 55,86±6,43 years, with angina II–III functional class. The estimation apolipoproteins (ApoA1, ApoB), level leptin, resistin was spent. By means of echocardiography it was estimated tEF. To all patients it was spent diagnostic coronary angiography. *Results.* The interrelation tEF with the cores metabolic RF, and also correlation tEF with Apo-A1, Apo-B, leptin, resistin plasmas is revealed. Besides, the increase tEF has been connected with more crushing defeat of a coronary arteries at patients with CAD.

Key words: metabolic syndrome, visceral obesity, epicardial fat, waist circumference, cardiovascular risk.

Сведения об авторах

Чумакова Галина Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной и поликлинической терапии КГБОУ СПО Алтайский государственный медицинский университет, вед. науч. сотр. отд. мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ СО РАМН. E-mail: g.a.chumakova@mail.ru

Веселовская Надежда Григорьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ СО РАМН, кардиолог КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер. E-mail: nadezhda100@rambler.ru

Гриценко Олеся Владимировна – аспирант каф. госпитальной и поликлинической терапии КГБОУ СПО Алтайский государственный медицинский университет, науч. сотр. отд. мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ СО РАМН. E-mail: gritzenko.olesia@mail.ru

Вахромеева Екатерина Валерьевна – врач КБОУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер. E-mail: asstejnki@rambler.ru

Субботин Евгений Александрович – ассистент каф. мед. информатики и математики КГБОУ СПО Алтайский государственный медицинский университет. E-mail: medinfo@agmu.ru

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности населения во многих странах мира, в том числе и в России. Актуальной проблемой современной кардиологии являются поиск и изучение ранних маркеров сердечно-сосудистого риска (ССР) для своевременного выявления и профилактики осложнений [1].

Одним из важнейших факторов ССР является абдоминальное ожирение (АО) – основной маркер инсулинорезистентности, приводящий к формированию метаболического синдрома (МС). При АО увеличива-

ется количество висцерального жира брыжейки, межпечельного пространства большого и малого сальников. В отличие от бурой жировой ткани подкожно-жировой клетчатки (ПЖК) висцеральный жир представляет собой белую жировую ткань, которая является гормонально-активной, продуцирующей большое количество биологически активных веществ – адипокинов, хемокинов, цитокинов, гормонально-активных протеинов, активно участвующих в развитии метаболических нарушений, процессах воспаления, тромбообразования и атерогенеза [2, 3].

Таблица 1. Анализ основных метаболических ФР и адипокинов в группах с АО и без него

ФР	Группы			p
	ОТ<94 см (n=51)	ОТ 94–101 см (n=37)	ОТ≥102 см (n=50)	
ОТ, см (M±SD)	88,5±7,3	97,06±8,6	110,22±9,5	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
ХС ЛПВП, ммоль/л (Мед, НКв; ВКв)	1,02 (0,8; 1,23)	0,98 (0,88; 1,28)	0,88 (0,73; 1,09)	$p_1 = 0,627$ $p_2 = 0,029$
САД, мм рт. ст. (M±SD)	152,91±22,82	149,78±18,23	156,76±21,08	$p = 0,356$ $p_2 = 0,069$
ДАД, мм рт. ст. (M±SD)	93,25±9,7	92,65±8,67	94,07±7,67	$p_1 = 0,576$ $p_2 = 0,154$
ТГ, мм/л (Мед, НКв; ВКв)	1,5 (1,3; 2,0)	1,3 (1,0; 2,0)	2,05 (1,5; 2,5)	$p_1 = 0,138$ $p_2 = 0,019$
Глюкоза, ммоль/л (Мед, НКв; ВКв)	5,2 (4,7; 5,6)	4,8 (4,5; 5,6)	5,5 (5,0; 6,8)	$p_1 = 0,669$ $p_2 = 0,006$
Лептин, нг/мл (Мед, НКв; ВКв)	6,3 (2,3; 8,2)	7,25 (6,4; 12,5)	12,8 (6,4; 18,8)	$p_1 = 0,045$ $p_2 < 0,001$
Резистин, нг/мл (Мед, НКв; ВКв)	15,6 (11,4; 21,6)	16,3 (12; 22,8)	16,85 (11,4; 21,6)	$p_1 = 0,345$ $p_2 = 0,129$

Примечание: p_1 – достоверность различий между группой ОТ<94 и группой ОТ 94–101 см, p_2 – достоверность различий между группой ОТ<94 и группой ОТ≥102 см. **Здесь и далее в табл. 2, 3 достоверные различия между группами выделены жирным шрифтом.**

В настоящее время в клинической практике для оценки АО используется величина окружности талии (ОТ). Но данная методика отражает не только количество висцерального жира, но и толщину ПЖК поясничной области, передней брюшной стенки, жира забрюшинного пространства. Методика определения ОТ не стандартизирована, показатель ОТ зависит от положения пациента при измерении, приема пищи, акта дыхания, конституциональных особенностей, что может приводить к гипердиагностике висцерального ожирения и МС в клинической практике.

При прогрессировании ожирения отложение гормонально активной белой жировой ткани происходит в таких эктопических локальных жировых депо, как эпикардиальное, периваскулярное, паранефральное [4]. Доказано, что жир эпикардиальной области, как и висцеральная жировая ткань другой локализации, формируется из мезодермы и обладает гормональной активностью [5, 6]. Кроме того, из-за анатомической близости к сердцу и отсутствия фасциальных границ эпикардиальный жир (ЭЖ) оказывает местное воздействие на коронарное русло через паракринные механизмы, участвуя в атерогенезе. Поэтому при формировании группы высокого ССР у пациентов с ожирением оценка толщины ЭЖ (ТЭЖ), возможно, имеет большую прогностическую значимость, чем определение ОТ. Оценить степень выраженности эпикардиального ожирения можно с помощью прямой визуализирующей методики – эхокардиографии (ЭхоКГ), позволяющей по ТЭЖ судить о степени выраженности висцерального ожирения в организме в целом [7].

Цель исследования – сравнительный анализ взаимосвязи ТЭЖ и ОТ с основными и дополнительными метаболическими факторами риска (ФР) и степенью атеросклеротического поражения коронарного русла у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы

В исследование были включены 138 мужчин, средний возраст 55,86±6,43 года. Все пациенты наблюдались с диагнозом ИБС (стенокардия напряжения II–III функционального класса) и были направлены в стационар для проведения коронароангиографии (КАГ) с целью определения дальнейшей тактики ведения больных. Из исследования были исключены пациенты с индексом массы тела менее 25 кг/м², с сахарным диабетом типа 2, перенесшие острый ин-

фаркт миокарда менее 3 мес назад, а также имеющие тяжелую патологию бронхолегочной системы. Пациенты были сопоставимы по принимаемой лекарственной терапии и статусу курения.

Всем пациентам проводилось лабораторное исследование с использованием стандартных наборов реактивов фирмы Human (Германия). В сыворотке крови натощак определяли общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ) – энзиматическим методом. Определяли также ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) в супернатантной плазме. Проводили расчет ХС липопротеидов низкой плотности по формуле Фривальда. Содержание глюкозы в капиллярной крови определялось глюкозооксидазным методом. Уровни лептина и резистина сыворотки крови определяли методом иммуноферментного анализа. Определение Апо-А1 и Апо-В проводилось методом иммунопреципитации на анализаторе Konelab. Оценка степени артериальной гипертензии проводилась по результатам суточного мониторирования артериального давления (АД) и определения среднесуточных цифр систолического (САД) и диастолического АД (ДАД).

Проводились антропометрические измерения с оценкой общего ожирения по индексу массы тела и АО по величине ОТ. Эпикардиальное ожирение оценивалось с помощью ЭхоКГ в В-режиме на аппарате Vivid 5 с механическим секторным датчиком 3,5 МГц. Проводилась оценка ТЭЖ за свободной стенкой правого желудочка в области атриовентрикулярной борозды в миллиметрах в парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка [8]. Всем пациентам проводилась КАГ на аппарате Integris 3000 фирмы Philips (США).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы STATISTICA 6.1. Для каждой из непрерывных величин, имеющих нормальное распределение, приведены среднее (M) и стандартное отклонение (SD), для величин с ненормальным распределением приведены медиана (Мед), нижний и верхний квартили (НКв; ВКв). Гипотеза о нормальном распределении проверялась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Достоверность различий между двумя независимыми группами проверялась с помощью U-критерия Манна–Уитни. Для проверки гипотезы о равенстве средних значений исследуемых показателей в нескольких группах применялся тест Крускала–Уоллиса. Для статистического описания связи между

Рис. 1. Взаимосвязь ТЭЖ с аполипротеинами и адипокинами.

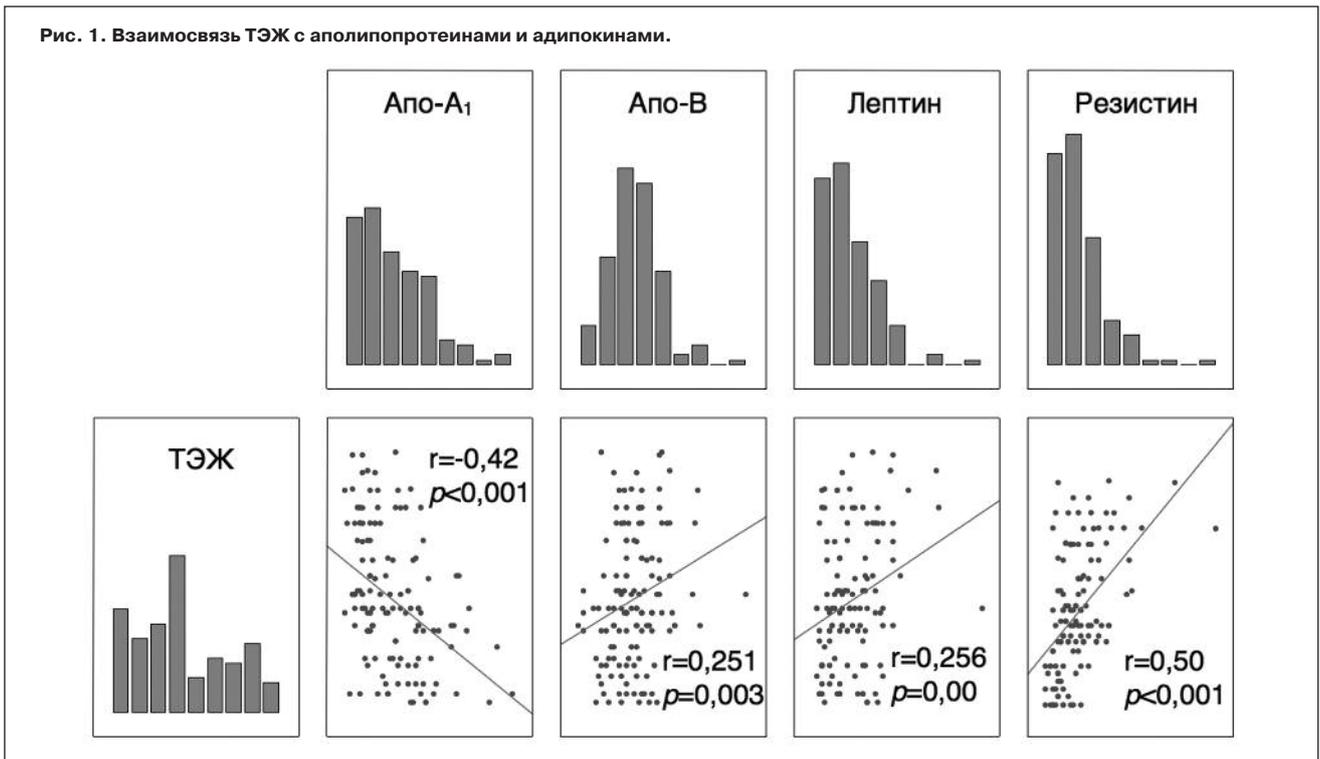


Таблица 2. Корреляционный анализ ТЭЖ и ОТ в зависимости от величины ОТ

	ОТ		
	ОТ<94 см (n=52)	ОТ 94–101 см (n=37)	ОТ≥102 см (n=21)
ТЭЖ	r=-0,112	r=0,166	r=0,591
	p=0,426	p=0,325	p=0,004

разными параметрами вычислялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Уровнем статистической значимости было принято $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение

Для оценки метаболических и гормональных нарушений у обследованных были выделены 2 группы пациентов с АО – группа с ОТ 94–101 см и группа с ОТ≥102 см, а также группа без АО (ОТ<94 см). Анализ основных метаболических ФР и адипокинов представлен в табл. 1.

Было выявлено, что у пациентов с ОТ 94–101 см не было значимых отличий основных метаболических ФР и адипокинов от группы без АО. Только у пациентов с выраженным ожирением и ОТ≥102 см наблюдались более высокие показатели ТГ, глюкозы и лептина и более низкие показатели ХС ЛПВП при сравнении с группой без АО. Причем в группе с ОТ≥102 см были выявлены 8 пациентов (16%) с нарушением толерантности к глюкозе. Средние значения САД и ДАД в группах не различались. Кроме того, наблюдалась тенденция к увеличению средних показателей резистина, но различия между группами были незначимыми.

Известно, что количество ЭЖ коррелирует с объемом висцерального жира абдоминальной области [9]. При проведении корреляционного анализа ОТ и ТЭЖ на всей группе исследования (n=138) такой корреляционной зависимости получено не было. Тогда пациенты были разделены на группы в зависимости от величины ОТ, и в этих подгруппах дополнительно был проведен корреляционный анализ ТЭЖ и ОТ, полученные результаты представлены в табл. 2.

Было выявлено, что положительная взаимосвязь ТЭЖ и ОТ начинает прослеживаться при показателях

ОТ>102 см, что, вероятно, связано с тем, что у пациентов с выраженным ожирением происходит увеличение количества висцерального жира параллельно в абдоминальной области и в эктопическом эпикардиальном жировом депо. При меньшей ОТ у многих пациентов значителен вклад в этот показатель подкожного жира.

Результаты анализа метаболических нарушений и адипокинов в группах с разной ТЭЖ представлен в табл. 3.

Из табл. 3 видно, что у пациентов с увеличением ТЭЖ определяются более выраженные метаболические нарушения. Причем было обнаружено, что в группе пациентов с ТЭЖ>11 мм самые высокие средние показатели ТГ и самые низкие показатели ХС ЛПВП. Высокие средние показатели глюкозы крови в группе с выраженным эпикардиальным ожирением объясняются наличием в этой подгруппе 5 пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и гипергликемией натощак. Достоверных различий показателей САД и ДАД в группах не выявлено, возможно, это связано с приемом большинством пациентов гипотензивной терапии.

Была проведена оценка дополнительных маркеров ССР – Апо-А1 и Апо-В и основных адипокинов висцерального жира, а также анализ их взаимосвязи с ТЭЖ. Выявлено, что ТЭЖ отрицательно коррелировала с Апо-А1 и положительно – с атерогенным Апо-В, лептином и резистином плазмы (рис. 1).

При проведении корреляционного анализа ОТ с дополнительными маркерами ССР было выявлено, что ОТ положительно коррелировал только с лептином плазмы. Значимой взаимосвязи ОТ с основными Апо и резистином не выявлено (рис. 2).

Рис. 2. Взаимосвязь ОТ с аполипопротеинами и адипокинами.

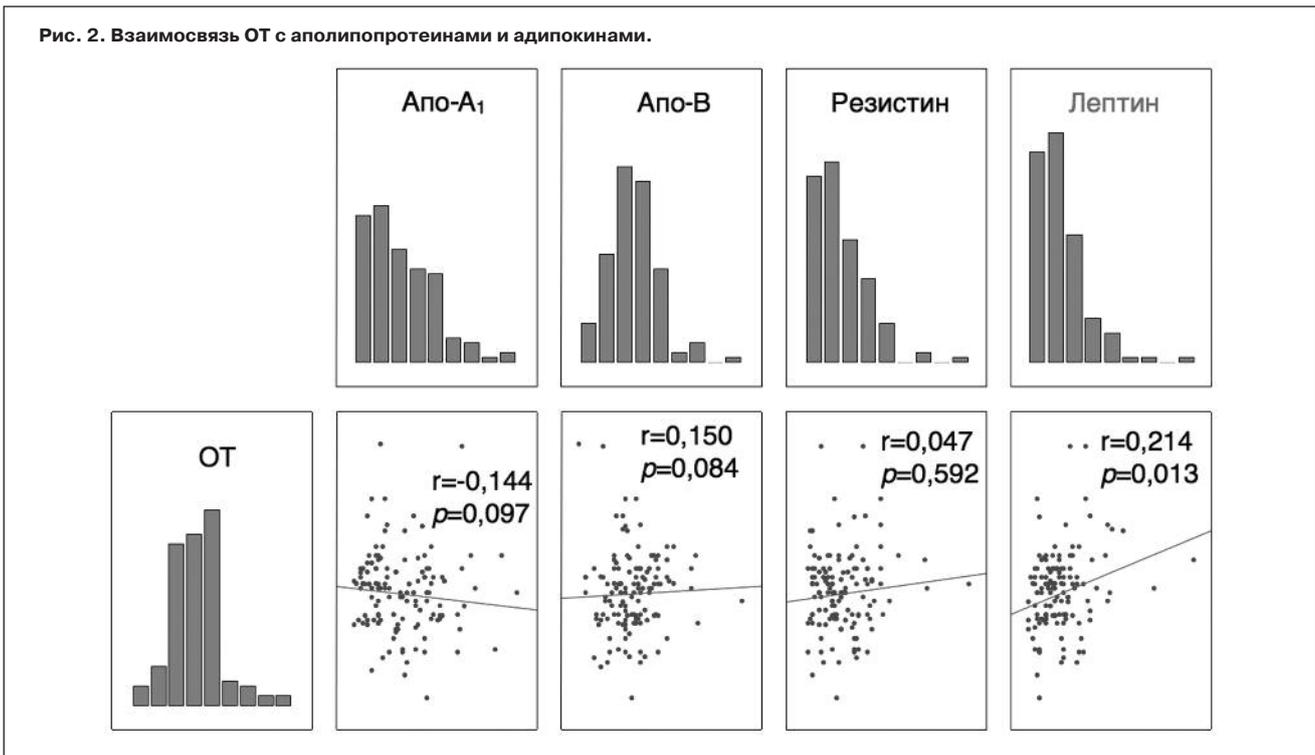


Таблица 3. Анализ основных метаболических ФР в группах в зависимости от ТЭЖ

ФР	ТЭЖ				p
	Более 3 мм (n=37)	4–6 мм (n=51)	7–10 мм (n=29)	Более 11 мм (n=21)	
ТЭЖ, мм (Мед, НКв; ВКв)	1,0 (1,0; 2,0)	5,0 (4,0; 6,0)	9,0 (7,5; 10)	12,0 (11; 13)	p<0,001
ХС ЛПВП, мм/л (Мед, НКв; ВКв)	1,01 (0,96; 1,12)	1,2 (1,01; 1,3)	1,06 (0,95; 1,21)	0,98 (0,95; 1,11)	p=0,035
САД, мм рт. ст. (Мед, НКв; ВКв)	140 (130; 150)	137,5 (130; 140)	145 (130; 160)	140 (130; 150)	p=0,056
ДАД, мм рт. ст. (Мед, НКв; ВКв)	80 (70; 95)	80	80 (70; 90)	80 (80; 90)	p=0,054
ТГ, мм/л (Мед, НКв; ВКв)	1,37 (1,11; 1,65)	1,4 (1,2; 1,7)	2,05 (1,45; 2,5)	2,15 (1,9; 2,5)	p<0,001
Глюкоза, мм/л (M±SD)	5,2±0,58	4,9±0,56	5,3±0,65	5,8±0,96	p=0,036

В клинической практике важно наблюдение пациентов с МС, так как, с одной стороны, это патологическое состояние является обратимым, с другой стороны, предшествует развитию ИБС.

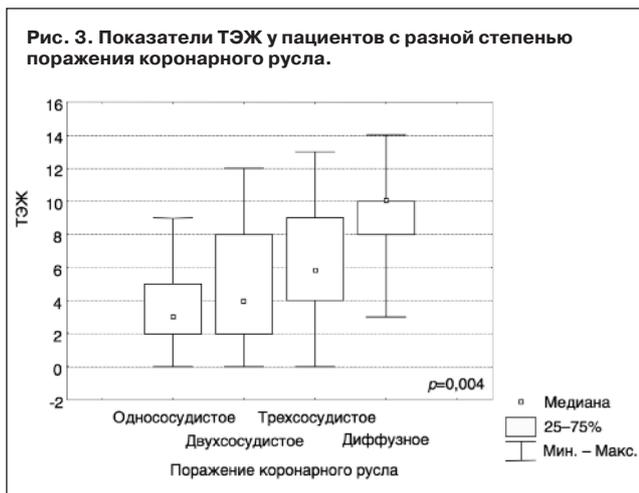
В нашем исследовании при использовании принятых критериев (Всероссийское научное общество кардиологов, 2007) было выявлено, что МС имеют 70 (51%) обследованных пациентов. Причем при проведении анализа гормональной активности висцерального жира в этой группе обнаружено, что гиперлептинемия встречается у 8 (12%) пациентов, а гиперрезистинемия – у 4 (6%). При КАГ стенозы трех и более коронарных артерий диагностированы в этой группе у 25 (36%) пациентов.

Мы решили выделить группу больных с возможным МС, в которой вместо ОТ в качестве альтернативного критерия висцерального ожирения использовалась ТЭЖ ≥ 7 мм. Было выявлено, что по этим критериям только 34 (24%) обследованных пациента имеют МС, что было почти в два раза меньше, чем в первом случае. Причем в этой группе гиперлептинемия встречалась у 11 (31%) пациентов, а гиперрезистинемия у 8 (17%), что было значительно выше, чем в группе пациентов с классическими критериями МС (p=0,030; p=0,019 соответственно). При проведении

КАГ в этой группе тяжелое поражение коронарного русла со стенозами трех и более коронарных артерий было выявлено у 29 (82%) пациентов из 34. Таким образом, ТЭЖ более точно отражает наличие висцерального ожирения и атерогенный риск.

Далее по результатам КАГ был проведен анализ взаимосвязи ТЭЖ и ОТ со степенью тяжести поражения коронарного русла. Выявлено, что самые высокие средние показатели ТЭЖ (8; 10 мм) были в группе пациентов с ИБС и диффузными (множественными, более трех) стенозами коронарных артерий. Более низкие показатели ТЭЖ выявлены у пациентов с однососудистым и двухсосудистым поражением и составили 3 (2; 5) мм и 4 (2; 8) мм соответственно, различия между группами были статистически значимыми (p=0,004); рис. 3.

При анализе средних показателей ОТ у пациентов с разной степенью поражения коронарного русла было выявлено, что при однососудистом поражении средние показатели ОТ составили 97,12±10,17 см, при двухсосудистом – 95,23±10,68 см, при трехсосудистом – 100,8±9,9 см, при множественном поражении – 101,38±15,19 см. Несмотря на наличие тенденции к увеличению средних показателей ОТ у пациентов с более тяжелым поражением коронарного русла,



статистически значимых различий между группами не выявлено ($p=0,231$).

Таким образом, в нашем исследовании, несмотря на наличие АО и показателей ОТ > 94 см, у пациентов не было выявлено значимых метаболических и гормональных изменений в сравнении с группой без АО. Возможно, данные результаты объясняются тем, что в эту группу вошли не только лица с висцеральным ожирением, но и пациенты с увеличенными значениями ОТ за счет слоя ПЖК, конституциональных особенностей. Кроме того, показатель ОТ не выявил положительной корреляции с такими маркерами ССР, как Апо-А1 и Апо-В, а также резистином – гормоном висцерального жира, играющим важную роль в атерогенезе. Только при показателе ОТ ≥ 102 см определялись более высокие средние значения ТГ, глюкозы, лептина и низкий уровень ХС ЛПВП. Но в клинической практике у данной категории пациентов с высокой степенью ожирения зачастую имеет место тяжелая сопутствующая патология, ограничивающая меры первичной и вторичной профилактики ССЗ.

Известно, что увеличение количества ЭЖ происходит при прогрессировании висцерального ожирения [9]. Так, нами было выявлено, что у пациентов с ИБС при увеличении ТЭЖ наблюдались более выраженные метаболические нарушения. Данные результаты подтверждаются другими ранее проведенными исследованиями, в которых ТЭЖ положительно коррелировала с уровнем АД, глюкозой крови после нагрузки, провоспалительными маркерами [6]. В другом исследовании ЭЖ показал взаимосвязь с ДАД, С-реактивным белком, фибриногеном, индексом инсулинорезистентности НОМА-IR и липидами плазмы [10].

В нашем исследовании было выявлено, что ТЭЖ коррелировала с дополнительными факторами ССР – отрицательно с Апо-А1 и положительно с Апо-В. Кроме того, показана положительная взаимосвязь ТЭЖ с лептином и резистином плазмы. Полученные данные, возможно, связаны с тем, что ЭЖ отражает истинную степень именно висцерального ожирения, являющегося гормонально-активным и участвующим в формировании метаболических нарушений, тогда как ОТ отражает не только висцеральное, но и подкожное, гормонально-неактивное ожирение.

Доказано, что ЭЖ обладает гормональной активностью и оказывает непосредственное влияние на коронарный кровоток через целый ряд биологически активных веществ [11, 12]. Нами было выявлено, что увеличение ТЭЖ у пациентов с ИБС взаимосвязано с более тяжелым поражением коронарного русла. Такой

закономерности при анализе показателей ОТ получено не было. Данные результаты подтверждаются и другими исследованиями, где эпикардальное ожирение ассоциировалось со стенозами коронарных артерий по данным компьютерной томограммы и субклиническим атеросклеротическим поражением сонных артерий [13, 14]. Конечно, полученный результат требует дальнейшего анализа с включением в исследование пациентов разных групп, в том числе и с отсутствием сердечно-сосудистой патологии.

Заключение

Цель выделения групп пациентов с МС заключается в первичной профилактике ИБС и раннем выявлении доклинических проявлений коронарного атеросклероза, в связи с чем представляется важной своевременная и точная диагностика основного критерия МС – висцерального ожирения. Учитывая результаты проведенного нами исследования, показатель ТЭЖ может быть использован в качестве альтернативного критерия висцерального ожирения при диагностике МС. Кроме того, определение повышенных значений ТЭЖ по данным ЭхоКГ можно использовать как скрининговый маркер для выявления группы с возможным наличием доклинического коронарного атеросклероза у пациентов с ожирением.

Литература

1. Kannel WB. Sixty years of preventive cardiology: a framingham perspective. *Clin Cardiol* 2011; 34 (6): 342–3.
2. Juge-Aubry CE, Henrichot E, Meier CA. Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19 (4): 547–66.
3. Brook RD. Obesity, weight loss, and vascular function. *Endocrine* 2006; 29 (1): 21–5.
4. Montani JP, Carroll JF, Dwyer TM. Ectopic fat storage in heart, blood vessels and kidneys in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28 (4): 58–65.
5. Moore KL, Persaud TN. *The developing human. Clinically oriented embryology*. 7th ed. Philadelphia, PA: Saunders 2003; 189.
6. Malavazos AE, Ermetici F, Cereda E et al. Epicardial fat thickness: relationship with plasma visfatin and plasminogen activator inhibitor-1 levels in visceral obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18 (8): 523–30.
7. Iacobellis G, Willens HJ. *Echocardiographic Epicardial Fat: A Review of Research and Clinical Applications*. *JASE* 2009; 22 (12): 1311–9.
8. Чумакова ГА, Веселовская НГ, Козаренко АА. Эпикардальное жировое депо: морфология, диагностика, клиническое значение. *Сердце*. 2011; Т. 10, 3 (59): 143–7.
9. Iacobellis G, Assael F, Ribaldo MC et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res* 2003; 11 (2): 304–10.
10. Aydin H, Toprak A, Deyneli O et al. Epicardial Fat Tissue Thickness Correlates With Endothelial Dysfunction and Other Cardiovascular Risk Factors in Patients With Metabolic Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2010; 8 (3): 229–34.
11. Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M et al. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine* 2005; 29 (6): 251–5.
12. Silaghi A, Achard V, Paulmyer-Lacroix O et al. Expression of adrenomedullin in human epicardial adipose tissue: role of coronary status. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293 (5): 1443–50.
13. Nelson MR, Mookadam F, Thota V. Epicardial Fat: An Additional Measurement for Subclinical Atherosclerosis and Cardiovascular Risk Stratification. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24 (3): 339–45.
14. Pracon R, Kruk M, Kepka C. Epicardial Adipose Tissue Radiodensity Is Independently Related to Coronary Atherosclerosis. *Circ J* 2011; 75 (2): 391–7.

Артериальная гипертензия у лиц, подвергшихся радиационному облучению: распространенность, информированность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения

С.К.Кукушкин^{1,2}, В.М.Шамарин¹, Е.М.Маношкина³, Е.А.Мартынчик⁴, А.Ю.Харитонов¹

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

²Кафедра эпидемиологии неинфекционных заболеваний с основами доказательной медицины ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава РФ;

³Кафедра госпитальной терапии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава РФ;

⁴НИИ общественного здоровья и управления здравоохранением ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава РФ

Резюме. Цель – изучение распространенности артериальной гипертензии (АГ) среди мужчин-ликвидаторов (МЛ) последствий аварии на Чернобыльской АЭС в сравнении с контрольной группой мужчин неорганизованного населения (МН) одного из районов г. Москвы.

