

CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

Научно - практический рецензируемый журнал РосОКР

ТЕМА НОМЕРА: ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Д.Д.Плетнев о психической симптоматике в картине чисто соматических заболеваний: уроки истории и современность

Артериальная гипертензия у мужчин молодого возраста, офицеров сухопутных войск: психофизиологические особенности

Коррекция кардиоваскулярных расстройств у больных сахарным диабетом с сопутствующей депрессивной симптоматикой

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА: ЛЕЧЕНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

Плейотропные эффекты статинов на современном этапе их изучения: фокус на аторвастатин. Часть III. Механизмы плейотропии статинов

Оптимизация терапии больного с ишемической болезнью сердца в клинической практике: доказанная эффективность селективного ингибитора I₁-каналов ивабрадина

Оценка выживаемости больных с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования в зависимости от прохождения этапов реабилитации

Клинико-экспериментальное исследование эффективности триметазидина при ишемии миокарда

ФАКТОРЫ РИСКА: АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ И ГИПЕРЛИПИДЕМИЯ

Оптимизация фармакотерапии у больного резистентной артериальной гипертензией (клинический разбор)

Соль и артериальная гипертензия. Возможности немедикаментозной профилактики артериальной гипертензии коррекцией питания в организованной популяции у мужчин и женщин от 25 до 49 лет в течение 3-летнего периода

Сравнительный анализ эффективности применения селективного β-адреноблокатора небиволола и блокатора рецепторов ангиотензина II валсартана у мужчин с артериальной гипертензией, метаболическим синдромом и эректильной дисфункцией

Гипогликемия – предиктор сердечно-сосудистых катастроф

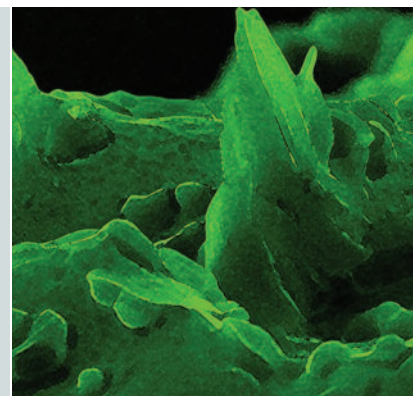