Материалы и методы: проанализированы результаты обследования случайной представительной выборки МЛ последствий аварии на Чернобыльской АЭС из Московского регистра в возрасте 35–64 лет (n=395, отклик – 79%). Группу сравнения, соответствующую по возрасту и полу, составила представительная случайная выборка мужчин одного из районов г. Москвы (n=382, отклик – 70%).

Результаты: стандартизованный по возрасту показатель распространенности АГ (выше 140/90 мм рт. ст.) среди МЛ был существенно выше, чем среди МН (64,9 и 54,7% соответственно, $p<0,01$). Распространенность АГ имела связь с возрастом в обеих популяциях. Так, в возрастной группе 35–44 лет распространенность АГ составила среди МЛ и МН 54,6 и 47,2% соответственно, тогда как в возрасте 55–64 лет она составила 80,0 и 62,2% соответственно, т.е. частота АГ увеличилась, соответственно, в 1,3 ($p<0,01$) и 1,2 раза ($p<0,05$).

Среди МЛ по сравнению с контрольной группой значительно большее число пациентов информированы о наличии у них АГ (59,1% против 46,0% соответственно), при этом медикаментозное лечение и эффективный контроль уровня артериального давления осуществляется у 38,7% и 7,9% пациентов против 13,1% и 4,7% соответственно.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, распространенность, осведомленность, лечение, радиационное облучение.

Arterial hypertension in radiation-exposed subjects: prevalence, awareness, use of antihypertensive drugs, and therapeutic effectiveness

S.K.Kukushkin^{1,2}, V.M.Shamarin¹, E.M.Manoshkina³, E.A.Martynchik⁴, A.Yu.Kharitonov¹

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

²Department for Epidemiology of Noncommunicable Diseases with Evidence-Based Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;

³Hospital Therapy Department Two, Faculty of Therapeutics, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of the Russian Federation;

⁴Research Institute of Public Health and Health Administration, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

Summary. Objective: to study the prevalence of arterial hypertension (AH) among male liquidators (MLs) of Chernobyl accident consequences versus a control group of unorganized males (UMs) from one the Moscow districts.

Subjects and methods. The results of examining a random sample of 395 MLs (aged 35–64 years) of Chernobyl accident consequences from the Moscow Registry (a response rate of 79%) were analyzed. An age- and gender-matched comparison group was a random sample of 382 males from one of the Moscow districts (a response rate of 70%).

Results. The age-adjusted rate in the prevalence of AH (over 140/90 mm Hg) among MLs was substantially higher than that among UMs (64,9 and 54,7%, respectively; $p<0,01$). The prevalence of AH was related to age in both populations. Thus, in the 35–44 year age group, the prevalence rates of AH were 80,0 and 62,2% among MLs and UNs, respectively; i.e. the incidence of AH increased by 1,3 ($p<0,01$) and 1,2 ($p<0,05$) times, respectively. Patients who were aware of their AH were considerably more among MLs versus UMs (59,1 and 46,0%, respectively; moreover, drug therapy and effective control of blood pressures were made in 38,7 and 7,9% of the patients versus 13,1 and 4,7%, respectively).

Key words: arterial hypertension, prevalence, awareness, treatment, radiation.

Сведения об авторах

Кукушкин Сергей Кузьмич – канд. мед. наук, рук. отд. последипломного образования ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава РФ, доц. каф. эпидемиологии неинфекционных заболеваний с основами доказательной медицины ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: sk_kukushkin@gnicpm.ru

Шамарин Владимир Михайлович – д-р мед. наук, член Диссертационного совета при ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава РФ

Маношкина Елена Михайловна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава РФ

Мартынич Екатерина Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НИИ общественного здоровья и управления здравоохранением ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава РФ

Харитонов Александр Юрьевич – мл. науч. сотр. отд. последипломного образования ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава РФ

Введение

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) в России с начала 1990-х годов и до настоящего времени остается одной из самых высоких в Европе. Стандартизованная по возрасту распространенность АГ среди взрослого населения нашей страны, обследованного в 2008 г., составила 40,8% [1]. За последние два десятилетия распространенность АГ в России практически не изменилась. Отмечаются лишь колебания этого показателя среди мужского и женского населения [1].

Адекватный контроль артериального давления (АД) у больных АГ имеет большое медицинское и социальное значение, так как неконтролируемая АГ приводит к развитию тяжелых осложнений, следствием которых могут быть инвалидизация и смертность, что наносит существенный экономический ущерб обществу.

Не менее важным является вопрос об изучении распространенности АГ среди декретированных групп населения, одной из которых являются ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской АЭС.

В связи с изложенным целью настоящего исследования явилось изучение распространенности АГ среди мужчин-ликвидаторов (МЛ), их осведомленности о наличии заболевания, приема антигипертензивных препаратов и эффективности лечения в сравнении с контрольной группой мужчин неорганизованного населения (МН) одного из районов г. Москвы.

Материалы и методы

Проанализированы результаты обследования случайной представительной выборки 395 МЛ последствий аварии на Чернобыльской АЭС из Московского регистра в возрасте 35–64 лет ($n=395$, отклик – 79%). Группу сравнения, соответствующую по возрасту и полу, составила представительная случайная выборка мужчин одного из районов г. Москвы ($n=382$, отклик – 70%).

При обследовании популяции и участников ликвидации последствий аварии были использованы стандартные методы исследования и унифицированные критерии оценки АГ. В процессе исследования осуществлялся контроль качества исследования.

Программа обследования включала: опрос по стандартным анкетам Всемирной организации здравоохранения, двукратное измерение АД ртутным сфигмоманометром, регистрацию электрокардиографии в покое в 12 стандартных отведениях с оценкой по Миннесотскому коду. Критерием АГ в целом являлся уровень систолического АД (САД) 140 мм рт. ст. или выше и/или диастолического АД (ДАД) – 90 мм рт. ст. и выше у лиц, которые не получают антигипертензивную терапию (АГТ).

В группу лиц с АГ также включены пациенты, принимавшие антигипертензивные препараты в период обследования.

Опрос о наличии АГ включал также:

- информированность – доля пациентов, знавших о наличии у них АГ;
- лечение – доля пациентов, получающих АГТ и не добившихся нормализации АД;

- контроль – доля пациентов, получающих АГТ и достигающих целевых уровней АД (эффективно леченных).

Исследование соответствовало всем требованиям Хельсинкской декларации. Каждый пациент перед началом исследования подписал информированное согласие.

Полученные результаты обрабатывались с помощью пакета статистического анализа SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute, USA). Использовались стандартные методы вариационной статистики: вычисление средних, стандартных отклонений и ошибок. Достоверность различий определялась с помощью *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Стандартизованный по возрасту показатель распространенности АГ по критериям национальных рекомендаций [2] (140/90 мм рт. ст. и выше) в целом среди МЛ был существенно выше, чем среди МН (64,9 и 54,7% соответственно, $p<0,01$). Можно предположить, что это связано с определенными особенностями МЛ. Так, проведенные исследования [3–5] показали, что МЛ отличаются от МН большей отягощенностью факторами риска развития атеросклероза, наличием комбинаций из трех и более факторов риска, высоким уровнем психосоциального стресса и большей распространенностью психосоматических заболеваний.

Распространенность АГ имела связь с возрастом мужчин в обеих популяциях. Так, в возрастной группе 35–44 лет распространенность АГ составила среди МЛ и МН 54,6 и 47,2% соответственно, тогда как в возрасте 55–64 лет она составила 80,0 и 62,2% соответственно, т.е. частота АГ среди МЛ увеличилась, соответственно, в 1,3 ($p<0,01$), а среди МН – в 1,2 раза ($p<0,05$). Сравнительные данные о распространенности АГ представлены в таблице.

В соответствии с национальными рекомендациями [2] все лица были разделены по уровню АД. Установлено, что частота высокого нормального АД у МЛ и МН была существенно выше среди МН (13,9 и 8,4% соответственно, $p<0,05$), главным образом за счет различий в средней ($p<0,05$) и старшей возрастных группах ($p>0,05$).

Значительно большее число МЛ по сравнению с МН информированы о наличии у них АГ (59,1% против 46,0% соответственно, $p<0,001$), см. рисунок, принимают антигипертензивные препараты достоверно чаще МЛ (38,7% против 13,1% соответственно, $p<0,001$). Однако следует отметить, что эффективно лечатся лишь 7,9% МЛ и 4,7% МН ($p>0,05$). При этом достоверные различия выявлены в средней возрастной группе, где среди МЛ этот показатель составил 9,6% против 3,4% среди МН ($p<0,05$).

Анализ оценки уровня АД в сравниваемых группах лиц по трем степеням тяжести АГ показал, что распространенность мягкой АГ (1-я степень) среди МЛ и МН была практически одинакова и не имела достоверных различий. В то же время стандартизованный по возрасту показатель распространенности умеренной и тяжелой АГ (соответственно 2 и 3-я степени)

Сравнительная характеристика распространенности АГ среди МЛ и МН в возрасте 35–64 лет, %

Возраст, лет	МЛ/МН	n	Нормальное АД	Высокое нормальное АД	Из них получающие АГТ	Степени АГ			АД>160/95	Всего АГ
						1-я	2-я	3-я		
35–44	МЛ	183	33,9	11,5	9,3	24,6	13,7	7,1**	28,4	54,6
	МН	144	41,0	11,8	4,9	28,5	13,2	0,69	22,2	47,2
45–54	МЛ	187	27,3	8,6	9,6*	24,6	21,4	8,6	33,7	64,2
	МН	119	26,1	16,8*	3,4	29,4	16,0	8,4	33,6	57,1
55–64	МЛ	25	16,0	4,0	4,0	36,0	24,0	16,0	44,0	80,0
	МН	119	24,4	13,4	5,9	25,2	16,0	15,1	37,0	62,2
35–64	МЛ	395	26,7	8,4	7,9	27,8	19,1	10,1	34,5	64,9**
	МН	382	31,4	13,9*	4,7	27,9	14,9	7,3	30,1	54,7

Примечание. Классификация уровней АД [2]: нормальное АД: САД 120–129 и/или ДАД – 80–84 мм рт. ст.; высокое нормальное АД: САД и/или ДАД 130–139/85–89 мм рт. ст. Степени АГ: 1-я – САД и ДАД 140–159/90–99 мм рт. ст.; 2-я – САД и ДАД 160–179/100–109 мм рт. ст.; 3-я – САД и/или ДАД ≥180/110 мм рт. ст.; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.



был несколько выше среди МЛ. АГ 3-й степени более часто встречалась в старших возрастных группах МЛ и МН, где показатели превышают аналогичные в младших и средних возрастных группах в 2 и более раз, при этом среди МЛ и МН достоверные различия были выявлены в возрасте 35–44 лет (7,1 и 0,7% соответственно, $p < 0,001$).

Таким образом, среди МЛ и МН отмечалась положительная связь АГ с возрастом. Результаты исследования также продемонстрировали, что среди сравниваемых групп в связи с более высокой распространенностью АГ у МЛ отмечаются более неблагоприятные эпидемиологические условия для развития сердечно-сосудистых заболеваний, чем у МН.

Выводы

1. Стандартизованная по возрасту распространенность АГ среди МЛ достоверно выше, чем в контрольной группе (64,9% против 54,7% соответственно).
2. У МЛ по сравнению с контрольной группой значительно большее число пациентов информированы о наличии у них АГ (59,1% против 46,0% соответственно), при этом медикаментозное лечение и эффективный контроль уровня АД осуществляется у 38,7 и 7,9% пациентов против 13,1 и 4,7% соответственно.

Литература

1. Шальнова С.А., Кукушкин С.К., Маношкина Е.М., Тимофеева Т.Н. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. *Врач.* 2009; 12: 39–42.
2. Национальные клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. М.: Силсила-Полиграф, 2008.
3. Мартыничук Е.А., Константинов В.В., Тимофеева Т.Н. Распространенность ишемической болезни сердца и факторов риска ее развития среди ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС и мужского неорганизованного населения Москвы. *Профилактика и укрепление здоровья.* 2002; 2: 8–12.
4. Кукушкин С.К., Маношкина Е.М. Качество жизни и психологический статус лиц, подвергшихся радиационному облучению. *Профилактическая медицина.* 2010; 5: 13–6.
5. Шамарин В.М., Мартыничук Е.А., Мартыничук С.А. и др. Сердечно-сосудистые заболевания и уровни основных факторов риска среди ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС (итоги 6-летнего проспективного наблюдения). *Медицинские последствия Чернобыльской катастрофы в отдаленном периоде.* М.: Вирибус Унитис, 2001.

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

Некардиальные плейотропные эффекты статинов

Д.М.Аронов, М.Г.Бубнова

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

Резюме. Данная работа является продолжением статьи, опубликованной в предыдущем номере журнала «CardioСоматика», где подробно были представлены плейотропные (дополнительные) эффекты статинов (с акцентом на аторвастатин), касающиеся их разнообразного воздействия на сердечно-сосудистую систему. В настоящей статье автор представил плейотропные эффекты некардиального характера. Подробно разбираются клинические эффекты статинов на разнообразную патологию других (кроме сердца и сосудов) органов и систем. В частности, влияние статинов на заболевания почек, печени (билиарный цирроз), ревматоидный артрит, пневмонию, на разные деменции, включая болезнь Альцгеймера, на сепсис и бактериемию, включая синдром приобретенного иммунодефицита. Обсуждаются степень доказательности этих эффектов при разных заболеваниях, возможные механизмы действия и их клиническая значимость.

Ключевые слова: статины, некардиальные плейотропные эффекты, статины и заболевания почек, статины и билиарный цирроз печени, статины и ревматоидный артрит, статины и пневмония, статины и деменции, статины и сепсис, статины и синдром приобретенного иммунодефицита.

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

D.M.Aronov, M.G.Bubnova

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

Summary. This paper is a continuation of the paper published in the previous issue of the journal «CardioSomatics», which detailed the pleiotropic (additional) effects of statins (with emphasis on atorvastatin), which concerned their varied action on the cardiovascular system. In this paper, the author presents their noncardiac pleiotropic effects. The clinical effects of statins on various diseases of other organs and system (other than the heart and vessels) are examined in detail. Among other things, statins affect diseases of the kidney, liver (biliary cirrhosis), rheumatoid arthritis, pneumonia, various dementias, including Alzheimer's disease, on sepsis and bacteremia, including acquired immunodeficiency syndrome. The evidence of these effects in various diseases, possible mechanism of action, and their clinical significance are discussed.

Key words: statins; noncardiac pleiotropic effects; statins and renal diseases; statins and biliary cirrhosis, statins and rheumatoid arthritis; statins and pneumonia; statins and dementias; statins and sepsis; statins and acquired immunodeficiency syndrome.

Сведения об авторах

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

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

В части II обзорной статьи, посвященной влиянию статинов на некардиальную патологию, мы рассматриваем воздействие препаратов данной группы на ряд соматических заболеваний (болезни почек, желчного пузыря и печени, ревматоидный артрит), на инфекционные заболевания (включая вирус иммунодефицита человека – ВИЧ) и некоторые виды деменций.

Влияние статинов на некоторые соматические заболевания

Заболевания почек и статины

Выполнялись экспериментальные и клинические исследования по изучению влияния статинов на функцию почек. Экспериментальные исследования на лабораторных животных имеют значение для объяснения механизмов действия статинов на мочевыделительную функцию. Их результаты будут использованы нами в последующем для объяснения благопри-

ятных механизмов действия статинов на патологию почек. Рассмотрим результаты крупных клинических исследований, в которых влияние статинов изучалось у больных с разной степенью нарушения функции почек. Одним из них является знаменитое исследование TNT (The Treating to New Targets – лечение до достижения новых целей), которое продолжает серию гиполипидемических работ по достижению максимального эффекта лечения аторвастатином с помощью использования максимальных доз препарата у 10 тыс. 1 больного коронарным атеросклерозом с уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) < 130 мг/дл. В этой когорте больных оказалось 9656 пациентов, у которых имелись в динамике результаты изучения клубочковой фильтрации (КФ) [1]. Исследование было рандомизированным, двойным, слепым, плацебо-контролируемым. Больные получали аторвастатин 10 или 80 мг в день. Наблюдение за ними длилось 5 лет. За время лечения

у больных, получавших аторвастатин в дозе 10 мг в день, КФ возросла на $3,5 \pm 0,14$ мл/мин на $1,72$ м² (стандартная величина поверхности тела человека), а в группе больных, получавших 80 мг в день, – на $5,2$ мл/мин на $1,73$ м² ($p < 0,0001$). Больные в сравниваемых группах были разделены по функциональной способности почек на подгруппы со снижением или увеличением КФ почек. Разделительной чертой являлась величина КФ < 60 мл/мин или 60 мл/мин и более (см. рисунок). В США считается, что КФ < 60 мл/мин является критерием хронической почечной недостаточности (ХПН) 3-й степени (т.е. клинически значимой).

В группе больных с максимальной дозой аторвастатина процент лиц со снижением КФ был достоверно ниже, а с улучшением функции почек достоверно выше (в обоих случаях $p < 0,0001$). Таким образом, получено весомое свидетельство нефропротективной способности аторвастатина при продолжительном лечении ХПН [1].

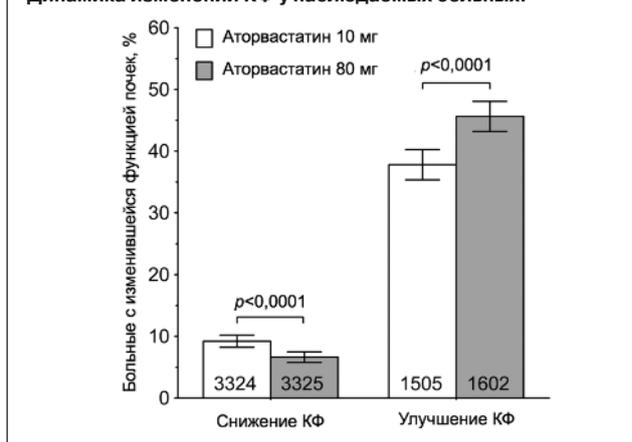
В исследовании CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) изучено влияние аторвастатина в дозе 10 мг в день у 2838 больных сахарным диабетом типа 2 (СД 2) без ишемической болезни сердца (ИБС) с ХПН [2]. Больные рандомизированы в группы лечения аторвастатином 10 мг в день или группу плацебо. Продолжительность исследования – 3,9 года. Наблюдалось умеренное, но достоверное повышение КФ (на $0,18$ мл/мин; $p < 0,01$) в группе аторвастатина по сравнению с получающими плацебо. У больных с альбуминурией эффект был значительнее – $0,34$ мл/мин ($p = 0,03$). У больных, получающих аторвастатин, отмечалось снижение риска крупных кардиальных событий на 42%, инсульта – на 61% ($p < 0,001$).

Влияние липидкорректирующей терапии у больных с ИБС на фоне ХПН с уровнем креатинина крови $1,7$ мг/дл и выше изучали в исследовании SHARP [3]. В него были включены 9438 пациентов с ХПН, из которых 3056 были на диализе. Больные не страдали хронической ИБС и были рандомизированы в группы получающих симвастатин 20 мг в день с эзетимибом 10 мг в день, плацебо или 20 мг симвастатина в день. Установлено, что терапия комбинацией препаратов эзетимиб/симвастатин не сопровождалась миопатией, повреждением печени и билиарного тракта. За период наблюдения (4,9 года) у больных, получавших комбинированную терапию, произошло снижение первичной конечной точки (коронарная смерть, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) и негеморрагический инсульт, реваскуляризация сердца) на 17% ($p = 0,0021$).

В крупном метаанализе [4], включающем 24 278 больных из 16 трайлов, посвященном изучению влияния статинов на почечную функцию, показано, что аторвастатин не только улучшает функцию почек, но и что степень снижения протеинурии при лечении аторвастатином выражена в большей мере.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании изучалось влияние аторвастатина у больных с хронической почечной патологией (протеинурия в пределах $0,4$ – $1,8$ г/сут, КФ в пределах 55 – 153 мл/мин). На фоне нормализации уровня артериального давления антагонистами ангиотензина II было выявлено, что аторвастатин значительно уменьшает уровень суточной протеинурии ($p < 0,033$). При этом существенно сокращалось выведение с мочой маркера поражения канальцев почек (NAG – N-ацетил-β-d-глюкозаминидазы и α₁-микроглобулина) [5].

Динамика изменений КФ у наблюдаемых больных.



При лечении хронической болезни почек (ХБП) у лиц, страдающих коронарным атеросклерозом в сочетании с СД 2, вполне возможно применять статины. Об этом свидетельствуют результаты следующего исследования [6]. Применение аторвастатина 80 мг в день в течение 4,8 года у 586 пациентов с ХБП предотвратило развитие крупных сердечно-сосудистых событий: у 35% больных СД 2 и у 20,9% больных с ХБП против 13,9% среди лиц контрольной группы [6]. При анализе 5 двойных слепых исследований, включивших в себя 525 больных, получавших аторвастатин, отмечено увеличение скорости КФ на $0,8$ мг/мин/ $1,73$ м² ($p < 0,04$) по сравнению с исходным состоянием и данными контрольной группы ($-1,5$ мг/мин/ $1,73$ м²; $p < 0,001$). Эти результаты подтверждают то, что аторвастатин улучшает функцию почек. Статистический анализ показал, что улучшение функции почек оказалось достоверным у пациентов с артериальной гипертензией и без нее, СД 2 и без него, у больных с протеинурией и без нее.

В исследовании 4D (Die Deutsche, Diabetes Dialyze) у больных, находившихся на почечном диализе по поводу ХПН в связи с СД 2, пациенты получали аторвастатин с целью нормализации профиля липидов крови. Аторвастатин в группе больных с наивысшим квартилем ХС ЛПНП ($3,76$ ммоль/л) сократил кардиальный риск смерти на 48%, внезапной смерти – на 52%, нефатального ИМ – на 32% и все случаи сердечно-сосудистых осложнений – на 31% [7]. Оказалось, что высокая эффективность аторвастатина у больных с указанной коморбидностью не зависела от дозы аторвастатина (20 мг vs 80 мг). Уточнены некоторые специфические механизмы положительного влияния аторвастатина на больных, находящихся на гемодиализе [8]. Одним из механизмов положительного антитромботического эффекта у больных, получающих аторвастатин, является предшествующее диализу подавление экспрессии трех молекул адгезии на поверхности мембран тромбоцитов (СД Д2, СД 11В и СД18). Это явление было установлено при изучении экспрессии молекул адгезии с помощью флуориметрии у 36 больных до и после процедуры диализа, проводившейся в течение 6 мес [9].

У больных, подвергающихся контрастной ангиографии (включая коронарографию и вмешательства на периферических сосудах), нередко развивается токсическая контрастинодуцированная нефропатия. Она связана с негативным влиянием контрастного вещества на почки. Произведен анализ функции почек у 279 больных с острым ИМ, подвергшихся контрастной ангиографии. 56 из них до процедуры полу-

чали статины. У этой подгруппы нефропатия была выявлена в 7,1% против 20,6% больных, статины не получавших ($p < 0,01$) [10].

Авторы [11] изучали возможность предупреждения повреждения почек контрастным веществом у больных с острым ИМ, проходящих процедуру чрескожного коронарного вмешательства, 160 больных получали плацебо или аторвастатин 40 мг в день. Нефропатия, связанная с введением контрастного вещества, развилась у 2,6% получавших аторвастатин и 15,7% получавших плацебо [11].

В британском исследовании UK-HARP-1 [13] (First United Kingdom Heart and Renal Protection) 448 больных с ХПН (242 в стадии подготовки к диализу, 73 на диализе, 133 с функционирующей пересаженной почкой) получали симвастатин в течение 1 года по 20 мг в день. Общий ХС (ОХС) снизился на 18%, ХС ЛПНП – на 24%, триглицериды – на 13% ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p < 0,01$ соответственно трем группам). Лечение прошло успешно, без каких-либо существенных осложнений.

В статье [13], посвященной проблеме «почки–статины», указывается: «Статины являются эффективным средством для предупреждения сердечно-сосудистых осложнений у лиц с установленным диагнозом ИБС и умеренной почечной недостаточностью; кроме того, статины могут замедлить прогрессирование заболеваний почек». В этом проявляется и нефропротективный эффект статинов как класса, наиболее выраженный у аторвастатина.

Статины, синтез желчных кислот и первичный билиарный цирроз печени

Первичный билиарный цирроз печени является хроническим заболеванием, при наличии которого практически нет возможности проводить эффективную терапию. Достаточно часто он сочетается с быстропрогрессирующим атеросклерозом с высокой гиперхолестеринемией (ГХС), требующей активного лечения для предупреждения возможных тяжелых сердечно-сосудистых осложнений. Статины – группа первого выбора для лечения ГХС у данной категории пациентов. При этом предполагается достижение не только антиатеросклеротического эффекта, но и возможности благоприятного воздействия на некоторые механизмы развития самого билиарного цирроза. В этом отношении интересным примером являются результаты наблюдения двух больных с гиперлипидемией и циррозом печени. У этих больных уровень ОХС достигал 1010 и 306 мг/дл. У них было высокое содержание в крови желчных кислот [14]. Под влиянием 20 мг правастатина удалось добиться не только хорошего гиполипидемического эффекта, но и достоверного снижения концентрации желчных кислот, хеновой и хенодеоксихолевой кислот. Гистологически у одного больного констатировано отсутствие прогрессирования болезни, у другого – уменьшение гистологических признаков заболевания. Печеночные ферменты не возросли ни у одного из них. Уменьшились зуд и объем ксантоматоза век и ладоней [14, 15].

Подавление синтеза ХС при билиарном циррозе, сопровождавшееся снижением концентрации латостерола, было отмечено и при применении симвастатина в течение 1 мес [16].

В Tufts Medical Center (Boston, USA) за последние 10 лет лечились и наблюдались 603 пациента с первичным билиарным циррозом печени. Из этого числа были отобраны 58 больных с атерогенной дислипидемией, нуждавшиеся в статинах. Больные получали аторвастатин 10 мг в день в течение 41 мес. Каждые 3 мес исследовались печеночные ферменты. Уровень трансаминаз не возрастал. Авторы считают, что при необходимости больные билиарным циррозом печени должны получать аторвастатин для коррекции липидных нарушений [17].

К таким же результатам пришли T.Stojakovic и соавт. (2010 г.), лечившие в течение 1 года больных билиарным циррозом печени 10 мг аторвастатина в день. У больных произошло достоверное снижение уровней ОХС, ХС ЛПНП, триглицеридов, окисленных ЛПНП, иммуноглобулина G, sVCAM-1 (клеточных молекул адгезии-1) и значительное увеличение диаметра плечевой артерии при манжеточной пробе. Повторное ультразвуковое исследование высокой разрешающей способности констатировало отсутствие прогрессирования атеросклероза периферических артерий [18].

В связи с тем, что статины уменьшают насыщение желчи ХС, это свойство может быть использовано для растворения холестериновых камней в желчном пузыре при сочетанном применении статина и урсодезоксихолевой кислоты. Описан положительный результат такой терапии. При лечении в течение 6 мес симвастатином (20 мг в день) в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой (750 мг в день) произошло растворение в желчном пузыре 20 камней диаметром 2–3 мм [19].

В связи с тем, что статины уменьшают насыщение желчи ХС, это свойство может быть использовано для растворения холестериновых камней в желчном пузыре при сочетанном применении статина и урсодезоксихолевой кислоты. Описан положительный результат такой терапии. При лечении в течение 6 мес симвастатином (20 мг в день) в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой (750 мг в день) произошло растворение в желчном пузыре 20 камней диаметром 2–3 мм [19].

Статины и ревматоидный артрит

В 2006 г. французскими экспертами разработаны методические рекомендации по ревматоидному артриту (РА) и сердечно-сосудистому риску [20]. В рекомендациях констатируется:

- При РА необходимо сосредоточить внимание на сердечно-сосудистом риске, поскольку он является причиной высокой смертности больных.
- РА может быть независимым кардиоваскулярным фактором риска.
- Необходимо выявлять и контролировать кардиоваскулярный риск, должны быть применены все возможные методы снижения его уровня.
- Глюкокортикоидная терапия больных РА должна применяться в минимальных дозах с целью минимизировать кардиоваскулярный риск.

Далее среди разных рекомендаций выделяется пункт о статинах. Статины рекомендуется назначать больным РА в случае, если уровень ХС остается высоким, несмотря на диетические мероприятия.

Установлено, что положительная роль аторвастатина при РА зависит от его способности подавлять воспаление в тканях пораженных суставов путем стимуляции интерферона- γ , подавления ряда провоспалительных маркеров (Т-хелпер лимфоцитов 1-го типа, CD4+Т-клеток, интерлейкинов-6 и 8, фибробластоподобных синовиоцитов). Все это значит, что аторвастатин действует на локальные структуры, обуславливающие само заболевание [21]. Эти сведения были подтверждены в опытах на мышцах с экспериментальным моноартритом, вызванным инъекцией в сустав 0,1 мл 0,1% Freund's Complete Adjuvant. Аторвастатин проявил прямой дозозависимый эффект в подавлении воспаления сустава [22]. При инкубировании фибробластоподобных синовиоцитов, взятых у 5 больных РА в присутствии фактора некроза опухоли α (ФНО- α , во всех случаях) и аторвастатина (случай–контроль), доказана высокая противовоспалительная эффективность препарата при РА [23].



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 IIb типы по Фредериксону); дисбеталипопротеинемия (III тип по Фредериксону) (в качестве дополнения к диете); семейная эндогенная гипертриглицеридемия (IV тип по Фредериксону); резистентная к диете; гомозиготная семейная гиперхолестеринемия при недостаточной эффективности диеты и других нефармакологических методов лечения. Первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов без клинических признаков ИБС, но имеющих несколько факторов риска ее развития, – возраст старше 55 лет, никотиновая зависимость, артериальная гипертензия, сахарный диабет, низкие концентрации 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 применять 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; гомозиготная семейная гиперхолестеринемия: стартовая доза – 80 мг 1 раз в сутки. У пациентов с недостаточностью функции печени дозу необходимо снижать и постоянно контролировать АСТ и АЛТ; у пациентов с недостаточностью функции почек и у пожилых пациентов коррекция 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 необычных 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. удостов. 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

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [24] наблюдали 24 и 26 больных в группах розувастатина и плацебо. В течение 1 года у получавших розувастатин отмечалось умеренное снижение показателем воспаления, существенное снижение показателей тяжести РА по DAS (Disease Activity Score, индекс давности заболевания), достоверное снижение уровня фибриногена через 6 и 12 мес. Вместе с тем не наблюдалось положительных сдвигов по индексу интима-медиа. Выявлено улучшение перфузии субэндокардиального слоя миокарда за счет, видимо, улучшения эндотелиальной функции. У больных контрольной группы существенных изменений не наблюдалось. Таким образом, розувастатин оказал умеренное положительное влияние на показатели, характеризующие течение РА, и на косвенные параметры проявлений кардиологических заболеваний.

Неоспоримый факт, что прерывание приема статинов при остром коронарном синдроме весьма опасно. Среди подобных больных летальность возрастает в несколько раз. Каково значение отмены статинов у больных РА? На этот вопрос ответило следующее клиническое исследование [25]. Среди 4102 больных РА, получающих статины, за период с 1996 по 2006 г. авторы наблюдали 198 смертельных исходов по кардиоваскулярной причине и 467 – от всех причин. У лиц, прекративших лечение статином (неупотребление лекарства более 3 мес), риск летального исхода от кардиоваскулярных причин составил 60%, общей смертности – 79% [25]. Этот крайне неприятный опыт заставляет нас не только признать, что статины важны для больных РА, но и что лечение этими препаратами нельзя прекращать не только у больных нестабильными формами ИБС, но и при наличии РА.

Как видно из этого краткого обзора, проблема «РА–статины» в целом решена. РА, как и СД, перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака, подлежат лечению статинами не только с целью вторичной профилактики ИБС, но и с целью подавления активности самого воспалительного компонента при РА для большего снижения сердечно-сосудистого риска.

Вызывает интерес механизм влияния статинов при РА. Исследования TARA [26] в определенной степени поясняют этот вопрос. У 116 больных РА изучали влияние аторвастатина (40 мг в день в течение 6 мес) на фоне проводимой специфической антиревматоидной терапии. Ставилась цель изучить влияние статинов на функциональное состояние суставов и общую клиническую характеристику болезни по принятым у специалистов шкалам DAS и EULAR (European League Against Rheumatism). Под влиянием аторвастатина через 6 мес отмечалось клиническое улучшение состояния пораженных суставов по DAS (на 52%; $p < 0,004$) и EULAR (на 31% в группе аторвастатина против 10% в группе плацебо; $p < 0,006$). В группе аторвастатина С-реактивный белок (СРБ) снизился на 50%, СОЭ – на 31%, ($p < 0,0001$ и $p = 0,005$ соответственно). Частота побочных реакций в группах плацебо и контроля была одинакова [26].

В другом, рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у 30 больных РА изучали влияние аторвастатина на фоне терапии метотрексатом на ряд показателей эндотелиальной функции и маркеров воспаления. Установлено, что комбинированное лечение аторвастатин + метотрексат значительно снизило активность ревматоидного процесса. Произошло достоверное улучшение липидных показателей, включая повышение уровня ХС

липопротеидов высокой плотности ($p < 0,001$), а также уровня малонового диальдегида (что указывает на уменьшение активности перекисного окисления), маркеров воспаления (ФНО, резистин, адипонектина). При манжеточной пробе было также обнаружено достоверное улучшение потокзависимой вазодилатации (надежный признак улучшения эндотелиальной функции) [27]. Представленные данные говорят о двойном влиянии аторвастатина – и на атеросклеротический процесс, и на собственные механизмы развития РА.

В российских исследованиях также показано, что аторвастатин эффективно снижает уровень СРБ у больных РА в сочетании с гиперлипидемией (при этом улучшая уровень липидов крови) [28]. При параллельном лечении двух самостоятельных групп больных (ИБС, РА) аторвастатином снижение СРБ наступило у 20% пациентов с ИБС и 65% больных РА. Произошли также положительные и достоверные изменения в двух группах больных со стороны липидов крови и показателей эндотелиальной функции [29]. Таким образом, аторвастатин воздействует на воспаление суставов сильнее, чем на воспалительный процесс при атерогенезе.

Статины и пневмония

Казалось бы, неожиданные результаты были получены в популяционном исследовании, проведенном в Великобритании, относительно положительного воздействия статинов на риск развития пневмонии [30]. На основе медицинской базы данных QResearch database (88 126 человек, принимавших статины, и 362 254, их не принимавших) были составлены 2 группы по принципу случай–контроль. К каждому человеку, принимавшему статины, подбирались контрольные из 4–5 человек того же пола, возраста, материального достатка, наличия факторов риска, коморбидности, использования антацидных средств, проведения вакцинации против гриппа и пневмококков. Исследуемые были в возрасте 45 лет и старше. Подсчитывалось развитие пневмонии в период с 1996 по 2006 г.

Было установлено, что у принимавших статины риск развития пневмонии был на 22% ниже, чем у тех, кто их не принимал (доверительный интервал 0,74–0,83, что означает высокую достоверность различий между сравниваемыми группами). Тем не менее авторы считают, что необходимо провести рандомизированное контролируемое исследование, прежде чем рекомендовать прием статинов для предупреждения пневмонии [30].

Статины, деменция и болезнь Альцгеймера

В медицинской литературе имеется достаточное количество работ, указывающих на то, что статины способствуют уменьшению частоты деменции и, более того, частоты встречаемой болезни Альцгеймера (БА) [20–23]. Несмотря на данные о позитивном влиянии, общественная память упорно цепляется за сообщения об отрицательных фактах. В данном случае речь идет о якобы отрицательном влиянии статинов на работу головного мозга.

Врачам хорошо известно, что все лекарства крайне редко, но все же дают отрицательные побочные явления. Даже безобидное плацебо не избавлено от таких эффектов. Данные о снижении памяти при приеме статинов стали обсуждаться после описания двух случаев ухудшения памяти после приема препаратов [31, 32]. Задолго до появления публикаций на тему от-

рицательного влияния статинов на мозговую деятельность было много данных о положительном влиянии статинов.

Деменция в наивысшей степени характерна для БА. Более того, она встречается чаще, чем при всех других заболеваниях, сопровождающихся этим синдромом. Механизм БА сложен и до конца не изучен. Известно, что в процессе болезни происходит прогрессирующее поражение в основном коркового слоя мозга с отложением в нем амилоида- β в виде нейрофибрилярных клубочков и нейритических бляшек. Известно также, что нарушаются некоторые биохимические процессы, связанные с передачей возбуждения с одного нейрона на другой под влиянием ацетилхолина. Синтез последнего в мозге существенно снижен из-за недостаточного образования ацетилтрансферазы.

Экспериментальные данные. Влияние аторвастатина в максимальной дозе изучалось на модели заболевания у собак [33]. Оказывается, этим животным свойственна такая же форма деменции, которая характерна для людей, страдающих БА. Установлено, что под влиянием аторвастатина в течение 14,5 мес произошло значительное снижение перекисного окисления липидов, окисления протеинов и повышение уровня глутатиона в париетальной коре. Установленные изменения наблюдались лишь в коре головного мозга, но не в сыворотке крови. Авторы считают, что выявили новый механизм положительного влияния аторвастатина на доклинический период развития болезни. Следует отметить, что данная экспериментальная модель БА считается наиболее близкой к человеческой.

В другой экспериментальной модели БА (на мышцах с ГХС) аторвастатин и питавастатин подавляли активацию моноцитов эндотелиальными клетками и тем самым предотвращали воспалительную реакцию в сосудах. В этом процессе участвовал белок аполипопротеин С-III. Предыдущими исследованиями авторов было установлено, что аполипопротеин С-III вносит большой вклад в развитие дисфункции эндотелия сосудов через богатые триглицеридами липопротеины с последующим усилением адгезивной способности моноцитов. Именно этот эффект подавлялся под влиянием липофильного аторвастатина. Причем гидрофильный правастатин не обладал подобным свойством [34].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [28] в течение 1 года наблюдали за 34 пожилыми больными без инсульта головного мозга в анамнезе, страдающими мерцательной аритмией. На фоне антикоагулянтной терапии больные получали плацебо или аторвастатин и эзетимиб. Исследовались нейропсихологические параметры и маркеры воспаления, а также степень атрофии средней височной доли мозга и поражение белого вещества мозга (посредством изучения объема гиппокампуса и подкорковых ядер). У пациентов, получавших гиполипидемическую терапию, через 1 год было обнаружено увеличение скорости когнитивных реакций, улучшение кратко- и долгосрочного запоминания. У больных контрольной группы наблюдалась дальнейшая атрофия правых подкорковых ядер и левого гиппокампуса. У больных основной группы эти анатомические структуры сохранились без изменений. Авторы считают, что интенсивная гиполипидемическая терапия аторвастатином может успешно предотвращать мозговую дисфункцию и объем исследованных структур мозга [35].

342 пациента с БА наблюдались в клинике изучения памяти в течение 34,8 мес [36]. Средний возраст больных – 73,5 года, по данным mini-mental state examination Score (MMSE), в исходном состоянии умственная деятельность оценивалась в среднем в 21,4 балла. У 129 больных отмечалась атерогенная дислипидемия, 47% больных получали статины, 105 пациентов с дислипидемией не лечились по этому поводу. У 108 больных липидный состав крови был нормальным. У больных, получавших статины, ежегодный прирост баллов по методике MMSE составил 1,5 балла, у нелеченных дислипидемиков – 2,4 балла, у нормолипидемиков – 2,6 балла. Регрессионный анализ показал, что существует положительная ассоциация между меньшей потерей умственных способностей и приемом гиполипидемической терапии. Авторы считают, что аторвастатин обладает нейропротективным эффектом и снижает риск прогрессирования БА [36].

Если в упомянутом исследовании изучалось влияние группы статинов без дифференциации отдельных препаратов, то в другом изучали состояние пациентов с БА при лечении симвастатином [37]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 406 человек с БА получали 40 мг симвастатина либо плацебо в дополнение к обычной терапии. Длительность наблюдения – 18 мес. Степень выраженности болезни оценивалась по балльной системе ADAS-Cog (Alzheimer Disease Assessment Score-cognitive portion). Авторы не обнаружили терапевтического влияния симвастатина на течение заболевания, несмотря на значительное улучшение липидных показателей крови.

Таким образом, можно утверждать, что симвастатин не ухудшает течение БА. Существует определенная вероятность того, что эффекты симвастатина отличаются по воздействию на БА от других статинов (например, от выраженного позитивного влияния аторвастатина) [37].

Между тем установлено, что статины оказывают положительное влияние на уровень амилоида- β , откладываемого при БА в головном мозге и содержащегося в увеличенном количестве в спинномозговой жидкости [38]. Авторы исследовали содержание амилоида- β в двух названных средах и сопоставили его с показателями когнитивной функции у 57 здоровых среднего возраста детей, родители которых страдали БА (речь идет о лицах с факторами риска БА). В рандомизированном двойном слепом исследовании 2 группы больных получали в течение 4 мес симвастатин по 40 мг в день или плацебо. Не было обнаружено влияния симвастатина на концентрацию амилоида в спинномозговой жидкости и в ткани головного мозга, но было установлено достоверное улучшение когнитивной функции [38]. Как видим, на поздней стадии БА симвастатин может сыграть положительную роль в улучшении мозговой деятельности у лиц с семейной предрасположенностью к БА.

В ряде работ дается комплексная оценка эффективности статинов при деменциях на основании материалов, относящихся к крупным когортам наблюдаемых лиц, вплоть до данных, имеющихся в распоряжении Federal Drug and Food Administration (FDA) США. Представлены материалы FDA за период с ноября 1997 по февраль 2002 г., в которых зарегистрированы случаи потери памяти вследствие приема статинов. Всего их оказалось 60. У 56% больных после отмены препарата наступило улучшение. Никто из этой группы больных не обследовался объективными методами контроля для уточнения степени болезни [39].

Как видно, проблема изучения влияния статинов на деменцию и БА изучается достаточно интенсивно, и представленные материалы в большей степени указывают на позитивное влияние статинов на эту патологию.

Резюмируя, мы можем заключить, что:

- нет свидетельств об отрицательном влиянии статинов на когнитивную функцию человека;
- в большинстве клинических исследований наблюдались позитивные результаты влияния аторвастатина на когнитивную функцию;
- встречались единичные работы с нейтральным результатом (нет ни положительного, ни отрицательного результата).

Сочетание таких характеристик позволяет предположить, что вопрос о влиянии статинов на деменцию можно определить как класс II, уровень доказательности B.

Статины и заболевания, обусловленные микробами и вирусами

В связи с массовым и продолжительным приемом статинов в популяциях разных стран некоторые авторы пытаются путем применения современных статистических методов исследовать возможное влияние статинов на ряд распространенных заболеваний (таких как хроническая обструктивная болезнь легких, остеоартрит, ХБП, СД). В частности, представлены результаты популяционного исследования в Тайсайте (Tayside), где в течение 1923–2007 гг. у населения повторно измерялось содержание ОХС, также имелась база данных о заболеваемости за указанный период [40].

Всего наблюдались 12 140 больных с хроническими заболеваниями и 9481 человек, у которых наличие хронических заболеваний отрицалось. При первичной профилактике у лиц с исходным уровнем ГХС в пределах 5,1–5,9 ммоль/л снижение уровня ХС произошло в пределах 15–28% по сравнению с 7–23% снижением при вторичной профилактике у больных с исходным уровнем ХС 4,5–5,2 ммоль/л. Это были больные, страдавшие хроническими заболеваниями. У остальной части населения снижение уровня ХС под влиянием статинов равнялось 31% при первичной профилактике и 28% при вторичной (с исходным уровнем 6,3 ммоль и 5,3 ммоль/л соответственно). При первичной и вторичной профилактиках разница по сравнению с уровнем ХС у группы лиц с хроническими заболеваниями была достоверной в значительной степени ($p < 0,001$).

Интересно сопоставление величин снижения уровня ХС и заболеваемости. При снижении холестерина на 0,5 ммоль/л наблюдалось уменьшение частоты сердечно-сосудистой заболеваемости на 30% при РА, на 19% при ХБП, на 20% при СД и на 62% при хронической обструктивной болезни легких. Общая смертность снижалась на 20–36% при первичной профилактике и на 18–40% при вторичной. Исключение составляли больные с остеоартритами и РА в когорте лиц с хроническими заболеваниями и лица без хронических заболеваний – 16% ($p > 0,05$) [40].

Сепсис и статины

В последние несколько лет появились новые направления в изучении статинов при патологии, весьма далекой от их первоначального назначения. Речь идет о септическом состоянии и, более того, вообще о бактериемиях. Поводом к такому повороту собы-

тий послужило то, что в группе больных, получавших статины, сепсис и бактериемия оказывались более редкими, чем у аналогичного возраста и клинического состояния больных без статинов. В настоящее время имеется достаточно ретроспективных, проспективных и плацебо-контролируемых исследований, посвященных данному вопросу. Рассмотрим некоторые из них.

Ретроспективный анализ применения статинов при септических состояниях произведен в работах H.Schmidt и соавт. и C.Martin и соавт. [41, 42]. Роль статинов исследована при очень опасном синдроме – полиморфной дисфункции, развивающейся у больных вследствие разных запускающих факторов, таких как сепсис, пневмония или кардиогенный шок. Эта патология в основном выявляется в крупных многопрофильных больницах с блоками интенсивной терапии (БИТ) [41]. Данное исследование проведено в одном крупном университетском центре с 12-кочным блоком интенсивного наблюдения. 40 больных, поступивших в центр с указанным синдромом, находились на лечении статинами, сравнивались с 80 больными, подобранными по полу, возрасту и индексу выраженности исследуемого синдрома, не получавшими статинов. Анализировали госпитальную смертность в течение 28 дней от поступления в БИТ.

За 28 дней наблюдения среди 40 больных на терапии статинами погибли 13 больных, из 80 больных контрольной группы – 42 человека (33% против 53%; $p = 0,03$). Снижение 28-дневного риска смерти у больных, леченных статинами, составило 47%. Риск госпитальной смертности в основной группе был ниже на 60%, чем в контрольной.

В другом исследовании [42] изучали смертность при тяжелом сепсисе у 53 больных, получавших и не получавших статины. Больничная смертность в группах оказалась одинаковой (38 и 49%; $p > 0,05$). Но тяжесть развившегося сепсиса по критериям Американской коллегии торакальных врачей (Chest physicians) и Общества по критической медицине была на 30% легче, чем у больных контрольной группы. Критерии тяжести сепсиса учитывали частоту и выраженность поражения органов и систем (кардиоваскулярной, почек, дыхательной системы, гематологические и метаболические расстройства). Особенно низкой была степень поражения сердечно-сосудистой системы. Основным критерий развития гипотензии и шока, требующих применения вазопресорной терапии, наблюдался в 38% vs 73%, ($p < 0,02$) в пользу леченных статинами [42].

Однако в схожем исследовании, проведенном в национальном Тайваньском университетском центре и включавшем в ретроспективный анализ 1217 больных сепсисом, разницы в 30-дневной летальности между принимавшими и не принимавшими статины обнаружено не было [43]. Авторы заключили, что краткосрочный прогноз (30 дней) у восточных людей при сепсисе не зависит от приема статинов. В свете результатов других исследований авторы, возможно, напрасно использовали расовую подоплеку выявленного ими отсутствия влияния статинов на септическое состояние.

Дело в том, что при сепсисе положительный эффект статинов наблюдается при более отдаленных сроках – через 6 мес [44]. Это было установлено в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, в котором наблюдали с помощью многовариантного анализа 80 больных с аневризматиче-

ским субарахноидальным кровоизлиянием. Терапия правастатином сопровождалась снижением частоты разных неблагоприятных осложнений и исходов. В частности, на 73% достоверно снизилась выраженность развития триады G: гипертензии, гиперволемии, гемоделиции ($p < 0,05$). Летальность, связанная с вазоспазмом ($p = 0,02$) и сепсисом ($p < 0,001$), развивалась достоверно реже. Авторы подчеркивают, что благоприятные эффекты статинов отчетливо проявляются при более продолжительном сроке наблюдения и лечения [44].

В крупном проспективном исследовании [45] наблюдались 5353 больных, госпитализированных с бактериемией. Больных, получавших статины, идентифицировали по базе данных, регистрирующей выписку рецептов. Изучали 30-дневную и 6-месячную летальность в стандартизированных группах больных, получавших и не получавших статины до поступления в БИТ. Оказалось, что 30-дневная летальность между группами была одинакова, а 6-месячная достоверно различалась в пользу больных, получавших статины: 8,4% vs 17,5%. Снижение начального риска – 56% [45].

Таким образом, гипотеза ранней протекции от сепсиса у больных, получающих статины, не была подтверждена, но выявилось благоприятное их влияние при 6-месячном сроке наблюдения.

Рассмотрим, как влияет прием статинов на более отдаленный прогноз [46]. Среди 11 362 больных с атеросклеротическими заболеваниями, 1/2 из которых получали статины, а остальные не получали, смертность по причине бактериальной инфекции при наблюдении в течение 19,8 мес в среднем в 1-й группе составила 0,9% vs 4,1%. Снижение относительного риска смертности равнялось 63%. Причем это благоприятное действие статинов подтверждалось при сравнении идентичных подгрупп больных с разными сопутствующими заболеваниями и синдромами.

Подобные же результаты и выводы были сделаны при проспективном наблюдении за больными, находившимися на диализе. При терапии статинами госпитализаций в связи с сепсисом составили 41/1 тыс. пациентов-лет, а при отсутствии ее – 110/100 пациентов-лет. Средний срок наблюдения за больными равнялся в среднем 4 годам [47].

При метаанализе 7 ретроспективных и 2 проспективных исследований протективный эффект статинов при сепсисе был обнаружен в трех и не был обнаружен в двух исследованиях; еще в одном было выявлено увеличение смертности при сепсисе у больных, получавших статины. Видимо, необходимо принять во внимание и экспериментальные данные [48].

Обобщая обзор, можно сказать, что, несмотря на положительные результаты большинства исследований по изучению статинов при сепсисе или бактериемии, имеются и нейтральные результаты (рассматриваемый эффект статинов отсутствует), и даже одно исследование с отрицательным результатом. Кроме того, практически все исследователи изучали и в проспективном, и в ретроспективном исследованиях влияние предшествующего приема статинов. Для более точного и объективного анализа нужны проспективные плацебо-контролируемые исследования.

В завершение обзора укажем, что есть доказательства бактерицидного или бактериостатического действия статинов на культуру *Staphylococcus aureus* и энтерококков [49].

Статины и ВИЧ-инфекция

Появляются сведения о влиянии терапии статинами у ВИЧ-инфицированных больных. Статины оказались эффективными и при этой патологии. Они благоприятно влияют на лечение ВИЧ-инфицированных пациентов:

- оказывают хорошо известное влияние на гиперлипидемию, ИБС, СД 2, встречающиеся у больных СПИДом;
- положительно влияют на сам иммунодефицит и поражение жизненно важных органов, связанное с этим заболеванием. В частности, некоторые исследователи полагают, что симвастатин и аторвастатин, возможно, будут применяться для эррадикации вируса в головном мозге ВИЧ-инфицированных больных [50].

Оказывается, очень активная антиретровирусная терапия, применяемая у этих пациентов, способствует гиперлипидемии и сердечно-сосудистым заболеваниям. Аторвастатин и правастатин в исследовании уменьшали риск развития указанных ранее осложнений при лечении больных СПИДом [51].

Заключение

Представленные сведения настолько неожиданны и серьезны, что нелегко свыкнуться с мыслью, что статины могут быть хотя бы отчасти эффективными при заболеваниях, весьма далеких от патологии сердечно-сосудистой системы. Феномен плейотропии, начавшийся со статинов, проникает в разные разделы медицины, поражая нас изобретательностью природы. При создании новых гиполипидемических средств врачи всего лишь надеялись на более высокий гиполипидемический эффект, чем у препаратов 1–2-й генерации (никотиновая кислота, фибраты, ионообменные смолы). И действительно, наши ожидания оправдались. Но вместе с тем мы постепенно стали выявлять у статинов совершенно неожиданные свойства кардиологического плана (улучшение нарушенной функции эндотелия, кардиоваскулопротективное, противовоспалительное, антитромботическое воздействие). Далее круг охватываемых статинами эффектов расширился за счет позитивного воздействия на ряд некардиальных заболеваний, которые частично представлены нами в настоящей статье. И следует заметить, аторвастатин (Липримар®, Пфайзер) – это наиболее перспективный статин во всех рассмотренных аспектах. Уникальность оригинального аторвастатина обусловлена не только прекрасной гиполипидемической эффективностью, но и выраженными плейотропными эффектами. Это статин, доказавший свою способность снижать сердечно-сосудистую смертность у разных категорий пациентов. Причем продолжительность приема Липримара прямо пропорциональна его положительному влиянию на прогноз. В следующем номере журнала «CardioСоматика» мы планируем осветить вопросы влияния статинов на некоторые другие заболевания и попытаемся осмыслить механизмы развития плейотропных эффектов. Этот цикл статей мы начали со знакомства с первооткрывателем статинов японским биологом Акиро Эндо. В следующей статье мы собираемся представить его еще раз, но уже более чем через 30 лет после открытия статинов.

Продолжение – в следующем номере.

Литература

1. Shepberd J, Kastelein JJ, Bittner V et al. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: the Treating to New Targets (TNT) study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2 (6): 1131–9.
2. Colboun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Am J Kidney Dis* 2009; 54 (5): 810–9.
3. Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377 (9784): 2181–92.
4. Wu Y, Wang Y, An C et al. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on renal function: meta-analysis. *Circ J* 2012; 76 (5): 1259–66.
5. Renke M, Tylicki L, Rutkowski P. Atorvastatin improves tubular status in non-diabetic patients with chronic kidney disease—placebo controlled, randomised, cross-over study. *Acta Biochim Pol* 2010; 57 (4): 547–52.
6. Shepberd J, Kastelein JP, Bittner VA et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary artery disease, diabetes, and chronic kidney disease. *Mayo Clin Proc* 2008; 83 (8): 870–9.
7. März W, Genser B, Drechsler C et al. Atorvastatin and low-density lipoprotein cholesterol in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6 (6): 1316–25.
8. Rutter MK, Prais HR, Chariton-Menyis V et al. Protection Against Nephropathy in Diabetes with Atorvastatin (PANDA): a randomized double-blind placebo-controlled trial of high- vs. low-dose atorvastatin. *Diabet Med* 2011; 28 (1): 100–8.
9. Stavroulopoulos A, Petras D, Kakavas I et al. Monocyte expression of adhesion molecules during low- and high-flux polysulfone hemodialysis and the effect of atorvastatin administration. *Blood Purif* 2010; 29 (3): 274–9.
10. Zhao JL, Yang YH et al. Effect of statins on contrast-induced nephropathy in patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Int J Cardiol* 2007; 24.
11. Li W, Fu X, Wang Y et al. Beneficial effects of high-dose atorvastatin pretreatment on renal function in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing emergency percutaneous coronary intervention. *Cardiology* 2012.
12. Yigit F, Muderrisoglu H et al. Comparison of intermittent with continuous simvastatin treatment in hypercholesterolemic patients with end stage renal failure. *Jpn Heart J* 2004; 45 (6): 959–68.
13. Baigent C, Landray M, Warren M. Statin therapy in kidney disease populations: potential benefits beyond lipid lowering and the need for clinical trials. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13 (6): 601–56.
14. Kuribara T, Akimoto M, Abe K et al. Experimental use of pravastatin in patients with primary biliary cirrhosis associated with hypercholesterolemia. *Clin Ther* 1993; 15 (5): 890–8.
15. Kolouchova G, Brckakova E, Hirsova P et al. Pravastatin modulates liver bile acid and cholesterol homeostasis in rats with chronic cholestasis. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1544–51. Doi: 10.1111/j.1440-1746.2011.06748.x
16. Del Puppo M, Galli Kienle M, Crosignani A et al. Cholesterol metabolism in primary biliary cirrhosis during Simvastatin and UDCA administration. *J Lipid Res* 2001; 42 (3): 437–41.
17. Abu Rajab M, Kaplan MM. Statins in primary biliary cirrhosis: are they safe? *Dig Dis Sci* 2010; 55 (7): 2086–8.
18. Stojakovic T, Claudel T, Putz-Bankuti C et al. Low-dose atorvastatin improves dyslipidemia and vascular function in patients with primary biliary cirrhosis after one year of treatment. *Atherosclerosis* 2010; 209 (1): 178–83.
19. Bateson MC. Simvastatin and ursodexocholic acid for rapid gallstone dissolution. *Lancet* 1990; 336: 1196–9.
20. Pham T, Gossec L, Constantin A et al. Cardiovascular risk and rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *J Bone Spine* 2006; 73 (4): 379–87.
21. Blaschke S, Viereck V, Schwarz G et al. Anti-inflammatory effects of atorvastatin on peripheral blood mononuclear cells and synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2009; 38 (4): 235–9.
22. Kumar VL, Gurusadas B, Wabane VD. Atorvastatin exhibits anti-inflammatory and anti-oxidant properties in adjuvant-induced monoarthritis. *Inflammopharmacology* 2010; 18 (6): 303–8.
23. Kim JY, Lee EY, Lee EB et al. Atorvastatin inhibit osteoclastogenesis by decreasing the expression of RANKL in the synoviocytes of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2012; 14 (4): 187.
24. Tam LS, Li EK, Shang Q et al. Effects of rosuvastatin on subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in rheumatoid arthritis: a randomized controlled pilot trial. *Scand J Rheumatol* 2001; 40 (6): 411–21.
25. De Vera MA, Choi H, Abrahamowicz M et al. Impact of statin discontinuation on mortality in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64 (6): 809–16.
26. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 363 (9426): 2015–21.
27. El-Barbary AM, Hussein MS, Rageh EM et al. Effect of atorvastatin on inflammation and modification of vascular risk factors in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2011; 38 (2): 229–35.
28. Никитина Н.М., Ребров А.П. Применение atorvastatina у больных ревматоидным артритом и гиперлипидемией. *Кардиология*. 2009; 49 (9): 21–6.
29. Титов В.Н., Понкова Т.В., Новикова Д.С. и др. Сравнительный анализ противовоспалительного эффекта atorvastatina при ИБС и ревматоидном артрите. *Кардиология*. 2008; 48 (9): 4–8.
30. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Risk of pneumonia in patients taking statins: population-based nested case-control study. *Br J Gen Pract* 2011; 61 (592): e742–8.
31. Orsi A, Sherman O, Woldeeselassie Z. Simvastatin-associated memory loss. *Pharmacotherapy* 2001; 21 (6): 767–9.
32. Padala KP, Padala PR, Potter JF. Simvastatin-induced decline in cognition. *Ann Pharmacother* 2006; 40 (10): 1880–3.
33. Barone E, Cenini G, Di Domenico F et al. Long-term high-dose atorvastatin decreases brain oxidative and nitrosative stress in a preclinical model of Alzheimer disease: a novel mechanism of action. *Pharmacol Res* 2011; 63 (3): 172–80.
34. Zheng C, Azcutia V, Aikawa E et al. Statins suppress apolipoprotein CII-induced vascular endothelial cell activation and monocyte adhesion. *Eur Heart J* 2012.
35. Tendolkar I, Enajat M, Zwiwers MP et al. One-year cholesterol lowering treatment reduces medial temporal lobe atrophy and memory decline in stroke-free elderly with atrial fibrillation: evidence from a parallel group randomized trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012; 27 (1): 49–58.
36. Masse I, Bordet R, Deplanque D, Al Khedr A. Lipid lowering agents are associated with a slower cognitive decline in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76 (12): 1624–9.
37. Sano M, Bell KL, Galasko D et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of simvastatin to treat Alzheimer disease. *Neurology* 2011; 9, 77 (6): 556–63.
38. Carlsson CM, Gleason CE, Hess TM et al. Effects of simvastatin on cerebrospinal fluid biomarkers and cognition in middle-aged adults at risk for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2008; 13 (2): 187–97.
39. Wagstaff LR, Mitton MW, Arvik BM, Doraiswamy PM. Statin-associated memory loss: analysis of 60 case reports and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2003; 23 (7): 871–80.
40. Sheng X, Murphy MJ, Macdonald TM, Wei L. The comparative effectiveness of statin therapy in selected chronic diseases compared with the remaining population. *BMC Public Health* 2012; 30 (12): 712.
41. Schmidt H, Hemmen R, Keller A et al. Association of statin therapy and increased survival in patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med* 2006; 32 (8): 1248–51.
42. Martin CP, Talbert RL, Burgess DS et al. Effectiveness of statins in reducing the rate of severe sepsis: a retrospective evaluation. *Pharmacotherapy* 2007; 27 (1): 20–6.
43. Yang KC, Chien JY, Tseng WK et al. Statins do not improve short-term survival in an oriental population with sepsis. *Am J Emerg Med* 2007; 25 (5): 494–501.
44. Tseng MY, Hutchinson PJ, Czosnyka M et al. Effects of acute pravastatin treatment on intensity of rescue therapy, length of inpatient stay, and 6-month outcome in patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2007; 38 (5): 1545–50.
45. Thomsen RW, Hundborg HH, Johnsen SP et al. Statin use and mortality within 180 days after bacteremia: a population-based cohort study. *Crit Care Med* 2006; 34 (4): 1080–6.
46. Almod Y, Novak V, Eisinger M et al. The effect of statin therapy on infection-related mortality in patients with atherosclerotic diseases. *Crit Care Med* 2007; 35 (2): 372–8.
47. Gupta R, Plantinga LC, Fink NE et al. Statin use and sepsis events (corrected) in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2007; 297 (13): 1455–64.
48. Tleyjeh IM, Kasbour T, Hakim FA et al. Statins for the prevention and treatment of infections: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009; 169 (18): 1658–67.
49. Jerwood S, Cohen J. Unexpected antimicrobial effect of statins. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61 (2): 362–4.
50. Acheampong E, Parveen Z, Mengistu A et al. Cholesterol-depleting statin drugs protect postmitotically differentiated human neurons against ethanol- and human immunodeficiency virus type 1-induced oxidative stress in vitro. *J Virol* 2007; 81 (3): 1492–501.
51. Benesic A, Zilly M, Kluge F et al. Lipid lowering therapy with fluvastatin and pravastatin in patients with HIV infection and antiretroviral therapy: comparison of efficacy and interaction with indinavir. *Infection* 2004; 32 (4): 229–33.

Сердечно-сосудистые заболевания, кардиореабилитация и сексуальная активность. Часть II

Частные вопросы и ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5

М.Г.Бубнова, Д.М.Аронов

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

Резюме. В обзорной статье обсуждаются вопросы сексуальной активности у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: после перенесенного инфаркта миокарда и реконструктивных операций на сердце, при стабильной ишемической болезни сердца, клапанных пороках сердца, врожденной патологии, нарушениях ритма. Рассматриваются вопросы фармакологического лечения эректильной дисфункции посредством ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5. Особое внимание уделяется клинической эффективности и переносимости силденафила цитрата.

Ключевые слова: сексуальная активность, эректильная дисфункция, сердечно-сосудистые заболевания, физическая активность, силденафила цитрат.

Cardiovascular diseases, cardiac rehabilitation, and sexual activity. Part II. Particular issues and phosphodiesterase type 5 inhibitors

M.G.Bubnova, D.M.Aronov

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

Summary. The review paper discusses the sexual activity of patients with cardiovascular diseases: after prior myocardial infarction and cardiac reparative surgery, in stable ischemic heart disease, cardiac valvular diseases, congenital pathology, and arrhythmias. It considers the pharmacological treatment of erectile dysfunction with phosphodiesterase type 5 inhibitors. Particular emphasis is placed on the clinical efficacy and tolerance of sildenafil citrate.

Key words: sexual activity, erectile dysfunction, cardiovascular diseases, physical activity, sildenafil citrate.

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

В первой части статьи обсуждались вопросы влияния сексуальной активности (СА) на гемодинамические показатели, развитие стенокардии и ишемии миокарда, риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) – инфаркта миокарда (ИМ), внезапной смерти и нарушений ритма у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ); рассматривалась значимость физического аспекта кардиореабилитации, психологического контроля и обучения пациентов с целью улучшения сексуальной функции, а также оценивалась взаимосвязь принимаемых кардиоваскулярных препаратов и возникновения эректильной дисфункции (ЭД) [1].

В 2012 г. были опубликованы рекомендации «СА и ССЗ», разработанные научным комитетом Американской ассоциации сердца (АНА – American Heart Association) [2]. Данные рекомендации основывались на результатах выполненных клинических исследований. При этом учитывались положения Принстонского консенсуса, рекомендации Европейского общества кардиологов, практические рекомендации Американского колледжа кардиологов (АКК) и других организаций. Любое решение о вмешательстве или назначении пациенту лечения и обследования эксперты основывали на классах рекомендаций (табл. 1) и уровнях доказательств (табл. 2). Далее мы приводим выдержки из этих рекомендаций с некоторыми комментариями.

Рекомендации по СА пациентов с разными ССЗ

I. Пациенты со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС)

Рекомендации АНА (2012 г.) [2]:

1. Пациентам со стенокардией I–II функционального класса (ФК) по Канадской классификации СА разрешается (IIa; B).
2. Пациентам с нестабильной или рефрактерной стенокардией СА может быть рекомендована только после стабилизации клинического состояния на фоне оптимальной терапии (III; C).

У пациентов со стабильной ИБС до возобновления СА необходимо оценить риск ССО. СА не противопоказана пациенту со стабильной стенокардией I–II ФК, который ранее был обследован, получает эффективную терапию, обладает функциональным резервом больше того, что требуется при СА, а значит, имеет низкий риск ССО при СА.

Пациентам, страдающим стенокардией с промежуточным или исходно неопределенным риском ССО, следует обязательно выполнить тест с физической нагрузкой (ФН), позволяющий объективно оценить физическую работоспособность, толерантность к нагрузке, вероятность развития стенокардии и выраженность ишемии при физической активности (ФА). Даже у больного со стенокардией III ФК грамотная

Классы	Определение	Подтверждение использования
I	Существуют доказательства или соглашение экспертов о том, что процедура или вмешательство полезно и эффективно	Рекомендуется. Польза в три раза превышает степень риска
II	Существуют противоречивые доказательства и/или расхождение мнений экспертов о пользе/эффективности процедуры или вмешательства	
IIa	Доказательства и мнения экспертов свидетельствуют в пользу процедуры или вмешательства	Должны быть рассмотрены. Польза в два раза превышает степень риска
IIb	Польза/эффективность процедуры или вмешательства менее убедительны	Могут рассматриваться. Польза может быть равной или превышать степень риска
III	Существуют доказательства или мнение экспертов, что процедуры или вмешательство бесполезны/неэффективны, а в некоторых случаях могут быть опасны	Не рекомендуется. Бесполезно или даже опасно

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

медикаментозная терапия позволяет предотвратить симптомы ишемии миокарда при СА. В то же время следует помнить, что препараты, применяемые больными для лечения стенокардии, могут потребовать внесения изменений в лечение ЭД. Так, терапия нитратами – абсолютное противопоказание к назначению ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5) при лечении ЭД.

Это актуально для России, поскольку большинство пациентов со стенокардией получают нитраты: в исследовании ПОРА (2008 г.) нитраты принимали 81,6% пациентов, в исследовании ПЕРСПЕКТИВА (2010 г.) – 53,3%. Поскольку к нитратам очень быстро развивается толерантность, то периодически требуется увеличение их дозы. Включение в комплекс стандартного лечения больных стенокардией, сочетающейся с сахарным диабетом типа 2, или с сердечной недостаточностью (СН) II–III ФК по NYHA (New York Heart Association), или хронической обструктивной болезнью легких метаболических цитопротекторов – триметазидина МВ существенно улучшает клиническую ситуацию и заметно усиливает антиишемический потенциал терапии (исследование ПЕРСПЕКТИВА) [3]. Кроме того, терапия на протяжении 1 года триметазидином МВ в составе стандартной терапии достоверно уменьшила выраженность ЭД (на 19,3%, $p < 0,05$, по данным опросника IIEF – The International Index of Erectile Function) и отрицательных симптомов, связанных с психологическими проблемами и СА (на 16,1%, $p < 0,0001$, по данным опросника возрастных симптомов мужчин) [3]. Одним из предполагаемых механизмов такого позитивного влияния триметазидина МВ на ЭД является его доказанная способность восстанавливать нарушенную функцию эндотелия сосудов и снижать уровень мощного вазоконстриктора эндотелина-1 [4].

Пациентов с нестабильной или рефрактерной стенокардией, имеющих низкий коронарный и миокардиальный резерв, относят к категории очень высокого риска ССО при СА, поэтому им СА может быть рекомендована только после стабилизации клинического состояния [2].

II. Пациенты после перенесенного ИМ Рекомендации АНА (2012 г.) [2]:

1. У пациентов с неосложненным ИМ при отсутствии кардиальных симптомов на фоне ФА средней интенсивности СА может быть возобновлена через 1 нед или более после инцидента (IIa; C).

До рутинного использования реперфузионной терапии СА после ИМ рекомендовалась через 6–8 нед. В 2005 г. Принстонская конференция подтвердила, что пациенты, перенесшие ИМ и выполняющие нагрузочный тест без ишемии миокарда или подвергнутые успешной реваскуляризации миокарда (РМ), имеют низкий риск развития коитального ИМ, поэтому они могут возобновлять СА через 3–4 нед после ИМ [6].

2. В то же время в рекомендациях экспертов АКК и АНА по ведению пациентов с ИМ и подъемом сегмента ST (2004 г.) возвращение к СА возможно в более ранние сроки – через 1 нед от инцидента, но только при стабильном состоянии [6]. Такая радикальная рекомендация связана с активным применением интраваскулярных методов лечения остро коронарного синдрома (ОКС) у большинства пациентов и последующим ранним включением этих пациентов в программы кардиологической реабилитации. В российских условиях при недостаточном использовании в широкой практике методов РМ при ОКС и отсутствии кардиореабилитационной помощи на стационарном и диспансерно-поликлиническом этапах рекомендация о возобновлении СА через 1 нед после ИМ с подъемом сегмента ST явно преждевременна. Тем более данная рекомендация относится к классу IIa, когда имеющиеся доказательства и мнения экспертов свидетельствуют больше в пользу вмешательства, а, с другой стороны, уровень доказательств очень низкий – «C», т.е. представляет лишь соглашение экспертов.

Ранее выполненные исследования показали, что в среднем больные возобновляют СА через 9–16 нед после ИМ [7]. При этом установлено, что 2/3 пациентов, перенесших ИМ, не получали никаких рекомендаций по поводу возобновления СА, остальные же получили лишь общие рекомендации.

Пациенты с неосложненным ИМ без приступов стенокардии и симптомов ишемии миокарда во время теста с ФН, соответствующей 3–5 МЕТ и более (число метаболических единиц), или после успешно выполненной РМ имеют низкий риск развития коитального ИМ.

Проба с ФН, проводимая на 7–10-е сутки от ИМ при неосложненном течении болезни, становится основой для выработки врачебных рекомендаций по допустимости ФА после выписки и помогает ответить на вопрос, через какой срок пациент может возобновить СА. Например, если максимальная частота

сердечных сокращений (ЧСС) при нагрузке составляет 120 уд/мин, а систолическое артериальное давление (АД) – 165 мм рт. ст., то это означает, что данный больной может возобновить СА через 3–4 нед, а не через 6–8 нед после ИМ.

Больные, перенесшие ИМ 6–8 нед тому назад и более без симптомов коронарной недостаточности и СН, имеют низкий риск повторного ИМ, обусловленного СА, конечно, при условии отсутствия манифестированной ишемической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и при отрицательной нагрузочной пробе.

Пациентов с недавним ИМ (менее 2 нед) относят к группе высокого риска развития ССО (рецидива ИМ, разрыва миокарда или фатальной аритмии) при СА, поэтому им не следует рекомендовать СА в начальный период восстановления.

Нарушение СА после ИМ в значительной степени может быть обусловлено как отсутствием у пациента какой-либо информации о правильном сексуальном поведении, так и психологическими факторами. Участие пациентов в образовательной школе и программе физической реабилитации помогает справиться с психологическими сложностями – необоснованной тревогой и депрессией. В нашем исследовании показано, что после курса физических тренировок (ФТ) число пациентов, перенесших ИМ с симптомами субклинической или клинической тревоги, уменьшилось на 54,6% ($p < 0,05$), и депрессии – на 20% ($p < 0,05$) в отличие от нетренировавшихся пациентов (у последних симптомы тревоги и депрессии нарастали на том же уровне, а симптомы депрессии нарастали) [8].

III. Пациенты после эндоваскулярных вмешательств (ЭВВ) на коронарных артериях (КА)

Рекомендации АНА (2012 г.) [2]:

1. Пациенты после успешных инвазивных вмешательств на КА могут возобновить СА (IIa; B) [9–12].
2. Пациентам после баллонной ангиопластики/стентирования СА может быть разрешена через несколько дней при отсутствии осложнений в области пункции артерии (IIa; C).
3. Пациентам с неполной коронарной РМ необходимо провести тест с ФН для оценки степени и выраженности остаточной ишемии и решения вопроса о возобновлении СА (IIb; C).

У пациентов после инвазивного вмешательства на КА допустимая СА зависит от успеха хирургической операции. Большое значение имеют тесты с ФН, которые позволяют оценить степень остаточной ишемии миокарда. Пациентов с успешным ЭВВ относят к группе низкого риска ССО, и они могут возобновлять СА уже через несколько дней после вмешательства при условии отсутствия каких-либо осложнений в месте пункции бедренной артерии. Пациенты, которым ЭВВ выполнено через лучевую артерию, могут возобновить СА даже раньше, чем пациенты с бедренным доступом. При наличии осложнений в области места пункции артерии пациентам следует воздержаться от СА до их исчезновения.

Особое внимание следует уделять пациентам с неполной РМ. Решать вопрос о сроках возобновления СА им следует только после проведения теста с ФН, оценивающего степень и выраженность остаточной ишемии.

Есть только одна
ВИАГРА®

ВИАГРА® обеспечивает
максимальную, 4-ю степень
твердой эрекции, независимо
от исходного уровня ЭД¹⁻³



Твердая уверенность в успехе

Торговое название лекарственного средства: ВИАГРА®. Международное непатентованное название: сildenaфил. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: сildenaфил цитрат (эквивалентно 25 мг, 50 мг или 100 мг сildenaфила). Фармакологические свойства: сildenaфил – мощный селективный ингибитор циклогуанозинимодифосфат (цГМФ) – специфической фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ5). Показания к применению: лечение нарушений эрекции, характеризующихся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта. Сildenaфил эффективен только при сексуальной стимуляции. Противопоказания: повышенная чувствительность к сildenaфилу или к любому другому компоненту препарата. Применение у пациентов, получающих постоянно или с перерывами донаторы оксида азота, органические нитраты или нитриты в любых формах, поскольку сildenaфил усиливает гипотензивное действие нитратов. Безопасность и эффективность препарата Виагра® при совместном применении с другими средствами лечения нарушений эрекции не изучались, поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется. По зарегистрированному показанию препарат Виагра® не предназначен для применения у детей до 18 лет. По зарегистрированному показанию препарат Виагра® не предназначен для применения у женщин. С осторожностью: анатомическая деформация полового члена (ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони). Заболевания, предрасполагающие к развитию приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз, тромбоцитемия). Заболевания, сопровождающиеся кровотечением. Обострение латентной болезни. Наследственный пигментный ретинит. Сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, перенесенные в последние 6 месяцев инфаркт миокарда, инсульт или жизнеугрожающие аритмии, артериальная гипертензия (АД > 170/100 мм рт. ст.) или гипотония (АД < 90/50 мм рт. ст.). Способ применения и дозы: внутрь, рекомендуемая доза для большинства взрослых пациентов составляет 50 мг примерно за 1 час до сексуальной активности. С учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 100 мг или снижена до 25 мг. Максимальная рекомендуемая доза составляет 100 мг. Максимальная рекомендуемая кратность применения – один раз в сутки. При легкой и средней степени почечной недостаточности (КК 30-80 мл/мин) корректировка дозы не требуется, при тяжелой почечной недостаточности (КК < 30 мл/мин) – дозу сildenaфила следует снизить до 25 мг. Поскольку выведение сildenaфила нарушается у пациентов с повреждением печени (в частности, при циррозе), дозу препарата Виагра® следует снизить до 25 мг. Побочное действие: обычно побочные эффекты препарата Виагра® слабо или умеренно выражены и носят преходящий характер. Наиболее частые побочные эффекты: головная боль, вазодилатация («приливы» крови к коже лица). Частые побочные эффекты: головокружение, изменение зрения, затуманенное зрение, изменение чувствительности к свету, краснота лица (легкая и преходящая, главным образом изменение восприятия оттенков цвета), учащенное сердцебиение, ринит (заложенность носа), диспепсия. При использовании препарата Виагра® в дозах, превышающих рекомендуемые, нежелательные явления были сходными с отмеченными выше, но обычно встречались чаще. Особые указания: препараты, предназначенные для лечения нарушений эрекции, не следует назначать мужчинам, для которых сексуальная активность представляет определенный риск при наличии заболеваний сердца, поэтому перед началом любой терапии по поводу нарушений эрекции врачу следует направить пациента на обследование состояния сердечно-сосудистой системы. Более подробную информацию см. в Инструкции (Инструкция по медицинскому применению препарата ВИАГРА® одобрена Росздравнадзором от 12.08.09 с изменениями от 11.02.10 и 30.06.11). 1. Mulhaal J.P. et al. Urology 2006;68 (suppl 3A):17-25; 2. Kadoglu A. et al. J Sex Med 2008;5(3):726-734; 3. Mulhaal J.P. et al. J Sex Med 2007;4(2):448-464. V1A-12-12



ВИАГРА®
(сildenaфил цитрат) таблетки

IV. Пациенты после аортокоронарного шунтирования (АКШ)

Рекомендации АНА (2012 г.) [2]:

1. Пациенты, успешно перенесшие АКШ, могут возобновить свою СА (*Ia; B*) [9, 10, 12].
2. После операции АКШ СА пациентам разрешается спустя 6–8 нед при условии заживления грудины после стернотомии (*Ia; B*) [13, 14].

При АКШ и других операциях на сердце и сосудах, выполненных через срединную стернотомию, для полного заживления грудины после вмешательства требуется около 8 нед. Это важный момент, поскольку при СА имеют место определенное физическое давление на грудную клетку и повышение внутригрудного давления.

Существует единое мнение о целесообразности возобновления пациентом СА после АКШ только через 6–8 нед. При этом пациента следует предупреждать о необходимости избегать давления на грудную клетку во время СА в течение нескольких месяцев после операции. После успешной операции АКШ и последующей кардиореабилитации к СА возвращаются большинство пациентов [13, 14]. После операций, при которых используются менее травматичные доступы к сердцу и его сосудам (*robot-assisted surgery* или *less-invasive surgical procedure*), пациенты могут возобновить СА несколько быстрее, чем после срединной стернотомии.

АКШ обычно достигает полной РМ. Пациентам с неполной РМ (или недостаточностью шунта) следует проводить нагрузочную пробу для оценки переносимости ФН и выраженности остаточной ишемии.

V. Пациенты с СН

Рекомендации АНА (2012 г.) [2]:

1. Пациентам с компенсированной СН и/или СН I–II ФК по NYHA СА разрешается (*Ia; B*).
2. Пациентам с декомпенсацией или прогрессирующей СН (III–IV ФК по NYHA) СА можно рекомендовать только после стабилизации клинического состояния больного на фоне оптимальной терапии (*III; C*).

Гемодинамические, сосудистые, гормональные и нейрогормональные расстройства, развивающиеся при СН, содействуют развитию сексуальной дисфункции у пациентов [15]. От 60 до 87% пациентов с СН сообщают о своих сексуальных проблемах, включая заметное снижение интереса к СА. Причем 1/3 пациентов указывают на прекращение СА [16, 17].

Д.М.Аронов и соавт. показали, что 70% больных с СН II–III ФК (по NYHA) ощущали трудности в сексуальной жизни, но после 6 мес регулярных ФТ их число сократилось до 58% (собственные данные авторов публикуются впервые). Это исследование, как и некоторые другие, показало благоприятное влияние ФТ на СА и улучшение качества жизни больных с СН [18, 19]. По данным собственного исследования, у 70% больных с СН II–III ФК имелись депрессия и тревога, но после курса ФТ число таких больных сократилось до 32% (среди не тренировавшихся пациентов эти симптомы исходно были у 70%, а через 6 мес – уже у 85%); плохие отношения с близкими и друзьями до ФТ испытывали 60% пациентов, а после ФТ – лишь 37% (среди не тренировавшихся такие сложности общения имелись исходно у 55% пациентов и через 6 мес – у 82%); на усталость и нехватку сил до ФТ жаловались 80% пациентов и после ФТ – только 42% (среди не тренировавшихся пациентов эти жалобы беспокоили исходно 60% и через 6 мес – 82%).

Отмечено, что сексуальная функция у пациента с СН соотносится не с фракцией выброса ЛЖ, а с ФК СН и 6-минутным тестом [20]. Причем для большинства пациентов с СН именно улучшение качества жизни (включая СА) имеет большее значение, чем улучшение выживаемости [21]. Оптимальная медикаментозная терапия при СН увеличивает безопасность СА пациентов, и их возвращение к нормальной СА после компенсации клинического состояния является благоприятным фактом.

Большинство больных с СН I ФК по NYHA при оптимальном лечении не имеют повышенного риска ССО при СА. Больных с начальными проявлениями СН или без таковых, но с систолической дисфункцией ЛЖ (фракция выброса ЛЖ < 40%) относят к группе умеренного риска развития ССО при СА. У тяжелых пациентов с декомпенсированной и прогрессирующей СН (III–IV ФК по NYHA) имеется очень высокий риск развития ССО не только во время СА, но и в течение обычной ежедневной ФА. Решение о возможности возвращения пациента с СН к СА принимается в каждом конкретном случае и может обсуждаться только после стабилизации клинического состояния на фоне оптимальной комплексной терапии. Хотя, по мнению экспертов научного комитета АНА, СА пациентам с выраженной СН не рекомендуется и даже опасна (*класс рекомендаций III, низкий уровень доказательств «C»*) [2].

VI. Пациенты с аритмией, пейсмекерами и имплантированным

кардиовертером/дефибриллятором

Рекомендации АНА (2012 г.) [2] и Европейского общества (2006 г.) [22–24]:

1. Пациентам с фибрилляцией или трепетанием предсердий СА разрешается только при хорошем контроле частоты сокращений желудочков (*Ia; C*).
2. Пациентам с историей атриовентрикулярной узловой реципрокной (*re-entry*) тахикардии или предсердной тахикардией СА разрешается при условии хорошего контроля аритмии (*Ia; C*).
3. Пациентам с пейсмекером (искусственным водителем ритма) СА разрешается (*Ia; C*).
4. Пациентам с имплантированным кардиовертером/дефибриллятором с целью первичной профилактики СА разрешается (*Ia; C*).
5. Пациентам с имплантированным кардиовертером/дефибриллятором с целью вторичной профилактики, у которых умеренная ФА (более 3–5 МЕТ при ФН) не провоцирует желудочковую тахикардию или фибрилляцию, без многократной электроимпульсной терапии в анамнезе, СА может быть разрешена (*уровень доказательств C*).
6. У пациентов с фибрилляцией предсердий и плохо контролируемой частотой сокращения желудочков, неконтролируемой или симптоматической суправентрикулярной аритмией, спонтанной или индуцированной ФН желудочковой тахикардией СА должна быть отложена до достижения состояния оптимального контроля (*III; C*).
7. У пациентов с имплантированным кардиовертером/дефибриллятором с многократной электроимпульсной терапией в анамнезе СА должна быть отложена до стабилизации состояния и оптимального контроля аритмии (*III; C*).

Возникновение злокачественной аритмии при СА является нечастой причиной внезапной смерти. В доступной литературе имеется ограниченное количество сообщений о встречаемости аритмии при

СА у пациентов, имеющих ее в прошлом [25, 26]. У пациентов с ССЗ и имплантированными кардиовертерами/дефибрилляторами, по мнению экспертов научного комитета АНА, риск появления желудочковой аритмии во время СА не выше, чем в течение сравнимой ФА или при нагрузочном тесте [2].

СА разрешается пациентам с аритмиями, которые благоприятно переносят повседневную, и даже большую, ФА. Определенную осторожность следует соблюдать пациентам, у которых для купирования аритмии многократно применялась электроимпульсная терапия (электрошок). Такие пациенты могут возобновить свою СА только после стабилизации клинического состояния на фоне оптимального контроля аритмии, а также при минимизации провоцирующих ее причин. В то же время многократное использование для купирования нарушений ритма электроимпульсной терапии не является абсолютным противопоказанием для СА. Пациентам с высоким риском желудочковых нарушений ритма, особенно если аритмия провоцируется СА или ФН, необходимо дополнительное обследование – проведение суточного холтеровского мониторирования с захватом периода СА.

Показано, что у пациентов после имплантации кардиовертера/дефибриллятора СА часто снижается [27, 28]. Имплантация дефибриллятора не является противопоказанием для СА больного. Большинство пациентов с имплантированным кардиовертером/дефибриллятором могут продолжать СА. Хотя большая (большая) с имплантированным дефибриллятором или пейсмейкером не подвергается особому риску во время СА, у его (ее) партнера (партнерши) могут возникать трудности психологического характера, связанные с беспокойством и страхом в отношении работы самого прибора и самочувствия пациента при СА [29, 30]. Успокоить их может выполнение пациентом нагрузочного теста [31]. Кроме того, необходимо проводить образовательную работу среди пациентов и их партнеров.

VII. Пациенты с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП)

Рекомендации АНА (2012 г.) [2]:

1. Большинству пациентов с ГКМП СА может быть разрешена (*IIa; C*).
2. Пациентам, страдающим ГКМП с клинически выраженной симптоматикой, от СА следует воздержаться до стабилизации состояния (*III; C*).

ГКМП есть гетерогенное генетическое заболевание. Оно может быть причиной внезапной смерти у молодых людей, особенно физически активных, включая соревнующихся атлетов [32]. Поскольку ФН у пациентов с ГКМП может провоцировать развитие синкопальных состояний, аритмий (желудочковую тахикардию/фибрилляцию желудочков), внезапной смерти, то и СА может быть причиной определенного беспокойства [32, 33]. В то же время в доступной литературе нет сообщений о случаях остановки сердца, связанных с СА, у пациентов с ГКМП [2]. Этим пациентам для решения вопроса о приемлемости СА необходимо провести более полное клиническое обследование (тест с ФН, эхокардиографию) с целью оценки риска возникновения клинических симптомов или аритмий.

VIII. Пациенты с пороками сердца

Рекомендации АНА (2012 г.) [2]:

1. Пациентам с клапанными пороками сердца СА может быть разрешена при их легком или умеренном поражении, при отсутствии клинических симптомов или их умеренной степени выраженности (*IIa; C*).

2. Пациентам после успешного протезирования клапана (с нормальным функционированием искусственных клапанов сердца) СА разрешается (*IIa; C*).
3. Пациентам с выраженными клиническими симптомами поражения клапанов сердца СА не рекомендована до стабилизации их состояния и его оптимального терапевтического контроля (*III; C*).

Несмотря на рекомендации по СА пациентам с пороками сердца, опубликованных исследований, специально изучающих аспект СА, практически нет [2, 34]. Согласно мнению экспертов АНА ограничения в СА имеют лишь пациенты с клинически выраженными симптомами клапанного порока сердца. Исключения составляют пациенты с аортальным стенозом, у которых наличие даже умеренных клинических симптомов является фактором, ограничивающим их СА [2].

Ограничивать СА у пациентов с нормально функционирующими искусственными клапанами сердца нет никаких оснований [2]. Время возврата к СА после операции на клапанах сердца такое же, как и у пациентов после АКШ. Им можно рекомендовать проведение теста с ФН для оценки гемодинамического ответа на нагрузку, выраженности симптомов и риска развития нарушений ритма сердца. Проведение теста с ФН будет полезным и для пациентов с асимптомным течением порока сердца. Дополнительную информацию о реакции сердца на нагрузку с оценкой функции желудочков, выраженности легочной гипертензии и градиента давления может предоставить стресс-эхокардиография.

Женщинам с механическими клапанными протезами необходимо ставить вопрос об адекватной контрацепции. Они принимают варфарин, который повышает риск нежелательных явлений и для плода (тератогенное действие), и для матери (риск кровотечения). Но, с другой стороны, неадекватная антикоагулянтная терапия может привести к тромбозу клапанов и тромбоемболии. В такой клинической ситуации врачу необходимо внимательно отнестись к данной проблеме и решать ее совместно с пациенткой.

IX. Пациенты с врожденными заболеваниями сердца

Рекомендации АНА (2012 г.) [2]:

1. Большинству пациентов с врожденными заболеваниями сердца при отсутствии выраженных симптомов СН, поражения клапанов сердца и неконтролируемой аритмии СА может быть разрешена (*IIa; C*).

В США насчитываются более 1 млн пациентов с врожденными заболеваниями сердца старше 21 года. Наличие таких заболеваний может увеличить риск развития ССО (нарушений ритма сердца, инсульта, редко – ишемии миокарда) как при ФН, так и при СА. У пациентов с врожденными пороками сердца период полового созревания сопряжен с повышенной смертностью.

M.Vigl и соавт. в период СА пациентов наблюдали диспноэ, аритмии и синкопальные состояния у 9% женщин с врожденными заболеваниями сердца [2, 35]. Среди мужчин, имеющих врожденную патологию сердца, СА вызывала у 9% появление субъективной аритмии, у 9% – диспноэ и у 5% – боли в грудной клетке с нарастанием признаков СН (III ФК по NYHA) [36]. Как правило, клинические симптомы чаще развиваются у пациентов с серьезным поражением сердца и выраженными симптомами болезни (особенно с преобладанием в клинической картине цианоза).

ФА и СА не ограничиваются у пациентов с врожденными заболеваниями сердца без клинических симптомов: с закрытым или небольшим дефектом межпредсердной или межжелудочковой перегородки сердца, нерезко выраженной коарктацией аорты, закрытым артериальным протоком и другой клинически невыраженной врожденной патологией (с нормальными объемами правых отделов сердца, отсутствием легочной гипертензии и обструкции выносящего тракта желудочков).

СА неблагоприятна или реакция показателей гемодинамики на нее неизвестна у пациентов с выраженной легочной гипертензией, выраженной обструкцией выносящего тракта ЛЖ, неконтролируемой аритмией, открытым артериальным протоком и цианотической врожденной патологией.

Очень важный вопрос – это использование контрацепции у женщин с врожденными заболеваниями сердца. Анализ исследований показал, что у таких женщин имелся очень высокий риск ССО при беременности [35]. Причинами тому являются: использование неадекватной контрацепции (28% пациенток), применение методов контрацепции, противопоказанных при данных заболеваниях сердца (20% больных), отсутствие информации в отношении методов контрацепции (43% больных) и отсутствие какого-либо представления о возможном риске, связанном с беременностью (48% пациенток).

Х. Фармакотерапия при сексуальной дисфункции ИФДЭ-5

Терапия ЭД посредством ФДЭ-5 является приемлемой альтернативной стратегией для большинства пациентов с ССЗ. Механизм действия ИФДЭ-5 основан на блокаде гидролиза циклического гуанозинмонофосфата, что приводит к резкому росту его концентрации, в результате чего увеличивается концентрация оксида азота (NO) [37, 38]. Это и обуславливает вазодилатирующий эффект ИФДЭ-5 с улучшением ЭД. В настоящее время известны три ИФДЭ-5: силденафил, тадалафил и варденафил. Силденафил и тадалафил одобрены FDA для лечения легочной гипертензии, однако в России единственным зарегистрированным ИФДЭ-5 для лечения легочной гипертензии является силденафил под торговым наименованием Ревацио.

Рекомендации АНА (2012 г.) [2]:

1. ИФДЭ-5 используются для лечения ЭД у пациентов со стабильными ССЗ (I; A).
2. Эффективность ИФДЭ-5 не установлена у пациентов с выраженным аортальным стенозом или ГКМП (IIb; C).
3. ИФДЭ-5 нельзя использовать пациентам, получающим нитраты: одновременный прием противопоказан (III; B).
4. Нитраты не должны применяться пациентами в течение 24 ч после приема силденафила или варденафила или в пределах 48 ч после приема тадалафила (III; B) [39, 40].

ИФДЭ-5 вызывают системную вазодилатацию и умеренно снижают уровни систолического (до 10 мм рт. ст.) и диастолического АД (до 8 мм рт. ст.). Это снижение может быть более выражено у пациентов с ИБС и повышенным уровнем АД, но, как правило, без существенного увеличения частоты побочных эффектов, даже если пациент принимает несколько гипотензивных препаратов [41]. ИФДЭ-5 хорошо переносятся и эффективны в лечении ЭД у пациентов с

разными ССЗ (артериальной гипертензией – АГ, стабильной ИБС, компенсированной СН и др.). Как все вазодилататоры, ИФДЭ-5 следует осторожно применять пациентам с клинически выраженным аортальным стенозом и ГКМП.

Назначение ИФДЭ-5 совместно с гипотензивными препаратами дает скромный аддитивный эффект в снижении уровней АД: в состоянии покоя в среднем на 9/8 мм рт. ст. и в ряде случаев до 12/5 мм рт. ст. [42]. Все ИФДЭ-5 в той или иной степени взаимодействуют с α -блокаторами, что в определенных условиях может вызвать симптоматическую гипотонию. В целом правильное использование сочетанной терапии ИФДЭ-5 с гипотензивными препаратами высокоэффективно и безопасно.

Не имеется крупных исследований и метаанализов, подтверждающих связь ИФДЭ-5 с риском развития ИМ или другими острыми событиями. Показано, что ИФДЭ-5 улучшают сердечный выброс, усиливают и продлевают гемодинамические эффекты NO у больных с застойной СН. В настоящее время изучаются возможные положительные эффекты ИФДЭ-5 у пациентов с ИМ и эндотелиальной дисфункцией как *in vitro*, так и в реальной клинической практике [43].

Обзор специальной литературы с использованием данных из источников MEDLINE с 1998 по 2007 г. показал, что использование нитратов – это единственное абсолютное противопоказание для всех ИФДЭ-5. Комбинация органических нитратов (как короткодействующих, включая сублингвальный нитроглицерин, так и длительного действия, например изосорбида мононитрат) – донаторов NO с ИФДЭ-5 может привести к непредсказуемому и стремительному падению уровня АД.

При развитии приступа стенокардии на фоне ИФДЭ-5 прием нитроглицерина категорически противопоказан. Пациенты с загрудинными болями или острым ИМ не должны получать нитраты по крайней мере в пределах 24 ч от последней дозы силденафила или варденафила (период полувыведения 4 ч) и до 48 ч от последней дозы тадалафила (период полувыведения 17,5 ч) [39, 40]. До назначения нитратов пациенту с болью в груди важно поинтересоваться об использовании им ИФДЭ-5. Пациенту с болью за грудиной или ОКС, принимающему ИФДЭ-5, могут быть назначены все другие сердечно-сосудистые препараты, кроме нитратов. Пациентам, находящимся на хронической терапии нитратами и желающим использовать ИФДЭ-5, необходимо оценить целесообразность продолжения терапии нитратами и предложить альтернативную терапию (особенно это касается пациентов, подвергнутых РМ).

Показано, что статины и тестостерон с ИФДЭ-5 оказывают синергетический эффект на СА [44]. В то же время ИФДЭ-5 не всегда эффективны в лечении ЭД у пожилых мужчин. Причиной этого является возрастной дефицит андрогенов. Монотерапия препаратами тестостерона при ЭД улучшает СА у 40–60% пациентов, а применение тестостерона в комбинации с ИФДЭ-5 – у 80% таких пациентов [44]. Неблагоприятные явления при приеме ИФДЭ-5 встречаются редко и сопоставимы с плацебо (табл. 3).

Эффективность силденафила

Силденафил (препарат Виагра®) – это первый высокоселективный ИФДЭ-5. Проведенные исследования продемонстрировали высокую эффективность силденафила у больных с разными ССЗ [46]. Действие препарата проявляется спустя 30–60 мин после

Таблица 3. Часто встречающиеся нежелательные явления при применении трех ИФДЭ-5 в лечении ЭД [45]

Нежелательные явления, %	Силденафил, [46]	Варденафил	Тадалафил
Головная боль	7	14,5	16
Приливы крови	7	4,1	12
Диспепсия	1,8	12,3	4
Заложенность носа	1,4	4,3	10
Головокружение	2	2,3	2
Нарушение зрения	1,2		менее 2
Боли в спине		6,5	
Миалгия		5,7	

приема. Эффективность может длиться до 12 ч. Процент случаев отмены препарата сопоставим с плацебо. Развивающиеся неблагоприятные явления незначительны и купируются сами. Клиническая эффективность силденафила была доказана у больных, имеющих ЭД разной этиологии, в широком возрастном диапазоне от 19 до 87 лет. Препарат в дозах 25, 50 и 100 мг приводил к достоверному улучшению эрекции у 63, 74 и 82% больных соответственно [47].

Проведенный ретроспективный анализ результатов плацебо-контролируемых исследований (от 4 до 24 нед) с использованием двойного слепого метода по клинической оценке (9 исследований) и безопасности (11 исследований) силденафила у 3672 больных с ЭД и ИБС, не принимающих нитраты, показал достоверное улучшение эректильной функции у 70% больных против 20% пациентов, получавших плацебо [48]. Значимое улучшение ЭД наблюдалось у пациентов с различными сопутствующими факторами и состояниями: при АГ, курении, периферической васкулярной болезни, ожирении, диабете типа 1 и 2, ревматоидном артрите, депрессивных нарушениях.

Влияние 100 мг силденафила на системную, легочную и коронарную гемодинамику изучалось у больных с ИБС (n=14) с выраженными атеросклеротическими изменениями КА (более 70% стеноза), у которых планировалось проведение неоперативной РМ [49]. Лечение силденафилом привело к небольшому (менее 10%) снижению системного и легочного давления без какого-либо влияния на давление заклинивания легочной артерии, давление в правом предсердии, ЧСС и сердечный выброс. При этом резерв коронарного кровотока после применения силденафила увеличился на 13% ($p=0,003$). Отношение резерва коронарного кровотока в стенозированных сегментах к этому же показателю в непораженных КА не изменилось. Это позволило сделать вывод, что силденафил у больных с выраженным поражением КА не оказывает отрицательного влияния на основные параметры сердечно-сосудистой системы, что подтверждает безопасность его назначения данной категории пациентов.

В исследование A.Arruda-Olson и соавт. были включены 105 больных с доказанной (89%) или предполагаемой ИБС (средний возраст 66 лет, ИМ в анамнезе у 38%, фракция выброса в среднем у 56%), которые рандомизировались в группы силденафила и плацебо в условиях двойного слепого метода [50]. Через 1 ч после приема силденафила в дозе 50 мг (92% больных) и 100 мг (8% больных) или плацебо в условиях перекрестного способа всех участников эксперимента подвергли нагрузке на велоэргометре с оценкой локальной сократимости сердца по данным эхокардиографии. До проведения пробы в исходном состоянии после приема силденафила было отмечено только небольшое, но достоверное снижение уровня систолического АД (в среднем на 7 мм рт. ст.). Во время пробы

с ФН изменения уровня АД, ЧСС и продолжительности нагрузки в группе силденафила и плацебо оказались одинаковыми. Проба с ФН была положительной у 17 (16%) больных после приема силденафила и у 12 (11%) больных после приема плацебо ($p=0,13$). Прием силденафила у больных с ИБС не оказал влияния на распространенность или выраженность региональных нарушений сократимости миокарда, развитие симптомов (боль или одышку) и длительность нагрузки, а также не инициировал появление аритмий.

Это исследование наряду с другими еще раз продемонстрировало высокую безопасность силденафила: его прием не провоцирует ишемию миокарда и не ассоциируется с неблагоприятными гемодинамическими изменениями у больных с ССЗ, в том числе с ИБС при разной выраженности поражения КА.

В экспериментальных работах установлен важный факт действия силденафила, заключающийся в усилении эффектов NO [51]. Повышение биодоступности NO на фоне терапии силденафилом – это важный фактор для больных с ССЗ, поскольку NO является наиболее мощным вазодилататором сосудов, способным подавлять процессы оксидативного стресса и воспаления в сосудистой стенке, а также оказывать ингибирующее воздействие на гиперактивность тромбоцитов. Можно ожидать, что силденафил будет уменьшать выраженность эндотелиальной дисфункции КА и периферических артерий у больных с ИБС и другими ССЗ, а также уменьшать проявления ишемии миокарда во время нагрузки [52].

В ряде исследований у больных с ИБС изучалось влияние силденафила на тонус КА в покое (по данным ацетилхолинового теста), эндотелийзависимую дилатацию плечевой артерии (метод ультразвукового сканирования), активность тромбоцитов и толерантность к ФН [52, 53]. Установлено, что силденафил способен вызывать дилатацию КА, уменьшать выраженность эндотелиальной дисфункции КА и периферических артерий, подавлять агрегационную активность тромбоцитов, а также увеличивать толерантность больного с ИБС к ФН по сравнению с плацебо (однако в этом он уступает изосорбида динитрату). Очевидно, что ингибирование активности ФДЭ-5 посредством силденафила может являться потенциально полезным в лечении не только ЭД, но и эндотелиальной дисфункции в целом. Эти данные открывают определенные перспективы в изучении вазопротективных эффектов силденафила.

Назначая ИФДЭ-5 пациентам с ССЗ, следует помнить, что силденафил (препарат Виагра®) в отличие от варденафила (препарат Левитра®) не удлиняет интервал QT, не вызывает нарушений атриовентрикулярной проводимости и сердечного ритма. В связи с этим он может назначаться пациентам с удлиненным (приобретенным или врожденным) интервалом QT, историей фибрилляции/трепетания предсердий,

у получающих лекарства для удлинения интервала QT (класс IA и III антиаритмических препаратов, т.е. соталол, амиодарон) [2].

Клинический опыт использования силденафила цитрата показал его высокую эффективность и, что принципиально важно, безопасность у большинства больных с ЭД, развившейся на фоне ССЗ, как при длительном приеме, так и приеме «по требованию». Имеются также данные о потенциально благоприятных сосудистых эффектах силденафила у пациентов кардиологического профиля.

По данным Н.Padma-Nathan, анализировавшего 25 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (n=5918), частота отмены силденафила цитрата составляла 2,0% vs 2,3% в группе плацебо, из которых пациенты с сахарным диабетом составили 1,9%, страдающие АГ – 2,3% и ИБС – 3,6% [47]. При этом частота отмены препарата из-за всех нежелательных явлений составила 0,6% на дозе на 25 мг, 0,4% на дозе 50 мг (т.е. эффект сопоставим) и 1,2% на дозе 100 мг (на плацебо – 1,0%). В 18 плацебо-контролируемых исследованиях сердечно-сосудистые нежелательные явления развивались у 3,0% пациентов на силденафиле и 3,5% на плацебо, при этом препарат был отменен у 0,9% пациентов (против 0,9% на плацебо). Все эти данные указывают на высокую безопасность силденафила цитрата при правильном его применении.

XI. Психологический аспект и СА Рекомендации АНА (2012 г.) [2]:

1. У пациентов с ССЗ необходимо выявлять симптомы тревоги и депрессии, влияющие на СА (I; B) [54, 55].

Вопросы влияния психологических факторов на сексуальное поведение пациентов с ССЗ обсуждаются в большинстве разделов данной статьи. Известно, что физиологический дистресс и уменьшение сексуальной функции/СА – это тесно связанные между собой процессы, которые являются общими для всех ССЗ [54–57].

При ССЗ частота СА и удовлетворенность ею часто снижаются из-за развития тревоги у части пациентов или их партнеров по поводу возможного утяжеления заболевания или даже смерти вследствие СА [58–60]. Особенно это касается пациентов с плохим контролем АГ, ИБС, СН, недавним ИМ или ОКС, после АКШ, имплантации кардиовертера/дефибриллятора или трансплантации сердца. Изменения в СА ухудшают качество жизни пациента, негативно влияют на его психологическое здоровье и межличностные взаимоотношения. Все это может стать причиной развития клинической тревоги и депрессии.

Депрессия содействует развитию ЭД и подавлению СА как у мужчин, так и у женщин и может быть причиной появления сексуальных проблем [60]. В связи с этим важно своевременно выявлять негативные изменения в психологической сфере пациента и направлять его за помощью к клиническому психологу.

Заключение

СА – важный компонент жизни пациента с ССЗ и его партнера. Большинству пациентов с ССЗ СА не противопоказана. Рекомендовать возобновление СА пациенту, страдающему ССЗ, после обострения болезни или хирургического лечения можно только при положительных результатах лечения и после изучения медицинской истории развития заболевания, оценки его физических возможностей и участия в программах кардиореабилитации [2].

Пациенты со стабильными симптомами ССЗ и хорошей физической работоспособностью имеют низкий риск развития ССО в период СА. Пациентам с нестабильными или выраженными клиническими симптомами ССЗ, прежде чем разрешить СА, необходимо стабилизировать клиническое состояние, нивелировать симптомы болезни и оптимизировать терапию. Поскольку СА – это определенный вид ФА, то тест с ФН позволяет получить объективную информацию о возможности пациента вступить в СА. Особенно тест необходим пациентам с умеренным или неизвестным риском развития ССО при СА.

Сердечно-сосудистые лекарства – нечастая причина развития ЭД. Поэтому препараты, которые уменьшают клинические проявления болезни и улучшают выживаемость, не должны отменяться из-за их влияния на сексуальную функцию. В то же время при лечении ССЗ предпочтение следует отдавать препаратам, улучшающим эректильную функцию.

ИФДЭ-5 хорошо переносится и эффективны у большинства пациентов с ССЗ стабильного течения. Однако следует помнить, что использование (одновременное) нитратов – это абсолютное противопоказание для назначения ИФДЭ-5 пациенту с ИБС. Пациентам, желающим возобновить СА, при решении данной проблемы следует использовать другие классы препаратов с антиишемическим действием.

Тревога и депрессия – часто встречающиеся состояния у больных с ССЗ, и они могут содействовать снижению СА. Консультирование пациентов с ССЗ в отношении их СА и их партнеров – важная составляющая выздоровления больных, а значит, неотъемлемый элемент программ кардиореабилитации.

К сожалению, врачи в беседе с пациентами относительно редко уделяют внимание проблеме СА. Очевидно, что ведение пациентов с ССЗ, особенно после ИМ, инсульта, оперативных вмешательств на сердце и сосудах, имплантации искусственного водителя ритма должно предусматривать предоставление пациенту достаточной информации о СА на разных этапах реабилитации, начиная со стационарного этапа. Это должно включать в себя участие больных в образовательных школах для пациента, а также адресное консультирование по проблемам СА как мужчин, так и женщин, молодых и пожилых, как самого пациента, так и его партнера.

Резюмируя рекомендации научного комитета АНА, результаты клинических исследований, включая собственные исследования, можно констатировать, что СА безопасна для большинства пациентов с ССЗ (несмотря на необходимость тщательной оценки развития риска ССО в этот период), и одним из важных методов преодоления развивающихся у пациента физических и психологических барьеров в СА является их активное вовлечение в мультидисциплинарные программы кардиологической реабилитации, начиная с раннего стационарного этапа.

Литература

1. Бубнова М.Г., Аронов Д.М. Сердечно-сосудистые заболевания, кардиореабилитация и сексуальная активность. Часть I: общие рекомендации и сердечно-сосудистые препараты. *CardioСоматика (Кардиосоматика)*. 2012; 3.
2. Levine GN, Steinke EE, Bakaeeen FG et al. Sexual activity and cardiovascular disease a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125: 1058–72.
3. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г., Рудоманов О.Г. (От имени участников исследования). Новые возможности Триметазидина МВ в лечении ишемической болезни сердца в условиях

- реальной клинической практики. Результаты Российского многоцентрового рандомизированного исследования «ПЕРСПЕКТИВА» (часть II). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 6: 70–80.
4. Belardinelli R, Purcaro A. Effect of Trimetazidine on the contractile response of chronically dysfunctional myocardium to long-dose dobutamine in ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2001; 22 (23): 2164–70.
 5. Kostis JB, Jackson G, Rosen R et al. R. Sexual dysfunction and cardiac risk (the Second Princeton Consensus Conference). *Am J Cardiol* 2005; 96: 313–21.
 6. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction) *Circulation* 2004; 110: e82–e292.
 7. Tuttle WB, Cook WL, Fitch E. Sexual behavior in postmyocardial infarction patients *Am J Cardiol* 1994; 13: 140–53.
 8. Бубнова МГ, Сеченова Е.В., Аронов Д.М. Оценка эффективности ранней комплексной постстационарной реабилитации больных коронарной болезнью сердца после вмешательства на коронарных сосудах на диспансерно-поликлиническом этапе. Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии. 2011; 1: 86–91.
 9. Dababreh JI, 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.
 10. 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.
 11. Moullier J, Ablom A, Hulting J et al. Sexual activity as a trigger of myocardial infarction: a case-crossover analysis in the Stockholm Heart Epidemiology Programmer (SHEEP). *Heart* 2001; 86: 387–90.
 12. DeBusk RF, Blomqvist CG, Kouckoukos 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.
 13. Papadopoulos C, Shelley SI, Piccolo M et al. Sexual activity after coronary bypass surgery. *Chest* 1986; 90: 681–5.
 14. Lukkarinen H, Lukkarinen O. Sexual satisfaction among patients after coronary bypass surgery or percutaneous transluminal angioplasty: eight-year follow-up. *Heart Lung* 2007; 36: 262–9.
 15. Rastogi S, Rodriguez JJ, Kapur V, Schwarz ER. Why do patients with heart failure suffer from erectile dysfunction? A critical review and suggestions on how to approach this problem. *Int J Impot Res* 2005; 17 (Suppl. 1): S25–S36.
 16. Jaarsma T. Sexual problems in heart failure patients. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2002; 1: 61–7.
 17. Schwarz ER, Kapur V, Bionat S et al. The prevalence and clinical relevance of sexual dysfunction in women and men with chronic heart failure. *Int J Impot Res* 2008; 20: 85–91.
 18. Flynn KE, Pincha IL, Whellan DJ et al. HF-ACTION Investigators. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial [published correction appears in *JAMA* 2009; 301: 1451–9; 302: 2322].
 19. Belardinelli R, Licalaprice F, Faccenda E et al. Effects of short-term moderate exercise training on sexual function in male patients with chronic stable heart failure. *Int J Cardiol* 2005; 101: 83–90.
 20. Jaarsma T, Dracup K, Walden J, Stevenson LW. Sexual function in patients with advanced heart failure. *Heart Lung* 1996; 25: 262–70.
 21. Stanek EJ, Oates MB, McGhan WF et al. Preferences for treatment outcomes in patients with heart failure: symptoms versus survival. *J Card Fail* 2000; 6: 225–32.
 22. Heidbuchel H, Panbuizen-Goedkoop N, Corrado D et al. Study Group on Sports Cardiology of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports in patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions, part I: supraventricular arrhythmias and pacemakers. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 475–84.
 23. Heidbuchel H, Corrado D, Biffi A et al. Study Group on Sports Cardiology of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports of patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions, part II: ventricular arrhythmias, channelopathies and implantable defibrillators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 676–86.
 24. Pelliccia A, Zipes DP, Maron BJ. Bethesda Conference and the European Society of Cardiology Consensus Recommendations revisited: a comparison of U.S. and European criteria for eligibility and disqualification of competitive athletes with cardiovascular abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1990–6.
 25. Kavanagh T, Shephard RJ. Sexual activity after myocardial infarction. *Can Med Assoc J* 1977; 116: 1250–3.
 26. Fries R, Konig J, Schafers HJ, Bobm M. Triggering effect of physical and mental stress on spontaneous ventricular tachyarrhythmias in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Clin Cardiol* 2002; 25: 474–8.
 27. Steinke EE. Sexual concerns of patients and partners after an implantable cardioverter defibrillator. *Dimens Crit Care Nurs* 2003; 22: 89–96.
 28. Steinke EE, Gill-Hopple K, Valdez D, Wooster M. Sexual concerns and educational needs after an implantable cardioverter defibrillator. *Heart Lung* 2005; 34: 299–308.
 29. Vazquez LD, Sears SF, Shea JB, Vazquez PM. Sexual health for patients with an implantable cardioverter defibrillator. *Circulation* 2010; 122: e465–e7.
 30. Steinke EE, Gill-Hopple K, Valdez D, Wooster M. Sexual concerns and educational needs after an implantable cardioverter defibrillator. *Heart Lung* 2005; 34: 299–308.
 31. Sears SF, Kovacs AH, Conti JB, Handberg E. Expanding the scope of practice for cardiac rehabilitation: managing patients with implantable cardioverter defibrillators. *J Cardiopulm Rehabil* 2004; 24: 209–15.
 32. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS et al. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980–2006. *Circulation* 2009; 119: 1085–92.
 33. Maron BJ. Contemporary insights and strategies for risk stratification and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2010; 121: 445–56.
 34. Bonow RO, Cbeililn MD, Crawford MH, Douglas PS. Task Force 3: valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1334–40.
 35. Vigil M, Kaemmerer M, Seifert-Klauss V et al. Contraception in women with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1317–21.
 36. Vigil M, Hager A, Bauer U et al. Sexuality and subjective wellbeing in male patients with congenital heart disease. *Heart* 2009; 95: 1179–83.
 37. Верткин АЛ, Пушкарь ДЮ, Тополянский АВ, Сегал АС. Эректильная дисфункция. Лечащий врач. 2003; 7: 1–7.
 38. Верткин АА, Пушкарь ДЮ, Долаберидзе ДЗ, Полуфанова Ю.С. Современные представления об эректильной дисфункции и новые методы ее лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005; 4 (3): 101–12.
 39. Webb DJ, Freestone S, Allen MJ, Muirhead GJ. Sildenafil citrate and blood-pressure-lowering drugs: results of drug interaction studies with an organic nitrate and a calcium antagonist. *Am J Cardiol* 1999; 83: 21C–28C.
 40. Kloner RA, Hutter AM, Emmick JT et al. Time course of the interaction between tadalafil and nitrates. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1855–60.
 41. Kloner RA. Cardiovascular effects of the 3 phosphodiesterase-5 inhibitors approved for the treatment of erectile dysfunction. *Circulation* 2004; 110: 3149–55.
 42. Kloner R. Erectile dysfunction and hypertension. *Int J Impot Res* 2007; 19: 296–302.

43. Kapur V, Chien CV, Fuess JE, Schwarz ER. The relationship between erectile dysfunction and cardiovascular disease. The role of PDE-5 inhibition in sexual dysfunction and cardiovascular disease. *Rev Cardiovasc Med* 2008; 9 (3): 187–95.
44. Верткин АЛ, Моргунов ЛЮ, Звягинцева ЕИ. Левитра: многогранность действия, перспективы применения. *КардиоСоматика (Кардиосоматика)*. 2011; 2: 70–4.
45. Wespes E, Amar E, Eardley F et al. Сексуальная дисфункция у мужчин: эректильная дисфункция и преждевременная эякуляция. Рекомендации Европейской ассоциации урологов. Пер. М.Н.Климова.
46. Carson CC, Burnett AL, Levine LA et al. The efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in clinical populations: an update. *Urology* 2002; 60 (Suppl. 2B): 12–27.
47. Padma-Nathan H, Eardley I, Kloner RA et al. A 4-year update on the safety of sildenafil citrate (Viagra). *Urology* 2002; 60 (Suppl. 2B): 67–90.
48. Conti CR, Pepine CJ, Sweeney M. Efficacy and safety of sildenafil citrate in the treatment of erectile dysfunction in the patients with ischemic heart disease. *Am J Cardiol* 1999; 83: 29C–34C.
49. Hermann HC, Chang G, Klugherz BD et al. Hemodynamic effect of sildenafil in men with severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 1622–6.
50. Arruda-Olson AM, Maboney DW, Nebra A et al. Cardiovascular effects of sildenafil during exercise in man with known or probable coronary artery disease: a randomized crossover trial. *JAMA* 2002; 287: 719–25.
51. Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases functional implications of multiple isoforms. *Physiol Rev* 1995; 75: 725–48.
52. Карпов ЮА. Лечение эректильной дисфункции у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: от обсуждения безопасности к потенциально благоприятным эффектам. *Кардиология*. 2004; 1: 83–7.
53. Halcox JP, Nour KR, Zalos G et al. The effect of sildenafil on human vascular function, platelet activation, and myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1232–40.
54. 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.
55. Friedman S. Cardiac disease, anxiety, and sexual functioning. *Am J Cardiol* 2000; 86: 46F–50F.
56. Moser DK, Dracup K, Evangelista LS et al. Comparison of prevalence of symptoms of depression, anxiety, and hostility in elderly patients with heart failure, myocardial infarction, and a coronary artery bypass graft. *Heart Lung* 2010; 39: 378–85.
57. Roose SP, Seidman SN. Sexual activity and cardiac risk: is depression a contributing factor? *Am J Cardiol* 2000; 86: 38F–40F.
58. Lai YH, Hsieh SR, Ho WC, Chiou AF. Factors associated with sexual quality of life in patients before and after coronary artery bypass grafting surgery. *J Cardiovasc Nurs* 2011; 26: 487–96.
59. Phan A, Ishak WW, Shen BJ et al. Persistent sexual dysfunction impairs quality of life after cardiac transplantation. *J Sex Med* 2010; 7: 2765–73.
60. Nicolosi A, Moreira ED Jr, Villa M, Glasser DB. A population study of the association between sexual function, sexual satisfaction and depressive symptoms in men. *J Affect Disord* 2004; 82: 235–43.

* ———

Антрациклиновая кардиотоксичность: перспективы использования ивабрадина

Ю.А.Васюк¹, Е.Л.Школьник¹, В.В.Несветов¹, Л.Д.Школьник², Г.В.Варлан², А.В.Пильщиков³

¹ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава РФ;

²Городская клиническая больница №14 им. В.Г.Короленко, Москва;

³Городская поликлиника №20, Москва

Резюме. Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным онкологическим заболеванием у женщин, занимая в структуре заболеваемости 16%. Химиотерапевтическое лечение наряду с хирургическим и лучевой терапией – один из компонентов, позволяющих значительно снизить смертность больных. Препараты антрациклинового ряда (доксорубин, эпирубицин) являются одними из наиболее эффективных для лечения РМЖ и входят в большинство стандартных схем химиотерапевтического лечения этого заболевания. Однако их активное клиническое применение ограничено кумулятивным и дозозависимым кардиотоксическим действием. В обзоре представлены основные механизмы развития антрациклиновой кардиотоксичности, способы диагностики, существующие методы лечения. На основании экспериментальных и клинических исследований обсуждаются возможности применения ингибитора f-каналов синусового узла ивабрадина для профилактики и лечения кардиотоксического действия препаратов антрациклинового ряда.

Ключевые слова: кардиотоксичность, ивабрадин, доксорубин, патогенез.

Anthracycline cardiotoxicity: Prospects for using ivabradine

Yu.A.Vasyuk¹, E.L.Shkolnik¹, V.V.Nesvetov¹, L.D.Shkolnik², G.V.Varlan², A.V.Pilshchikov³

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry;

²City Clinical Hospital Fourteen, Moscow;

³City Polyclinic Twenty, Moscow

Summary. Breast cancer is the most common cancer in females, accounting for 16% in the structure of morbidity. Chemotherapy along with surgery and radiation therapy is one of the components that can considerably reduce mortality rates in patients with breast cancer. Anthracyclines (doxorubicin, epirubicin) are one of the most efficacious drugs used to treat breast cancer and included into most standard chemotherapy regimens for this disease. However, their active clinical use is limited by cumulative and dose-dependent cardiotoxic effects. The review shows the basic mechanisms of anthracycline cardiotoxicity, diagnostic procedures, and existing treatment options. Based on experimental and clinical evidence, the authors discuss whether the sinus node f channel inhibitor ivabradine may be used to prevent and treat the cardiotoxic effect of anthracyclines.

Key words: cardiotoxicity, ivabradine, doxorubicin, pathogenesis.

Сведения об авторах

Юрий Александрович Васюк – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической функциональной диагностики ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава РФ

Евгений Леонидович Школьник – д-р мед. наук, доц. каф. клинической функциональной диагностики ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава РФ. E-mail: eshkolnik@mail.ru

Валерий Валерьевич Несветов – аспирант каф. клинической функциональной диагностики ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава РФ

Леонид Донович Школьник – д-р мед. наук, проф., зав. онкохирургическим отд-нием ГКБ №14 им. В.Г.Короленко

Геннадий Валентинович Варлан – д-р мед. наук, зав. химиотерапевтическим отд-нием ГКБ №14 им. В.Г.Короленко

Андрей Валерьевич Пильщиков – врач-онколог Городской поликлиники №20

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным онкологическим заболеванием у женщин, занимая в структуре заболеваемости 16% [1].

Химиотерапевтическое лечение наряду с хирургическим и лучевой терапией – один из компонентов, позволяющих значительно снизить смертность больных. Препараты антрациклинового ряда (доксорубин, эпирубицин) являются одними из наиболее эффективных для лечения РМЖ и входят в большинство стандартных схем химиотерапевтического лечения этого заболевания [2]. Однако их активное клиническое применение ограничено кумулятивным и дозозависимым кардиотоксическим действием, которое может привести как к бессимптомной систолической дисфункции, так и к развернутой хронической сердечной недостаточности (ХСН), сопровождающейся значительным снижением качества жизни и крайне неблагоприятным прогнозом

[3, 4]. Новые химиотерапевтические препараты для лечения РМЖ также неблагоприятно воздействуют на сердечно-сосудистую систему [5]. К ним относят таксаны, алкилирующие агенты, антиметаболиты, а также некоторые новые препараты таргетной терапии, такие как трастузумаб, бевацизумаб и ингибитор тирозинкиназы – суинитиниб [5–8]. Лучевая терапия РМЖ также может приводить к патологии сердца, однако связанные с ней изменения выявляются, как правило, спустя годы после воздействия [5]. В связи с увеличением числа больных РМЖ, а также увеличением их выживаемости воздействие противоракового лечения на сердечно-сосудистую систему становится все более важным.

К факторам риска развития кардиотоксического действия химиотерапевтического лечения относят режим химиотерапии, а также возраст, ожирение, гиподинамию, наличие сердечно-сосудистых заболеваний [5].

Механизм токсического действия антрациклинов отличается от терапевтического и обусловлен множественным воздействием на кардиомиоциты, включая апоптоз, изменения в гомеостазе железа, дисрегуляцию кальциевого гомеостаза и митохондриальную дисфункцию [9]. Еще одним механизмом повреждения сердца антрациклинами является активация перекисного окисления липидов [10]. Индуцированное доксорубицином нарушение систолической функции левого желудочка (ЛЖ) связано с ранними изменениями симпатико-парасимпатического баланса в сторону преобладания симпатического тонуса. Эпирубин обладает меньшей кардиотоксичностью при расчете по дозе в сравнении с доксорубицином, что позволяет использовать более высокие кумулятивные дозы препарата до достижения порога кардиотоксичности (900 мг/м² в сравнении с 450 мг/м² для доксорубицина). Однако чтобы получить сопоставимый с доксорубицином терапевтический эффект, эпирубин должен применяться в более высоких дозах (на 25–50%). В соответствии с проведенным метаанализом клинических исследований разницы между этими двумя препаратами в риске развития ХСН не получено [11].

В Российской Федерации для определения кардиотоксического действия химиопрепаратов традиционно используется электрокардиография (ЭКГ), не обладающая достаточной чувствительностью для ранней диагностики повреждения сердца. В рекомендациях Европейского общества онкологов 2009 г. [12] для мониторинга состояния пациентов в дополнение к ЭКГ предлагается активно использовать эхокардиографию (ЭхоКГ) с исходным определением систолической и диастолической функции для всех пациентов перед проведением антрациклиновой химиотерапии с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (курение, дислипидемия, ожирение) или старше 60 лет, или сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца – ИБС и т.д.), или предшествующим облучением зоны средостения; для всех пациентов перед терапией моноклональными антителами (трастузумаб).

Повторное проведение ЭхоКГ показано после выполнения 1/2 общей дозы доксорубицина или по достижении общей дозы доксорубицина 300 мг/м² (у лиц старше 60 лет при дозе 240 мг/м²). Также рекомендуется контрольное ЭхоКГ-обследование через 3, 6 и 12 мес после окончания терапии антрациклинами. Периодическое ЭхоКГ-обследование (каждые 3 мес) рекомендовано больным на терапии моноклональными антителами.

Наибольшее внимание в рекомендациях при ЭхоКГ-мониторинге уделяется фракции выброса (ФВ) ЛЖ. Снижение ФВ ЛЖ более 20% от исходного уровня или любое снижение менее 50% требует пересмотра терапии, назначения сердечно-сосудистых препаратов и активного наблюдения. Следует отметить, что в некоторых клинических исследованиях с моноклональными антителами использовалось более строгое определение кардиотоксичности [13]: снижение ФВ ЛЖ более чем на 5% до уровня менее 55% в сочетании с симптомами ХСН или снижение более чем на 10% до уровня менее 55%.

Однако в силу патофизиологического механизма кардиотоксического действия доксорубицина снижение ФВ ЛЖ происходит только при значительном объеме поврежденных кардиомиоцитов.

Наряду с ЭхоКГ-оценкой систолической и диастолической функции ЛЖ для ранней диагностики кар-

диотоксичности могут использоваться разные биомаркеры. Так, даже небольшое повышение уровня тропонина I (TnI) после введения химиопрепаратов считается мощным индикатором повреждения ЛЖ и неблагоприятного прогноза [14]. Кроме того, это может быть использовано для предсказания последующего развития систолической дисфункции ЛЖ на очень ранней стадии. По данным D.Cardinale и соавт., прирост TnI отмечается у 32% больных на фоне терапии антрациклинами [14]. При этом измерения проводились серийно через 12, 24, 36 и 72 ч после окончания приема препарата. Появились данные и о возможности использования высокочувствительного TnI (повышение до 30 пг/мл) для диагностики кардиотоксичности [15].

Истинную распространенность хронической кардиотоксичности определить достаточно сложно в силу разных определений кардиотоксичности и, как правило, недостаточного времени наблюдения за больными в рамках клинических исследований.

Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что распространенность ХСН составляет 3,0% у больных, получающих кумулятивную дозу доксорубицина 400 мг/м², вероятность увеличивается до 7,5% при общей дозе 550 мг/м² и до 18,0% – при 700 мг/м² [16]. При сочетанной терапии доксорубицином и трастузумабом дисфункция миокарда развивается в 27% случаев [17]. У пожилых пациентов (старше 67 лет) частота развития кардиомиопатии в течение 3 лет после лечения достигает 42% [18].

В долгосрочном проспективном исследовании 120 больных с распространенным РМЖ у пациенток, получивших высокие кумулятивные дозы эпирубицина (850–1000 мг/м²) риск развития ХСН составил 11% через 1 год после терапии, а через 5 лет – 20% [19].

До настоящего времени не проводилось специальных крупномасштабных исследований по лечению пациентов с антрациклиновой кардиомиопатией. При этом прогноз для этих больных значительно более неблагоприятный, чем при других причинах снижения систолической функции ЛЖ. В ранних исследованиях однолетняя смертность больных с антрациклиновой кардиомиопатией достигала 50% [20]. Лечение пациентов с развернутой клиникой ХСН проводится в соответствии с общими рекомендациями, хотя доказательная база для этого достаточно слабая. Относительно интервенционных методик имеются данные о том, что трансплантация сердца и ресинхронизирующая терапия не менее эффективны при антрациклиновой кардиомиопатии, чем при других неишемических кардиомиопатиях [21, 22].

Из медикаментозной терапии имеются единичные исследования об улучшении клинического состояния и сократимости ЛЖ на фоне терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и β-блокаторами. Так, в исследовании у 25 пациентов с антрациклиновой кардиомиопатией достоверное улучшение ФВ ЛЖ отмечалось только при комбинированной терапии ИАПФ и β-блокаторами (с 26±10,0% до 37±17,6%, *p*<0,019) [23]. В исследовании D.Cardinale у 201 пациента с ФВ<45% на фоне химиотерапевтического лечения назначение комбинации эналаприла и карведилола привело к восстановлению функции ЛЖ у 42% больных [24]. При этом ответ на терапию напрямую зависел от времени начала терапии. Ни у одного из пациентов со снижением ФВ ЛЖ более 6 мес ответа на терапию не отмечалось.

Еще меньше данных об эффективности сердечно-сосудистых препаратов в профилактике кардиоток-

сичности. Так, в рандомизированном исследовании у 50 пациентов шестимесячное назначение карведилола в суточной дозе 12,5 мг препятствовало снижению ФВ ЛЖ на фоне химиотерапии, в то время как в контрольной группе ФВ ЛЖ снизилась на 17% [25]. Той же группой авторов было показано, что шестимесячное назначение небиволола в дозе 5 мг/сут препятствует росту конечного диастолического размера ЛЖ и мозгового натрийуретического пептида [26]. В открытом рандомизированном исследовании D.Cardinale и соавт. назначение эналаприла в течение года пациентам с повышением TnI на фоне химиотерапии препятствовало снижению ФВ ЛЖ, в то время как в контрольной группе значимое снижение ФВ ЛЖ отмечалось у 43% больных [27]. С другой стороны, в трехлетнем проспективном исследовании у 147 пациентов с лимфомой не было обнаружено протективного действия эналаприла и метопролола [28].

В настоящее время установлено, что высокая частота сердечных сокращений (ЧСС) является независимым фактором риска общей, внезапной и сердечно-сосудистой смертности [29, 30]. С одной стороны, ЧСС является важнейшим фактором, определяющим потребление миокардом кислорода, с другой – длительность диастолы в значительной мере влияет на коронарный кровоток. Относительно недавно было показано, что высокая ЧСС является независимым долгосрочным предиктором смерти от онкологических заболеваний с наибольшим риском при ЧСС > 73 уд/мин [31].

Ивабрадин – инновационный препарат, механизм действия которого связан с селективным ингибированием f-каналов в клетках синусового узла. Они активируются при гиперполяризации и являются ключевым регулятором скорости спонтанной диастолической деполаризации. Избирательная блокада If-токов под действием ивабрадина приводит к урежению ЧСС в покое и к уменьшению тахикардии в ответ на активацию симпатoadrenalовой системы без дополнительного снижения артериального давления – АД [32]. Данный механизм обуславливает его антиангинальное и антиишемическое действие.

Увеличение времени наполнения желудочков и сохранение сократительной способности миокарда, наблюдаемые при применении ивабрадина, приводят к значительному повышению ударного объема сердца. За счет увеличения ударного объема ивабрадин способен поддерживать на должном уровне сердечный выброс [33].

Эффективность и безопасность ивабрадина у пациентов со стабильным течением ИБС подтверждена в нескольких крупномасштабных исследованиях [34].

В 2010 г. были опубликованы результаты крупномасштабного исследования SHIFT, в котором изучались эффективность и безопасность ивабрадина у пациентов с ХСН и тяжелой систолической дисфункцией ЛЖ [36]. Добавление ивабрадина к оптимальной терапии ХСН привело к снижению сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций в связи с ХСН на 18%.

Несмотря на то, что основным механизмом действия ивабрадина при ИБС и ХСН считается селективное снижение ЧСС, к настоящему времени появились данные о благоприятном влиянии ивабрадина на показатели оксидативного стресса и дисфункцию эндотелия. Так, в недавней публикации было показано, что терапия ивабрадином в течение 20 нед приводит к уменьшению образования реактивных форм кислорода и восстановлению функции эндотелия у животных с дислипидемией [37]. Уменьшение обра-

Для широкой клинической практики

Кораксан®

Ивабрадин



- в монотерапии при непереносимости или противопоказаниях к бета-блокаторам^{1,2}
- в комбинации с бета-блокаторами при их недостаточной эффективности³
- при хронической сердечной недостаточности⁶

Кораксан:

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

Независимо от предшествующей терапии!

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



Регистрационный номер ЛС-000885 от 18.08.2010

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

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

**1 таблетка утром,
1 таблетка вечером**

зования активных форм кислорода и перекисного окисления липидов при терапии ивабрадином было показано ранее независимой группой исследователей [38]. Та же группа авторов опубликовала в «Европейском кардиологическом журнале» исследование, показавшее не только улучшение функции эндотелия на фоне терапии ивабрадином, но и связанное с этим образование коллатералей [39].

С другой стороны, назначение ивабрадина приводит к восстановлению диастолической функции ЛЖ и уменьшению фиброза миокарда желудочков и предсердий [40]. В экспериментальном исследовании с моделью развития сердечной недостаточности на фоне инфузии ангиотензина II было показано, что терапия ивабрадином, но не метопрололом, препятствует развитию сердечной недостаточности за счет уменьшения процессов фиброза, воспаления и апоптоза кардиомиоцитов [41]. Благоприятное действие ивабрадина на процессы ремоделирования и систолическую функцию ЛЖ было продемонстрировано в субисследовании SHIFT [42]. Восьмимесячная терапия ивабрадином привела к достоверному уменьшению конечно-систолического объема (КСО) и ФВ ЛЖ. Увеличение ФВ ЛЖ > 5% и уменьшение КСО > 15% отмечалось в группе ивабрадина в 1,5 раза чаще, чем в группе плацебо. При этом влияние ивабрадина на показатели ремоделирования было не менее выраженным у больных с неишемической этиологией ХСН.

В 2012 г. в экспериментальном исследовании было показано, что профилактическое назначение ивабрадина перед началом терапии доксорубицином препятствует развитию кардиотоксического действия [43]. Терапия доксорубицином приводила к повышению ЧСС, снижению активности антиоксидантных систем супероксид дисмутаза и каталазы, повышению уровня ферментов (лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы МВ), в то время как терапия ивабрадином на фоне снижения ЧСС восстанавливала активность антиоксидантных систем до уровня контрольной группы и препятствовала повреждению кардиомиоцитов.

И.В.Решина и соавт. в клиническом исследовании у 95 пациентов с проявлениями кардиотоксического действия химиотерапевтических препаратов (доксорубицин, цисплатин) показали высокую эффективность ивабрадина в купировании основных проявлений: симптомов (сердцебиение, перебои в работе сердца, одышка) и разнообразных нарушений на ЭКГ [44].

В настоящее время в соответствии с базой данных www.clinicaltrials.gov проводится более 60 исследований по диагностике и профилактике кардиотоксического действия химиотерапевтических средств. Большая часть исследований по профилактике проводится с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и β -блокаторами. Однако снижение АД не позволяет использовать препараты этих групп в дозировках, доказавших свою эффективность при сердечно-сосудистых заболеваниях. Ивабрадин – первый представитель класса ингибиторов f-каналов синусового узла, позволяет селективно снизить ЧСС, являющуюся фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности без дополнительного снижения АД. Данные экспериментальных исследований показывают, что ивабрадин действует на основные звенья антрациклиновой кардиотоксичности: образование активных форм кислорода, дисфункцию эндотелия и апоптоз кардиомиоцитов. Первые экспериментальные и клинические исследования подтвер-

ждают возможность ивабрадина в профилактике и купировании симптомов кардиотоксического действия антрациклинов и предполагают проведение проспективного исследования.

Литература

1. Siegel R, Ward E, Brawley O. Cancer statistics, 2011. *A Cancer J Clin* 2011; 61 (4): 212–36.
2. O'Shaughnessy J, Twelves C, Aapro M. Treatment for anthracycline-pretreated metastatic breast cancer. *Oncologist* 2002; 7 (Suppl. 6): 4–12.
3. Swain S, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003; 97: 2869–79.
4. Mercurio G, Cadeddu C, Piras A et al. Early epirubicin-induced myocardial dysfunction revealed by serial tissue doppler echocardiography: correlation with inflammatory and oxidative stress markers. *Oncologist* 2007; 12: 1124–33.
5. Jones LW, Haykowsky MJ, Swartz JJ et al. Early breast cancer: therapy and cardiovascular injury. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1435–41.
6. Jones RL, Ewer MS. Cardiac and cardiovascular toxicity of nonanthracycline anticancer drugs. *Exp Rev Anticancer Ther* 2006; 6: 1249–69.
7. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL et al. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7685–96.
8. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007; 370: 2011–9.
9. Vergely C, Delemasure S, Cottin Y, Rochette L. Preventing the cardiotoxic effects of anthracyclines: from basic concepts to clinical data. *Heart Metab* 2007; 35: 1–7.
10. Singal PK, Illicovic N, Timao U et al. Adriamycin cardiomyopathy: pathophysiology and prevention. *FASEB J* 1997; 11 (12): 931–6.
11. Van Dalen EC, Michiels EM, Caron HN, Kremer LC. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: CD005006.
12. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F et al. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): 277–82.
13. Albini A, Pennesi G, Donatelli F et al. Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: The Need for Cardio-Oncology and Cardio-Oncological Prevention. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102 (1): 14–25.
14. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004; 109 (22): 2749–54.
15. Saavaya H, Sebag IA, Plana JC et al. Assessment of Echocardiography and Biomarkers for the Extended Prediction of Cardiotoxicity in Patients treated with Anthracyclines, Taxanes and Trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5 (5): 596–603.
16. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979; 91: 710–7.
17. Seidman A, Hudis C, Pierri MK et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002; 20 (5): 1215–21.
18. Chen J, Long JB, Hurria A et al. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60 (24): 2504–12. Epub 2012 Nov 14.
19. Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncol* 2002; 13: 699–709.
20. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979; 1: 710–7.
21. Lemman AJ, Wang L, Wigger M et al. Heart Transplant Survival Outcomes for Adriamycin-Dilated Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2012.
22. Rickard J, Kumbhani DJ, Baranowski B et al. Usefulness of cardiac resynchronization therapy in patients with Adriamycin-induced cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2010; 105 (4): 522–6.

23. Tallaj JA, Franco V, Rayburn BK et al. Response of Doxorubicin-induced Cardiomyopathy to the Current Management Strategy of Heart Failure. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 2196–201.
24. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G et al. Anthracycline-Induced Cardiomyopathy: Clinical Relevance and Response to Pharmacologic Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55 (3): 213–20.
25. Kalay N, Basar E, Ozdogru I et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48 (11): 2258–62.
26. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: A randomized control study. *Int J Cardiol* 2012.
27. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006; 114 (23): 2474–81.
28. Georgakopoulos P, Roussou P, Matsakas E. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: A prospective, parallel group, randomized, controlled study with 36-month follow-up. *Am J Hematol* 2010; 85 (11).
29. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. *Кардиология*. 2005; 10: 45–50.
30. Seccareccia F, Panizzo F, Dima F et al. Heart rate as a predictor of mortality: the MATISS Project. *Am J Public Health* 2001; 91: 1258–63.
31. Jouven X, Escolano S, Celermajer D et al. Heart Rate and Risk of Cancer Death in Healthy Men. *PLoS One* 2011; 6 (8): e21310.
32. Brown HF, DiFrancesco D, Noble SJ. How does adrenaline accelerate the heart? *Nature* 1979; 280: 235–6.
33. Mulder P, Barbier S, Chagraoui A et al. Long-term heart rate reduction induced by the selective If current inhibitor ivabradine improves left ventricular dysfunction and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. *Circulation* 2004; 109: 1674–9.
34. Tardif JC, Ponikowski P, Kaban T et al. Efficacy of the If current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009; 30 (5): 540–8.
35. Fox K, Ford I, Steg PG et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 807–16.
36. Swedberg K, Komajda M, Bohm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376 (9744): 875–85.
37. Schon S, Schulz E, Wenzel P. Differential effects of heart rate reduction with ivabradine in two models of endothelial dysfunction and oxidative stress. *Basic Res Cardiol* 2011; 106: 1147–58.
38. Custodis F, Baumbäkel M, Schlimmer N et al. Heart rate reduction by ivabradine reduces oxidative stress, improves endothelial function, and prevents atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2008; 117 (18): 2377–87.
39. Schirmer SH, Degen A, Baumbäkel M et al. Heart-rate reduction by If-channel inhibition with ivabradine restores collateral artery growth in hypercholesterolemic atherosclerosis. *Eur Heart J* 2012; 33 (10): 1223–31.
40. Busseuil D, Shi Y, Mecteau M et al. Heart rate reduction by ivabradine reduces diastolic dysfunction and cardiac fibrosis. *Cardiology* 2010; 117 (3): 234–42.
41. Becher PM, Lindner D, Miteva K et al. Role of heart rate reduction in the prevention of experimental heart failure: comparison between If-channel blockade and α -receptor blockade. *Hypertension* 2012; 59 (5): 949–57.
42. Tardif JC, O'Meara E, Komajda M. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. *Eur Heart J* 2011; 32 (20): 2507–15.
43. Colak MC, Parlakpınar H, Tasdemir S et al. Therapeutic effects of ivabradine on hemodynamic parameters and cardiotoxicity induced by doxorubicin treatment in rat. *Hum Exp Toxicol* 2012; 31 (9): 945–54.
44. Реушина И.В., Калягин А.Н., Серёда Н.Н. Применение ивабрадина с целью купирования кардиотоксических эффектов у больных онкологическими заболеваниями, получающих полихимиотерапию. *Cons. Med.* 2010; 12 (5): 110–3.

* —————

Влияние гипогликемии и выраженной вариабельности гликемии на течение сахарного диабета типа 2

А.С.Аметов, Ф.Т.Абаева

Кафедра эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава РФ, Москва

Резюме. Одной из главных задач современной диабетологии является предотвращение развития поздних осложнений сахарного диабета (СД). Изучению процессов, лежащих в основе развития осложнений, посвящено большое количество исследований, благодаря чему в настоящее время становятся известными новые патологические механизмы, предупреждая развитие которых мы имеем возможность остановить развитие осложнений заболевания, а значит, улучшить прогноз и качество жизни пациентов. Данные многочисленных исследований указывают на значительную роль гипогликемии и вариабельности гликемии в прогрессировании осложнений СД.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, гипогликемия, вариабельность гликемии, гликемический контроль.

Influence of hypoglycemia and glycemic variability on the course of Type 2 diabetes

A.S.Ametov, F.T.Abaeva

Department of Endocrinology and Diabetology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Summary. One of the main challenges of modern diabetology is to prevent the development of late complications of diabetes. Study of the processes underlying the development of complications is the subject of many studies, so that is now becoming aware of new pathological mechanisms, preventing which we are able to stop the development of diabetes complications, and thus improve the prognosis and quality of patient's life. Data from numerous studies indicate a significant role of hypoglycemia and glycemic variability in the progression of diabetes complications.

Key words: type 2 diabetes, hypoglycemia, glucose variability, glycemic control.

Сведения об авторах

Аметов Александр Сергеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава РФ

Абаева Фатима Тотразовна – аспирант каф. эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава РФ.
E-mail: fatima.abaeva@gmail.com

Долгое время основным и главным фактором, стимулирующим развитие осложнений сахарного диабета (СД), считалась гипергликемия, в связи с чем тактика стремления к максимально низким, приближенным к нормальным значениям гликемии казалась оправданной. Однако результаты исследования ACCORD дали весомые основания для пересмотра этого устоявшегося убеждения. В этом исследовании оценивалось влияние интенсивного (с целевым значением гликированного гемоглобина – HbA_{1c} 6,0%) и стандартного лечения (с целевым значением HbA_{1c} 7,0–7,9%) на риск развития осложнений у пациентов с $HbA_{1c} \geq 7,5\%$ и наличием макрососудистых осложнений в анамнезе. В группе интенсивного лечения HbA_{1c} спустя 4 мес составил 6,7%, спустя 1 год – до 6,4%. При этом главным результатом исследования стало увеличение смертности в группе интенсивной терапии на 22% по сравнению с группой стандартной терапии. Среди главных причин, вызвавших неблагоприятное развитие событий, обсуждались частые гипогликемические состояния (16,2% тяжелых гипогликемий в группе интенсивного контроля – ИК – по сравнению с 5,1% в группе стандартного контроля – СК) [1].

Другое, не менее значимое, исследование VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) также оценивало влияние ИК гликемии на развитие осложнений СД. В это исследование были включены пациенты с неудовлетво-

рительным углеводным обменом ($HbA_{1c} \geq 7,5\%$) на фоне приема перорального сахароснижающего препарата в максимальной дозе или инсулина. Для улучшения гликемического контроля участникам назначалась комбинация двух сахароснижающих препаратов: в группе ИК – в максимальных дозах, в группе СК – в 1/2 от максимальных доз. Первичной конечной точкой было время от рандомизации до первого появления основных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инфаркт головного мозга, смерть от сердечно-сосудистых причин, застойная сердечная недостаточность, операции по причине сосудистых заболеваний, неоперабельная ишемическая болезнь сердца, ампутация ишемической гангрены стопы). Через 6 мес после начала исследования зафиксировано снижение HbA_{1c} со стабилизацией его значений на уровне 8,4 и 6,9% в группах СК и ИК соответственно, достигшее запланированной разницы в 1,5%. При этом межгрупповых различий в частоте первичной конечной точки не выявлено. Она зарегистрирована у 264 против 235 пациентов в группах СК и ИК соответственно (33,5% против 29,5%; $p=0,14$). Не зафиксировано различий при анализе отдельных компонентов первичной конечной точки, в том числе по числу смертей от сердечно-сосудистой причины (33 против 40 случаев в группах СК и ИК соответственно; $p=0,26$). Не отмечено различий и по числу всех случаев смерти: 95 (группа СК)

против 102 (группа ИК); $p=0,62$. Микрососудистые осложнения СД также регистрировались одинаково часто. Однако гипогликемии чаще встречались в группе ИК (24,1% против 17,6%; $p<0,001$) [2]. Таким образом, применение интенсивной терапии со снижением уровня HbA_{1c} до целевых значений за 5,5 года исследований не привело к значимому улучшению прогноза в развитии сердечно-сосудистых осложнений, однако сопровождалось достоверным увеличением риска гипогликемии. По мнению авторов исследования, не исключено, что ИК, начатый в более ранние сроки СД, будет более эффективным, особенно если при этом удастся избежать эпизодов тяжелой гипогликемии.

В этой связи также вызывает интерес исследование ADVANCE, в котором оценивали целесообразность снижения $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ в перспективе развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД типа 2. Однако по результатам этого исследования исходы оказались более благоприятными в группе ИК, где значение $HbA_{1c} 6,5\%$ было достигнуто к концу 1-го года исследования и держалось в течение всего 5-летнего периода наблюдения. При этом важно, что на протяжении всего периода исследования сохранялся низкий риск развития гипогликемий (0,7 случаев на 100 пациентов в 1 год). В отношении развития осложнений в этой группе было установлено снижение риска микро- и макрососудистых осложнений на 10% ($p<0,013$), снижение сердечно-сосудистой смертности – на 12% ($p<0,12$), выраженное снижение риска развития нефропатии – на 21% ($p<0,006$) и макроальбуминурии – на 30% ($p<0,001$) [3].

Упомянутые исследования дали осознание того, что стремление к максимально низким значениям гликемии часто неоправданно, так как не только не приводит к снижению риска осложнений, но и часто сопряжено с увеличением риска сердечно-сосудистых катастроф и смертности. В связи с этим ведение пациента с СД типа 2 требует создания не только эффективного, но и безопасного гликемического профиля, который в первую очередь характеризуется низким риском развития осложнений, в частности гипогликемии.

Основной причиной развития гипогликемии является дисбаланс между уровнем инсулина и поступлением углеводов извне или из эндогенных источников. Передозировка инсулина, препаратов сульфаниламидов и глинидов, изменение фармакокинетики инсулина или пероральных сахароснижающих препаратов (вследствие замедленного клиренса, неправильной техники инъекции, лекарственного взаимодействия препаратов сульфаниламидов), а также повышение чувствительности к инсулину (длительная физическая нагрузка) являются основными триггерами для возникновения дисбаланса между уровнем инсулина и глюкозой крови у пациентов с СД типа 2.

В физиологических условиях при достижении порогового уровня гликемии 3,7 ммоль/л запускается гормональный контррегуляторный ответ на гипогликемию, который состоит из нескольких событий, включающих подавление секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы и стимуляцию секреции α -клеток с выделением глюкагона, который в свою очередь стимулирует гликогенолиз и глюконеогенез. При недостаточном эффекте глюкагона происходит стимуляция высвобождения контррегуляторных гормонов (адреналина, кортизола и соматотропного гормона) [4]. Таким же образом система

гормонального ответа функционирует и у пациентов, имеющих небольшой стаж СД. С увеличением длительности заболевания развивается нарушение функционирования системы контррегуляции, при этом самым ранним нарушением гормонального ответа является снижение секреции глюкагона, позднее – и адреналина, что повышает риск тяжелых гипогликемий. Причиной нарушения системы контррегуляции часто являются автономная нейропатия и снижение распознавания гипогликемии. Кроме того, нарушение гормонального ответа на гипогликемию происходит на фоне высокой концентрации инсулина в крови, что, как известно, характерно для СД типа 2.

Помимо этого, в исследовании S.Heller с помощью измерения контррегуляторных ответов было установлено, что два эпизода умеренной гипогликемии приводят к значительному снижению уровней глюкагона, адреналина и кортизола в плазме крови на следующий день после гипогликемии [5], т.е. сама гипогликемия способна вызывать снижение нейроэндокринного ответа на последующие эпизоды гипогликемии. Параллельно с этим происходит снижение нейрогенного ответа на гипогликемию. В исследовании было доказано, что однократный эпизод продолжительной гипогликемии снижает гормональный ответ на следующую гипогликемию, а каждая новая гипогликемия ухудшает контррегуляторный ответ. Это дает основания для формирования мотивации в предупреждении минимальной вероятности развития гипогликемии у пациентов с СД типа 2.

Наличие частых гипогликемий у пациента с СД типа 2 также способствует появлению выраженной вариабельности гликемии, которая наряду с глюкозотоксичностью способствует прогрессии осложнений СД типа 2.

В настоящее время механизмы отрицательного воздействия выраженной вариабельности гликемии на развитие и прогрессию осложнений СД хорошо известны. Установлено, что наряду с избыточным гликозилированием, являющимся следствием хронической гипергликемии, развитие и прогрессия осложнений СД есть результат патологического действия окислительного стресса, который активируется гипергликемией, но в большей степени выраженной вариабельностью гликемии. Окислительный стресс представляет собой избыточную продукцию свободных радикалов в результате увеличения субстратов окисления, а именно глюкозы и липидов, сочетающуюся со снижением активности антиоксидантных систем. Активные формы кислорода, которые образуются вследствие запуска оксидативного стресса, вызывают нарушение функции главного антиатерогенного вещества эндотелия сосудов – оксида азота, тем самым приводят к нарушению функции эндотелия, а следовательно, к развитию и прогрессированию сосудистых осложнений. Помимо этого, окислительный стресс запускает механизмы поражения β -клеток, чем еще сильнее усугубляет течение СД.

Таким образом, патогенез развития сосудистых осложнений на сегодняшний день трактуется как результат действия двух патологических процессов – избыточного гликозилирования и активации окислительного стресса. Оба эти процесса в разной степени активируются гипергликемией и выраженными колебаниями уровня глюкозы крови [6].

Следует отметить, что частые гипогликемии в сочетании с постпрандиальной гипергликемией, приводящие к формированию выраженных пиков гликемии, являются дополнительными повреждающими

факторами, ведущими к истощению и снижению массы β -клеток, в то время как постоянно повышенный уровень гликемии может и не приводить к этим последствиям.

Учитывая эти механизмы, целью ведения пациента с СД является создание такого гликемического профиля, при котором пациент будет иметь показатели гликемии в диапазоне допустимых минимальных и максимальных значений на протяжении суток.

Чаще всего у пациентов с СД типа 2 колебания гликемии связаны с приемом пищи. В исследованиях продемонстрировано, что образование свободных радикалов, продуктов оксидативного стресса увеличивается в постпрандиальном периоде и находится в прямой зависимости от постпрандиального уровня гликемии [7]. У пациентов с СД типа 2 в развитии постпрандиальной гипергликемии имеет значение нарушение раннего пика секреции инсулина, который составляет около 10% суточной секреции, однако играет важную роль, так как обеспечивает подавление выработки глюкозы печенью, подавление липолиза, секреции глюкагона, повышение чувствительности периферических тканей к инсулину. Утрата раннего пика секреции осуществляется на фоне функциональной несостоятельности β -клетки, характерной для СД типа 2.

При всей значимости гипогликемии в формировании благоприятного гликемического статуса пациента зачастую диагностика гипогликемических состояний бывает затруднена вследствие развития автономной нейропатии и отсутствия проявлений со стороны симпатической нервной системы, что ведет к нивелированию клинических симптомов и потере возможности коррекции сахароснижающей терапии или режима двигательной активности. В этой связи особое значение приобретает активный самоконтроль гликемии как единственный способ диагностики гипогликемии. Согласно документу «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД» для обеспечения адекватного гликемического статуса пациент должен осуществлять контроль гликемии не менее 3 раз в день [8]. В 2007 г. Международная диабетическая федерация опубликовала руководство по контролю постпрандиальной гликемии. В нем подчеркивается значение контроля гликемии через 2 ч после еды в плане мониторинга эффективности проводимой терапии. Результаты многочисленных клинических исследований указывают на необходимость активного самоконтроля гликемии, который является важным компонентом в схеме управления СД типа 2. Так, в исследовании ROSSO проводилась ретроспективная оценка взаимосвязи самоконтроля гликемии со смертностью и сопряженными с СД сердечно-сосудистыми заболеваниями. Исследование длилось 6,5 года и включало 3268 пациентов. Конечными точками являлись осложнения СД (нефатальный инфаркт миокарда, инфаркт головного мозга, ампутации конечностей, слепота или перевод на гемодиализ) и смертность от всех причин. Было установлено, что регуляторный самоконтроль гликемии способствовал уменьшению общей смертности на 51%, а частота развития заболеваний, сопряженных с СД, уменьшилась на 31% среди всех пациентов. В подгруппе больных, полу-

чающих инсулин, смертность снизилась на 42%, частота возникновения сердечно-сосудистых заболеваний – на 28%. Наблюдалось значительное уменьшение фатальных и нефатальных микро- и макрососудистых событий у пациентов, проводящих регуляторный самоконтроль гликемии [9].

Таким образом, учитывая современные представления о патогенезе развития осложнений СД, ведение пациентов с СД помимо борьбы с гипергликемией должно быть сопряжено с минимизацией риска развития гипогликемии и уменьшением выраженности вариабельности гликемии. При этом неотъемлемой частью комплексной терапии СД является проведение пациентами активного самоконтроля, который является эффективным инструментом в управлении СД, без которого невозможно добиться стойкой компенсации углеводного обмена.

Одним из приборов, при помощи которого возможно самостоятельно проводить мониторинг уровня гликемии, является глюкометр, выпущенный компанией «Байер», – Контур ТС (CONTOUR TS). Тест-полоски к прибору Контур ТС автоматически кодируют глюкометр, избавляя от этой процедуры пациента. При установке тест-полоски прибор автоматически считывает ее характеристики и самокодируется, что позволяет исключить дополнительные ошибки в измерении. Необходимо отметить особую природу фермента, используемого в тест-полосках. Он восприимчив исключительно к глюкозе и не взаимодействует с кислородом и лекарственными средствами, часто содержащимися в крови пациента с диабетом.

Литература

1. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358 (24): 2545–59.
2. William Duckworth MD, Carlos Abraira MD, Thomas Moritz MS for the VADT Investigators. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129–39. DOI: 10.1056/NEJMoa0808431
3. The ADVANCE Collaborative Group. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–72.
4. Аметов А.С., Иванова Е.В. Гипогликемия. Сахарный диабет 2 типа: проблемы и решения. Под ред. А.С.Аметова, 2011; с. 115–43.
5. Heller S, Chapman J, McCloud J, Ward J. Unreliability of reports of hypoglycaemia by diabetic patients. *BMJ* 1995; 310: 440.
6. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
7. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes* 2005; 54: 1–7.
8. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С., Андциферов М.Б. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет*. 2011; 1: 98–108.
9. Martin S, Schneider B, Heinemann L et al. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study. *German Diabetes Clinic, German Diabetes Centre at the Heinrich-Heine-University, Dusseldorf, Germany*.
10. Bonora E, Calcaterra F, Lombardi S et al. Plasma glucose levels Throughout the Day and HbA_{1c} Interrelationships in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 2023–9.

Современные представления о дезагрегантной терапии для больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями

А.А.Ломоносова, Е.А.Золозова, Е.В.Саютина, В.В.Чигинева

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава РФ

Резюме. Первое место в формировании показателей заболеваемости и смертности населения занимают сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания. Наиболее распространены заболевания, связанные с атеросклеротическим поражением артерий. В статье приведены результаты крупных многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которых оценивалась эффективность дезагрегантов. Данная группа препаратов в терапии больных атеросклерозом или с факторами риска его развития достоверно снижает смертность, обусловленную атеротромбозом. Рассмотрены основные клинические состояния, при которых сохраняется высокий риск развития атеротромботических осложнений.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, дезагрегантная терапия, факторы риска, артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт, сахарный диабет, фибрилляция предсердий.

Modern ideas of antiplatelet therapy in patients with cardiovascular diseases

A.A.Lomonosova, E.A.Zolozova, E.V.Sayutina, V.V.Chigineva

Russian medical academy of postgraduate education

Summary. First place in the formation of morbidity and mortality in cardiovascular and cerebrovascular disease. The most common diseases associated with atherosclerosis of the arteries. This article presents the results of large multicenter, randomized, placebo-controlled studies that evaluated the effectiveness of antiplatelet drugs. This group of drugs for the treatment of patients with atherosclerosis or risk factors for their development significantly reduced the mortality rate due to atherothrombosis. The main clinical conditions are considered in which high risk of atherothrombotic complications.

Key words: acetylsalicylic acid, clopidogrel, antiplatelet therapy, risk factors, arterial hypertension, ischemic heart disease, ischemic stroke, diabetes mellitus, atrial fibrillation.

Сведения об авторах

Ломоносова Анастасия Александровна – аспирант каф. кардиологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава РФ.

E-mail: anastasia_los@mail.ru

Золозова Елена Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. кардиологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава РФ

Саютина Елена Витальевна – канд. мед. наук, ассистент каф. кардиологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава РФ

Чигинева Виктория Васильевна – канд. мед. наук, доц. каф. кардиологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава РФ

Первое место в формировании показателей заболеваемости и смертности населения занимают сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания. Наиболее распространены заболевания, связанные с атеросклеротическим поражением артерий. Антиагрегантной терапии принадлежит ведущая роль в коррекции и профилактике клинических проявлений атеротромбоза, так как активация тромбоцитов – ключевой момент в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений, во многом определяющий выраженность нарушений кровоснабжения органов и тканей (сердце, головной мозг, периферические сосуды). Назначение препаратов этой группы позволяет воздействовать на начальные механизмы тромбообразования, контролируя весь последующий каскад реакций.

Наиболее доступным и широко распространенным дезагрегантным препаратом, используемым для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, является ацетилсалициловая кислота (АСК). При наличии противопоказаний к приему АСК используют клопидогрел. Дезагрегантное действие АСК основывается на необратимом ингибировании циклооксигеназы (ЦОГ) тромбоцитов – ключевого фермента в метаболизме простагландинов. Вследствие этого тромбоциты теряют способность синтезировать

тромбоксан А₂ (ТХА₂), который индуцирует агрегацию тромбоцитов и обладает сосудосуживающими свойствами. После приема внутрь АСК в основном адсорбируется в желудке, максимум ее концентрации в крови достигается спустя 30 мин, время полувыведения составляет всего 15 мин. Уменьшение ингибирования тромбоцитов сопровождается непропорциональной инактивацией ЦОГ-1, поэтому восстановление функции тромбоцитов происходит непропорционально быстро (в течение 3–4 дней) после отмены АСК.

Среди антагонистов рецепторов P₂Y₁₂ выделяют 2 группы: необратимые и обратимые в отношении подавления агрегации тромбоцитов.

Клопидогрел представляет собой 1-ю подгруппу и является пролекарством, из которого в результате окисления в печени образуются активные метаболиты (тиоловые производные) [1]. В его метаболизме принимают участие несколько изоэнзимов цитохрома P₄₅₀ (3A4, 3A5, 2B6, 2C19 и др.). Активный метаболит селективно связывается с рецептором P₂Y₁₂ тромбоцитов и необратимо блокирует связь с аденозиндифосфатом (АДФ) в течение всего срока его жизни [2]. Кумулятивное подавление АДФ-зависимой агрегации тромбоцитов объясняет необходимость ежедневного приема препарата с целью более полного подавления агрегации [3–5]. При регулярном

Таблица 1. Шкала риска развития инсульта у больных с ФП CHA₂DS₂VAS_c (Рекомендации ЕОК, 2010)

Заболевания	Риск (в баллах)
Инсульт или преходящее нарушение (в анамнезе)	2
Старше 75 лет	2
65–74 года	1
АГ	1
СД	1
Сердечная недостаточность	1
Атеросклеротическое поражение коронарных, мозговых и артерий н/к	1
Женский пол	1
Максимум 9 баллов	

приеме препарата ингибирование тромбообразования нарастает в течение 5–7 дней, а после отмены клопидогрела полностью исчезает через 7 дней.

Представителем группы обратимых P2Y₁₂-антагонистов, разорванных к применению в нашей стране, является тикагрелор, который в отличие от клопидогрела не является пролекарством и оказывает прямое действие на тромбоциты. Максимальная концентрация в крови тикагрелора после приема наступает через 1–3 ч, время полувыведения колеблется в пределах 6–13 ч, что предполагает как минимум 2-кратный прием препарата в сутки.

Рассмотрим пользу дезагрегантной терапии при разных формах ишемической болезни сердца (ИБС), а также других заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Эффективность дезагрегантных препаратов в терапии для больных с ИБС

В метаанализ Antithrombotic Trialists Collaborators (2009 г.), куда были включены результаты шести рандомизированных клинических исследований по первичной профилактике, вошли сведения о 95 тыс. человек и 3554 серьезных сосудистых событиях [6]. Уменьшение абсолютного риска при первичной профилактике дезагрегантными препаратами было ниже, чем при вторичной профилактике.

В исследованиях по первичной профилактике прием АСК сопровождался уменьшением частоты серьезных коронарных событий на 18% (0,28% против 0,34% в год, относительный риск – ОР=0,82; $p<0,0001$). Данный эффект почти полностью был связан с уменьшением количества нефатальных инфарктов миокарда (ИМ). При этом не выявлено различий в коронарной смертности (ОР=0,97; $p=0,7$). Не уменьшается также частота внесосудистой смерти (ОР=0,93; $p=0,1$), смерти по неизвестным причинам (ОР=0,96; $p=0,7$), общей смертности (ОР=0,95; $p=0,1$) [6]. При сравнении эффективности АСК в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний не выявлено изменений частоты инсульта в целом, хотя при вторичной профилактике длительная терапия АСК ассоциируется с достоверным уменьшением частоты развития ишемического инсульта [7].

Метаанализ 25 плацебо-контролируемых исследований (Consensus document экспертов Европейского общества кардиологов [8]) продемонстрировал, что прием 75 мг АСК у больных с ИБС (стенокардия) снижает риск ИМ и внезапной смерти на 34%.

Вторым препаратом для вторичной профилактики у больных атеросклерозом является клопидогрел. По данным исследования CAPRIE, терапия клопидогре-

лом привела к большему снижению ОР ИМ, инсульта или смерти вследствие сосудистой патологии (на 8,7%; $p=0,04$), чем АСК [9–11].

Метаанализ 3 крупных исследований продемонстрировал уменьшение частоты сосудистых событий на 29% у больных атеросклерозом, получавших тикагрелор, по сравнению с плацебо (ОР=0,71, $p=0,0006$; $n=2392$) и на 10% – по сравнению с АСК (ОР=0,91; $p=0,039$; $n=22\ 254$) [12]. В исследовании CURE комбинация клопидогрела с АСК по сравнению с монотерапией АСК у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) без стойких подъемов сегмента ST показала, что через 12 мес количество конечных точек (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, включая ИМ и инсульт) в группе больных, получавших комбинированную дезагрегантную терапию, оказалось меньше, чем в другой группе (9,3 и 11,4% соответственно; $p=0,001$). В большей степени в группе комбинированной терапии снизился ОР развития ИМ с зубцом Q (на 40%) [13].

Оценка эффективности дезагрегантной терапии связана с оценкой эффекта в группе высокого риска развития тромбоза после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в исследованиях CREDO и CURE-PCI. Данные, полученные в исследовании CREDO, целью которого было изучение эффективности 12-месячной терапии клопидогрелом в дозе 75 мг/сут на фоне стандартной терапии, включающей АСК, в сравнении с монотерапией АСК, показали, что длительный прием комбинированной терапии больными после ЧКВ приводит к снижению риска развития смерти, ИМ и инсульта на 27% по сравнению с контрольной группой, получавшей лишь АСК [14, 15]. В соответствии с результатами исследований CURE-PCI и CREDO оценивалась эффективность нагрузочных доз препарата. Прием такой дозы ускоряет наступление дезагрегантного эффекта клопидогрела. Подавление агрегации при этом наступает через 2 ч, тогда как прием 75 мг клопидогрела сопровождается подавлением агрегации лишь через 6 ч. Поэтому всем больным с ОКС рекомендуется прием клопидогрела начинать с нагрузочной дозы перед ЧКВ и продолжать его прием 75 мг ежедневно в течение не менее 12 мес [16]. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC Guidelines AMI STEMI, 2012) нагрузочная доза клопидогрела перед ЧКВ составляет 600 мг, затем необходим ежедневный прием 75 мг клопидогрела в течение 1 года в сочетании с АСК. Нагрузочная доза тикагрелора составляет 180 мг при ОКС с ЧКВ, далее необходим ежедневный прием 90 мг. По данным ESC Guidelines AMI STEMI (2012 г.), больным с ЧКВ предпочтительнее АСК комбинировать с прасутрелом или тикагрелором, нежели с клопидогрелом (острая, подострая стадии и длительная терапия). У больных с высоким риском развития кровотечения, с использованием при ЧКВ непокрытого стента срок двойной дезагрегантной терапии сокращается до 1 мес минимум, а у больных со стентами, покрытыми лекарственными препаратами, срок терапии – 6 мес.

В первых публикациях исследования PLATO было показано преимущество тикагрелора по сравнению с клопидогрелом у больных с ОКС, подвергшихся ЧКВ, по конечным точкам – ИМ, мозговой инсульт (МИ), смерть от сердечно-сосудистых осложнений (9,8 и 11,7% соответственно; $p<0,01$). Частота развития геморрагических инсультов на терапии тикагрелором была выше. Однако в последующем анализе у граждан США и Канады, которые получали тикагрелор,

частота развития первичных конечных точек оказалась выше, чем у получавших клопидогрел (11,9 и 9,6% соответственно; $p > 0,05$). Такие же данные получены при исследовании тикагрелора в России и Грузии, где исследования контролировались независимой стороной [17]. По данным последней редакции Рекомендаций Европейского общества кардиологов, препаратами выбора остаются АСК и клопидогрел, затем прасугрел и только после этого – тикагрелор (ESC Guidelines AMI STEMI, 2012).

Снижение риска тромбообразования у больных с фибрилляцией или трепетанием предсердий

Наличие фибрилляции предсердий (ФП) увеличивает не только общую летальность, но еще более значимо – летальность от сердечно-сосудистых заболеваний (в 6–7 раз) и частоту возникновения cerebrovasкулярных осложнений (в 4–12 раз). Ежегодно эмболии в большом круге кровообращения у больных с ФП регистрируются примерно у 5–6% больных.

В основе оценки эффективности антитромботической терапии у больных с ФП и трепетанием предсердий лежит величина риска в первую очередь ишемического инсульта. В рекомендациях Европейского общества кардиологов [18] выбор препаратов для предупреждения тромбоземболических осложнений осуществляется на основании учета факторов риска инсульта (табл. 1).

Больным с суммарной величиной риска 2 и более показана постоянная терапия варфарином (Международное нормализованное отношение – МНО в пределах 2,0–3,0) или дабигатраном, а в группе с величиной риска 1 могут быть назначены АСК в дозе 75–325 мг или клопидогрел.

Прием 325 мг АСК снижает риск развития ишемического инсульта, однако повышается риск развития кровотечений. Поэтому при наличии противопоказаний для применения АСК или при возникновении осложнений (эрозии, изъязвления на слизистой оболочке желудка, вероятность которых на дозе 325 мг значительно возрастает) представляется более целесообразным использование клопидогрела в дозе 75 мг.

В отношении больных с противопоказаниями к назначению варфарина (высокий риск кровоте-

ний, отсутствие возможности контролировать МНО либо отсутствие согласия больного на прием препарата) для сравнения эффективности терапии АСК в комбинации с клопидогрелом было организовано исследование ACTIVE-A.

Результаты длительной терапии показали, что комбинация АСК + клопидогрел более эффективна, чем монотерапия АСК, однако она сопровождалась несколько большим риском нефатальных кровотечений из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. Относительная безопасность такой комбинированной терапии подтверждается данными, полученными в исследовании CHARISMA [19, 20], в котором при длительном лечении больных с перемежающейся хромотой комбинацией клопидогре-

ла с АСК было отмечено лишь увеличение количества мелких геморрагий (табл. 2).

При сочетании у больного ОКС и ФП необходима тройная дезагрегантная терапия в течение 3–6 мес, затем двойная дезагрегантная терапия (варфарин + клопидогрел). При проведении у больного с ФП стентирования предпочтительна комбинация варфарина и клопидогрела, без АСК (ESC Guidelines afib, 2010).

Дезагрегантная терапия при наличии факторов риска развития ИБС, ишемического инсульта

Больные, имеющие факторы риска, такие как артериальная гипертензия – АГ (артериальное давление выше 140/90 мм рт. ст.), са-



ПЛАГРИЛ®

КЛОПИДОГРЕЛА ГИДРОСУЛЬФАТ





- Генерический клопидогрел, одобренный Комитетом по контролю над лекарственными средствами и продуктами питания США (FDA US)*

В потоке ЖИЗНИ



Профилактика инфаркта миокарда на каждый день

Таблица 2. Исследование CHARISMA (больные с перемежающейся хромотой)

Конечные точки	Клопидогрел + АСК (n=1575), %	Плацебо + АСК (n=1551), %	p
ИМ	2,3	3,7	0,02
Комбинация конечных точек (смерть, ИМ, МИ)	7,6	8,9	0,18
Госпитализация с острой ишемией	16,5	20,1	0,01
Малые кровотечения	34,4	20,8	0,001
Большие кровотечения	1,7	1,7	—

Таблица 3. Сравнительная характеристика состава таблеток Плагрил и Плавикс

Препарат		Plavix	Plagril 75
Производитель		Sanofi-Syntelabo (Франция)	Dr. Reddy's Laboratories Ltd. (Индия)
Содержание действующего вещества (% от исходно заявленного), из 3 определений		97,9	95,1
Содержание продуктов гидролиза, %	Исходно	0,04	0,45
	3 мес	0,31	0,46
Содержание R-энантиомера, %	Исходно	0,25	1,09
	3 мес	0,35	1,14
Общее содержание примесей, %	Исходно	0,61	1,76
	3 мес	1,75	3,29

харный диабет (СД), подвергаются более высокому риску развития ИМ и МИ. В исследовании HOT [21] впервые была доказана целесообразность использования малой дозы АСК для снижения риска возникновения ИМ у больных АГ.

В соответствии с рекомендациями ЕОК (2010 г.) сформулированы показания для назначения дезагрегантной терапии при АГ:

- При отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний АСК в низкой дозе показана больным АГ в возрасте старше 50 лет, имеющим умеренное повышение содержания в крови креатинина, а также больным группы высокого сердечно-сосудистого риска.
- Больным АГ, перенесшим сердечно-сосудистые осложнения и не имеющим повышенного риска кровотечений, следует назначать дезагреганты.
- Дезагрегантную терапию нужно начинать после стабильного достижения целевого уровня снижения артериального давления (менее 140/90 мм рт. ст.), так как сохранение высокого давления увеличивает риск возникновения геморрагического инсульта.

При наличии противопоказаний к назначению АСК или возникновении побочных реакций на терапии АСК необходимо рекомендовать терапию клопидогрелом в суточной дозе 75 мг.

Терапия дезагрегантами для предупреждения атеротромбоза у больных СД

Американская диабетическая ассоциация [22] рекомендовала АСК для предупреждения тромботических осложнений у больных СД типа 1 и 2 с высоким риском. Кроме того, при наличии непереносимости АСК альтернативой в терапии становится также клопидогрел в дозе 75 мг/сут. Вероятно, что при возможности выбора следует рекомендовать прием клопидогрела, так как в исследовании CAPRIE было показано, что его эффективность именно у больных СД была выше, чем эффективность АСК [9, 10].

Учитывая наличие ограничения возможности приобретения препаратов больными в нашей стране, согласно следовать рекомендациям врача более вероятно может быть достигнуто при назначении эффективных, но менее дорогих лекарственных средств. Применение генерика клопидогрела по сравнению с

оригинальным препаратом позволяет значительно уменьшить стоимость лечения. Таким средством может быть Плагрил производства компании Dr.Reddy's Laboratories Ltd.

Анализ данных, полученных при исследовании препаратов Плагрил и Плавикс, позволил выделить средние значения составляющих, которые могут влиять на эффективность [23]. Их содержание оказалось достаточно сходным между этими препаратами (табл. 3), что может позволить говорить об отсутствии отрицательного влияния на эффективность генерического дезагреганта.

На кафедре кардиологии ГБОУ ДПО РМАПО г. Москвы в условиях простого слепого исследования сравнивалось влияние препаратов клопидогрела на реактивность тромбоцитов (Плагрил, Dr. Reddy's Laboratories Ltd. и Плавикс, Sanofi Syntelabo).

Характеристика больных, включенных в исследование:

1. Возраст до 70 лет.
2. Наличие заболеваний, связанных с атеросклерозом.
3. Больные без АГ или с хорошо контролируемой АГ.
4. Наличие эффективной терапии АГ, ИБС и ее продолжение.

В исследование были включены 40 больных с ИБС, из них 39 человек со стабильной стенокардией II–III функционального класса (18 мужчин и 22 женщины в возрасте 62,6±0,94 года).

При сравнении полученных показателей подавления агрегации тромбоцитов методом световой агрегометрии при использовании препаратов Плагрил или Плавикс не выявлено достоверных различий в эффективности подавления агрегации тромбоцитов, что составило 45±23% и 41±18% соответственно; $p > 0,05$. По современным данным, подавление агрегации тромбоцитов менее 46% на терапии дезагрегантами является эффективным и предупреждает развитие сердечно-сосудистых осложнений. Данный уровень был достигнут на терапии как оригинальным препаратом, так и его генериком.

Литература

1. Savi P, Pereillo JM, Uzabiaga MF et al. Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2000; 84: 891–6.

2. Cattaneo M. New P2Y₁₂ inhibitors. *Circulation* 2010; 121: 171–9.
3. Kushner FG, Hand M, Smith SCJ et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with STElevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2205–41.
4. Price MJ, Coleman JL, Steinbubl SR et al. Onset and offset of platelet inhibition after high-dose clopidogrel loading and standard daily therapy measured by a point-of-care assay in healthy volunteers. *Am J Cardiol* 2006; 98: 681–4.
5. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009; 120: 2577–85.
6. AntiThrombotic Trialists (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849–60.
7. Hennekens CH. Update on aspirin in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Am J Manag Care* 2002; (Suppl. 22): S691–700.
8. Patrono C, Bachmann F, Baigent C et al. Expert Consensus document on the use of antiplatelet agents. *Eur Heart J* 2004; 25: 166–81.
9. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet* 1996; 348 (9038): 1329–39.
10. Harker LA, Boissel JP, Pilgrim AJ, Gent M. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin: results from CAPRIE. CAPRIE Steering Committee and Investigators. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Drug Saf* 21 (4): 325–35.
11. Dippel DW. The results of CAPRIE, IST and CAST. Clopidogrel vs. Aspirin in patients at risk of ischaemic events. *International stroke trial. Chinese acute stroke trial. Thromb Res* 1998; 92 (1 Suppl. 1): S13–6.
12. CURE Investigators. The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events (CURE) trial programme. *Eur Heart J* 2000; 21: 2033–41.
13. The CURE Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494–502.
14. AHA Chicago, 18 November 2002. Results of the CREDO study. *Netb Heart J* 2003; 11 (2): 104–5.
15. Steinbubl SR, Berger PB, Tift MJ et al for the CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411–20.
16. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG et al for the CURE trial investigators. Effects of pre-treatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527–33.
17. Serebrany VL. Paradoxical excess mortality in the PLATO trial should be independently verified. *Thromb Haemost* 2011; DOI:10.1160/TH10-12-0807.
18. Camm J, Kirchhof P, Gregory YH et al. Guidelines for the management of atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 2369–429.
19. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706–17.
20. Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG et al. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *EJH* 30 (2): 192–201.
21. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *The Lancet* 1998; 351 (9118): 1755–62.
22. American Diabetes Association. Aspirin Therapy in Diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25 (Suppl. 1): S78–79.
23. Gomez Y, Adams E, Hoogmartens J. Analysis of purity in 19 drug product tablets containing clopidogrel: 18 copies versus the original brand. *J Pharm Biomed Analysis* 2004; 34: 341–8.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Дорогие читатели!

Редакция журнала решила организовать рубрику «Интересный клинический случай для обсуждения». Редакция будет подбирать соответствующие клинические случаи, ставить перед читателями вопросы. Надеемся на обсуждение предоставляемых случаев и получение ответов на заданные вопросы. Наилучшие ответы будут поощряться награждением Почетной грамотой Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики.

Гл. редактор Д.М.Аронов.

Интересный клинический случай для обсуждения

Interesting clinical case for discussion

Пациент Ю. 46 лет, поступил для медицинского освидетельствования в связи с тем, что работает авиадиспетчером в компании «Аэрофлот». Жалоб не предъявляет.

Вес: 90 кг. Рост: 173 см. Индекс массы тела: 30. Окружность талии: 113 см.

Диагноз предыдущей врачебной летно-экспертной комиссии: «Ожирение 1-й степени экзогенно-конституциональное; хронический гастродуоденит в фазе ремиссии». Перенесенные ранее заболевания и травмы: болезнь Боткина в детстве; в 1983 г. – удаление кисты в области шеи слева. Лечение в течение последних 12 мес отрицает. Вредные привычки: отсутствуют.

Результаты проведенного обследования

Эхокардиография (ЭхоКГ): пролапс митрального клапана 1-й степени. Межжелудочковая перегородка – 0,9 см, задняя стенка – 0,9 см, фракция выброса – 65%.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: жировой гепатоз.

Эзофагогастродуоденоскопия: хронический гастрит.

13.04.2012 при проведении велоэргометрической пробы при нагрузке 120 Вт на 3-й минуте зарегистрирована блокада левой ножки предсердно-желудочкового пучка, в связи с чем проба была прекращена.

При дуплексном исследовании сосудов шеи от 13.04.2012 отмечено стенозирование устьев внутренних сонных артерий справа и слева до 25%.

Магнитно-резонансная томография от 20.04.2012: данных за объемный процесс и очаговое поражение головного мозга не получено.

При выполнении велоэргометрической пробы в условиях ЦКБ ГА 24.05.2012 на нагрузке 150 Вт при частоте сердечных сокращений (ЧСС) 153 уд/мин возникла полная блокада левой ножки предсердно-желудочкового пучка, проба была остановлена. Восстановление нормальной проводимости по предсердно-желудочковому пучку – через 4 мин отдыха. Болей, одышки, депрессии сегмента ST во время проведения пробы не было (рис. 1).

Пациенту выполнена сцинтиграфия миокарда с нагрузкой (велоэргометрия – ВЭМ).

При ЧСС 160 уд/мин на нагрузке 125 Вт возникла полная блокада левой ножки предсердно-желудочкового пучка. Сцинтиграфия миокарда с технетрилом выявила в ответ на нагрузку ухудшение перфузии в бассейне правой коронарной артерии. Общая площадь ишемии – 22% площади левого желудочка, 26% площади нижней стенки и 42% площади перегородки. Признаков очагово-рубцовых изменений не отмечается (рис. 2).

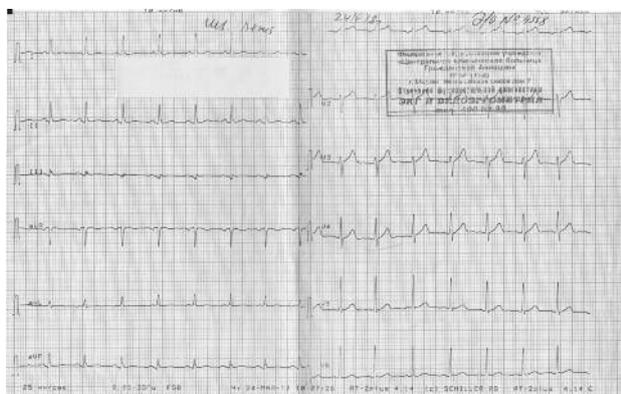
Стресс-эхоКГ: нагрузка на тредмиле; максимальный уровень физической нагрузки – 10,2 МЕТ. Общая продолжительность проведения нагрузочной пробы – 7,52 мин. ЧСС: исходно 89 уд/мин, максимальная – 146 уд/мин. Артериальное давление: исходно 120/80 мм рт. ст., максимальное – 175/90 мм рт. ст. Выполнены нагрузки 4,9, 7,0, 10,2 МЕТ. Жалоб и выраженной одышки нет. При физической нагрузке до 10 МЕТ вид электрокардиограммы (ЭКГ) не менялся. На максимальной нагрузке появилась полная блокада левой ножки предсердно-желудочкового пучка, которая исчезла к 3-й минуте отдыха. Далее вид ЭКГ подобен исходной. Реакция артериального давления и ЧСС – адекватная.

ЭхоКГ: в покое и сразу после нагрузки глобальных и локальных нарушений сократимости миокарда левого желудочка не выявлено. Результат стресс-эхоКГ – проба отрицательная.

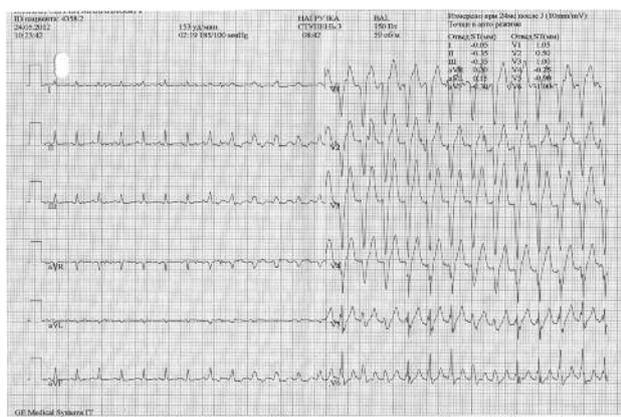
Холтеровское мониторирование ЭКГ: ритм синусовый. Значимой динамики сегмента ST не отмечается. Вид ЭКГ не менялся.

Рис. 1. ВЭМ.

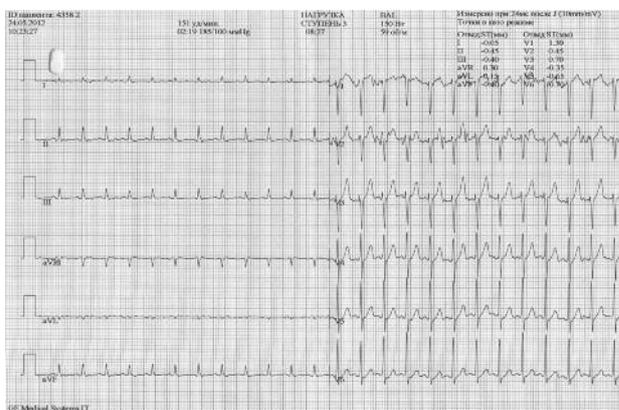
а. ВЭМ исходная.



в. ВЭМ при нагрузке 150 Вт – появление полной блокады левой ножки предсердно-желудочкового пучка.



б. ВЭМ при нагрузке 150 Вт до появления полной блокады левой ножки предсердно-желудочкового пучка.



г. Восстановление нормальной ЭКГ через 4 мин после прекращения нагрузки.

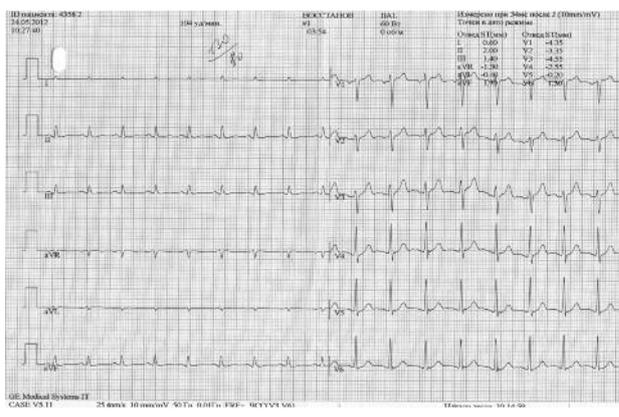


Рис. 2. Протокол и заключение при проведении пробы с нагрузкой при сцинтиграфии миокарда с технетрилом.

а.

Лечебно-реабилитационный центр Лечебно-реабилитационный центр
 Пациент: **Юхин Сергей Михайлович**
 Номер: **1_290512** 29.05.2012 09:40:16

Дата род.: 05.05.1988	Макс нагрузка: 125W (116%) W
Возраст: 46	Макс ЧСС: 160 (173) мин (94) %
Пол: М	АД макс: 160 / 100 ммHg
Рост: 173.0 см	Макс АД в ЧСС: 250 ммHg/min
Вес: 85.0 kg	Макс АД в ЧСС: 135 ммHg/min
	DP-фактор: 1.8
	Поверхн. тела: 2.000 м ²
	RWC 150/179
	RWC стн: 1.22 / 1.54 W/kg

Причины прерывания:
 Прим:
 Протокол: 252525
 Эрго / АД: Ergoline 600911 digital / Ergoline 600911 digital

Интерпретация:
 Исходно: ЭКГ - без особенностей, АД 100/90 мм рт.ст.
 Протокол: нарастающая нагрузка 50Вт, с увеличением на 25Вт каждые 2 мин.
 Достигнута нагрузка: 125Вт при ЧСС 160 в минуту.
 Аритмийных волн не было.
 На ЭКГ на высоте нагрузки отмечались появление полной блокады левой ножки ЛГиса, что послужило критерием к прекращению нагрузки.
 Период восстановления: без особенностей.
 Заключение: проба положительная, ТЭФ высокая, реакция АД на нагрузку адекватная.
 Врач-рентгенолог: Бугрий М.Е.
 1 / 29.05.2012 06:42:39
 SCS-164 2.45 -- Кризэй отчет -- (AT-164 PC 1.85 5.71 2.45) Стр. 1

б. Результаты сцинтиграфии миокарда на фоне нагрузочной пробы.

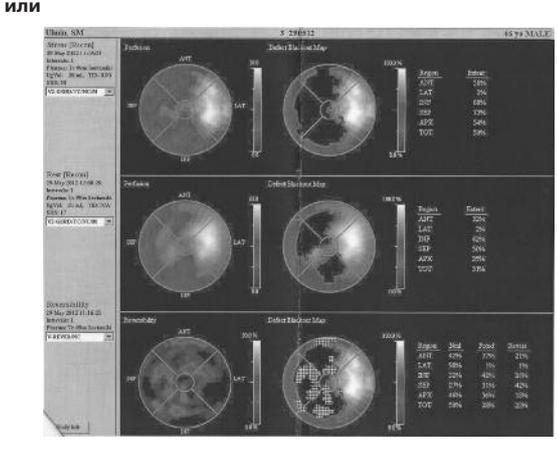
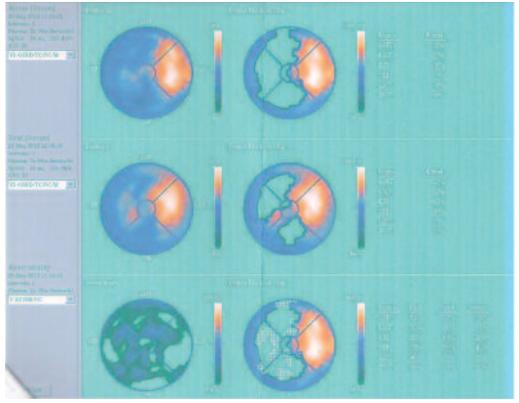
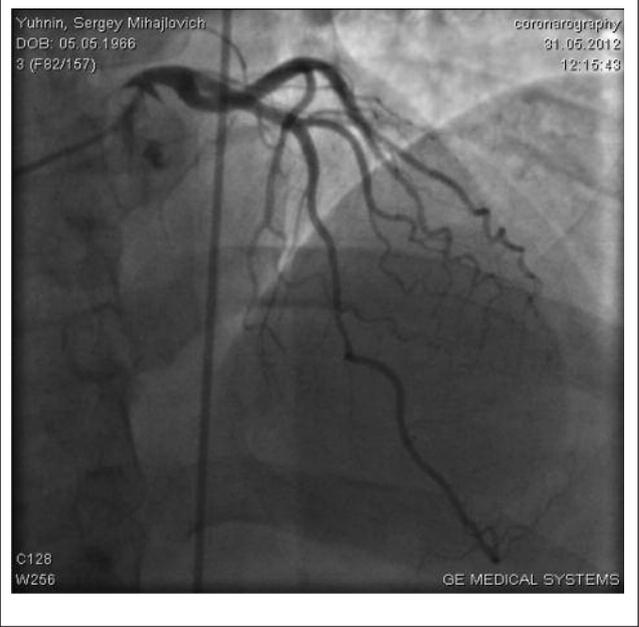


Рис. 3. Коронарография пациента Ю.



Коронарография (рис. 3): левая коронарная артерия: ствол без особенностей, передняя межжелудочковая ветвь: в среднем отделе – протяженный стеноз 30%, артерия огибает верхушку сердца. Диагональная ветвь без особенностей, огибающая ветвь без особенностей, ветвь тупого края без особенностей. Правая коронарная артерия без особенностей, задняя межжелудочковая ветвь без особенностей. Тип кровоснабжения: сбалансированный.
 Заключение: гемодинамически значимых стенозов нет.

Ваше мнение:

- Каков диагноз?
- Какие отклонения от нормы были выявлены при обследовании больного?
- С чем могут быть связаны выявленные изменения?
- Ваше мнение о лечении больного.
- Каков прогноз?

Уважаемые коллеги! Вы ознакомились с нечасто встречающимся клиническим случаем. Каково ваше мнение о нем? Пожалуйста, ответьте на вопросы и пришлите ответы в редакцию.

Автор, первым приславший правильные ответы, будет награжден дипломом РосОКР.

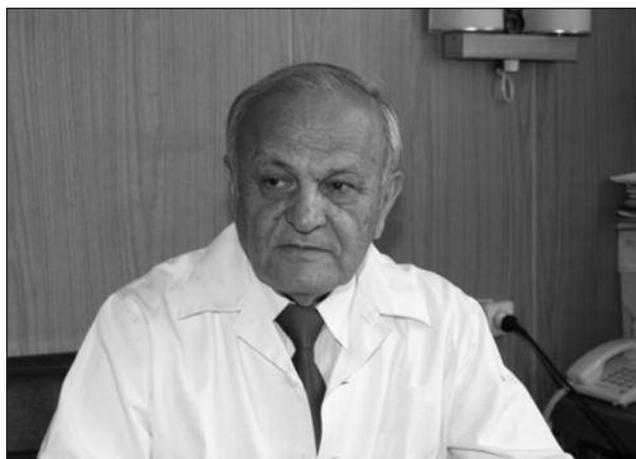
Полный разбор представленного случая будет проведен в 1-м номере журнала «КардиоСоматика» за 2013 г. с указанием фамилии победителя и его фотографией (по желанию победителя).

Клинический случай подготовлен профессором Е.Я.Парнесом.

Давид Меерович Аронов

К 80-летию со дня рождения

30 октября 2012 г. исполнилось 80 лет известному кардиологу и ученому, заслуженному деятелю науки РФ, доктору медицинских наук, профессору Давиду Мееровичу Аронову.



После окончания Ташкентского государственного медицинского института Д.М.Аронов работал главным врачом Каганской районной больницы при сельсовете им. Фрунзе, далее – врачом в Бухарской областной больнице. Д.М.Аронов впервые в истории Бухарской области организовал электрокардиографический кабинет. Там им было выполнено и опубликовано его первое научное исследование по электрической альтерации сердца. Это предопределило дальнейшие устремления молодого доктора – развитие научной кардиологии.

В 1959 г. Д.М.Аронов поступил в аспирантуру Института терапии Академии медицинских наук СССР в Москве, возглавляемого известным академиком А.Л.Мясниковым, который по окончании им аспирантуры и защиты кандидатской диссертации (1963 г.) предложил перспективному ученику продолжить врачебную и научную деятельность в своем институте.

В этот период молодой ученый Д.М.Аронов активно и успешно работает как клиницист-исследователь в области изучения атеросклероза и коронарной болезни сердца. Его научный руководитель Е.И.Чазов, возглавивший Институт терапии после смерти А.Л.Мясникова, в 1968 г. предлагает ему работу в первом открываемом в нашей стране отделении кардиологической реабилитации для разработки нового перспективного направления. С тех пор успешное развитие реабилитационного направления в кардиологии в СССР и России тесно связано с именем Д.М.Аронова.

Д.М.Ароновым и его сотрудниками впервые была апробирована новая концепция по ускорению темпов активации больных с острым инфарктом миокарда. Он явился инициатором раннего назначения тренирующих нагрузок больным с острым инфарктом миокарда и их раннего перевода в реабилитационные отделения санаториев, в организации которых Д.М.Аронов принимал активное участие. Полученные в Институте кардиологии АМН СССР положительные результаты позволили на правительственном уровне создать в СССР государственную систему поэтапной реабилитации больных с инфарктом миокарда, действующую по настоящее время. В результате внедрения этого метода в медицинскую практику нашей огромной страны 82% лиц, перенесших инфаркт миокарда, стали возвращаться к трудовой деятельности (до внедрения этой системы к труду возвращались 26% больных).

В 1971 г. Д.М.Аронов защищает докторскую диссертацию, посвященную изучению патогенеза, диагностики, лечения и реабилитации пациентов с коронарной болезнью сердца молодого возраста. В 1988 г. возглавляет отделение реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины. В настоящее время он руководит лабораторией кардиологической реабилитации в том же центре.

В 90-е годы социальных потрясений в России служба медицинской реабилитации пришла почти в полный упадок. Как лидер реабилитационного научно-практического направления, Д.М.Аронов стимулировал восстановление реабилитационного направления в кардиологии. С ростом внедрения новых высокотехнологических методов (новые виды операций на коронарных сосудах сердца, прогрессивно возрастающее число инвазивных вмешательств на сосудах сердца – баллонирование и стентирование) Д.М.Ароновым в реальных условиях современного здравоохранения России были организованы и проходили под его руководством несколько крупных многоцентровых клинических исследований по изучению влияния комплексной программы реабилитации на клиническое состояние, риск осложнений, трудоспособность больных после инвазивных вмешательств на сосудах сердца. Д.М.Ароновым разработана и внедрена в практическое здравоохранение краткосрочная программа реабилитации больных после внутривенных вмешательств (баллонирование/стентирование).

Д.М.Аронов издает ряд книг по кардиологии, которые становятся классическими для его последователей и учеников: «Коронарная недостаточность у молодых» (1975 г.), «Реабилитация больных ишемической болезнью сердца», в соавторстве с И.К.Шхвацабая (1978 г.), монографию, написанную совместно с Л.Ф.Николаевой (1988 г.), учебное пособие «Реабилитация больных ишемической болезнью сердца после эндоваскулярных вмешательств на постстационарном этапе» (2010, 2011 гг.), созданное в соавторстве с

Д.Г.Иоселиани. Им написаны главы в нескольких известных руководствах по кардиологии, в том числе под редакцией Е.И.Чазова (1982, 1992 гг.) и Р.Г.Оганова (2004 г.). В 2000 г. вышла его книга «Лечение и профилактика атеросклероза», в 2002 г. – «Функциональные пробы в кардиологии», выдержавшая три издания. Он автор 7 руководств, 9 монографий, 30 методических рекомендаций и пособий, 3 патентов и более 600 печатных работ по актуальным вопросам кардиологии, опубликованных в отечественной и зарубежной литературе.

Для многих практикующих врачей книги Д.М.Аронова стали настольными. Д.М.Аронов – автор большого количества научно-популярных книг, предназначенных для широкого круга читателей, таких как «Сердце под защитой», «Как стать здоровым после инфаркта миокарда», изданных массовыми тиражами. Он является лидером в создании образовательной программы для пациентов, перенесших инфаркт миокарда, и их родственников.

Давид Меерович Аронов не только один из основоположников реабилитационного направления в кардиологии СССР и России, он известен и своими оригинальными исследованиями в области патогенеза и лечения атеросклероза и ишемической болезни сердца. Д.М.Аронову принадлежат новые для нашей страны работы по теоретическому обоснованию и применению функциональных проб в диагностике ишемической болезни сердца. Он внес большой вклад в разработку методологии физических нагрузок и тренировок, применяемых в реабилитации и программах профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Важным направлением деятельности профессора Д.М.Аронова является изучение оптимизации и фармакотерапии пациентов с ишемической болезнью сердца.

Давид Меерович – талантливый педагог, воспитавший плеяду врачей-кардиологов, реабилитологов и научных сотрудников. Под его руководством защищены более 40 кандидатских и 6 докторских диссертаций. Со свойственной ему энергией и энтузиазмом Д.М.Аронов проводит огромную научно-общественную работу. С момента основания Всероссийского общества кардиологов Д.М.Аронов является председателем секции реабилитации и вторичной профилактики, членом Президиума Национального общества по атеросклерозу. Он регулярно организывает всероссийские конференции по кардиологической реабилитации и вторичной профилактике с широким привлечением к участию в них ведущих российских и зарубежных кардиологов. В 2007 г. Д.М.Аронов явился инициатором создания общероссийской общественной организации «Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики», президентом которого он стал.

Международным признанием деятельности Д.М.Аронова является избрание его членом Научного совета по реабилитации и вторичной профилактике Всемирной федерации кардиологов (1992–2004 гг.), членом правления Европейской ассоциации по кардиоваскулярной профилактике и реабилитации, международной ассоциации «Друзья сердца по всему миру». Д.М.Аронов – член редакционного совета семи отечественных и двух международных журналов, главный редактор журнала «CardioСоматика» (Кардиосоматика).

Будучи человеком с разносторонними интересами, большого личного обаяния, с огромным опытом практической лечебной работы, Давид Меерович щедро делится своими знаниями. Он активен и востребован как врач-кардиолог и ученый, часто выступает с содержательными лекциями в самых разных уголках России, СНГ и за рубежом.

В научном и медицинском мире Д.М.Аронов пользуется большим авторитетом и заслуженным уважением, имеет репутацию серьезного ученого и прекрасного врача. Ученики, сотрудники и редколлегия журнала «Кардиосоматика» сердечно поздравляют дорогого Давида Мееровича Аронова с юбилеем и желают ему доброго здоровья, счастья и дальнейших творческих успехов!

— * —

**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 (А4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см. Пожалуйста, используйте шрифт Times New Roman 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.
3. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки – фамилия и инициалы авторов без указания научных степеней и титулов; с новой строки – учреждение, город. Далее – содержание тезисов: цель, методы исследования, полученные результаты, заключение. Не следует приводить ссылки на литературу. В названии тезисов не допускаются сокращения.
4. Тезисы принимаются только в электронном виде в формате Word на электронный адрес: 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.

Заявку 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.rosokr.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. Д.М.Аронов), ERodzinskaya@gnicpm.ru (науч. сотр. Е.М.Родзинская).

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».

КАРДИОГАЗЕТА

№1 2012

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА



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

ГИПЕРТЕНЗИЯ



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



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

РЕАБИЛИТАЦИЯ

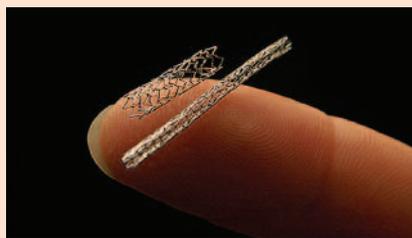


Проблема восстановления здоровья больных, перенесших инфаркт миокарда, в нашей стране уделяется большое внимание, и в системе реабилитации таких больных важное место занимает поликлинический этап. Стр. 23.

Современные технологии на службе лечения атеросклеротических поражений сосудов

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

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



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

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

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

ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

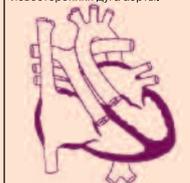
По данным популяционных исследований, примерно 30% взрослых людей хотя бы один раз в жизни перенесли кратковременную утрату сознания. Синкопальные состояния обычно вызывают серьезное беспокойство и настороженность, поскольку большая часть фатальных исходов при синкопе обусловлена тяжелой сердечно-сосудистой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

ВРОЖДЕННАЯ ПАТОЛОГИЯ

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

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

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



Газета зарегистрирована в Государственном комитете Российской Федерации по печати. Рег. номер: ПИ № ФС77-47198. Тираж 15 000 экз. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в газете, допускается только с письменного разрешения редакции. Все права защищены 2012г. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Встретив ошибку, сообщите редактору, который может не совпасть с мнением редакции.

ОБЩЕИНФОРМАЦИОННАЯ РЕДАКЦИЯ
Телефон/факс +7 (495) 500-38-83
E-mail: info@meda.ru
Медицинский директор:
Б.А. Фельдманов
Исполнительный директор:
Э.А. Батина
Научные редакторы:
Д.А. Катанов, А.В. Шурова (старший научный редактор)
Архив-редактор:
Э.А. Шадаевский

«Медиа Медика»
Адрес: 115084, Москва, Явнов проезд, стр. 19
Почтовый адрес: 127055, Москва, д/л 57
Телефон/факс: +7 (495) 936-2983
E-mail: media@con-med.ru
Электронная версия: www.con-med.ru
Директор: Т.А. Сорокобород
Менеджер по рекламе: Т.А. Романюк
Отдел по работе с подписчиками:
Телефон +7 (495) 936-2983 (р/л 125)
E-mail: subscribe@con-med.ru

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

www.con-med.ru



MEDIA MEDICA



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, исключающий 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

 **КОНТУР**™ TC

Пер. уд. № ФСЗ 2007/00570

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.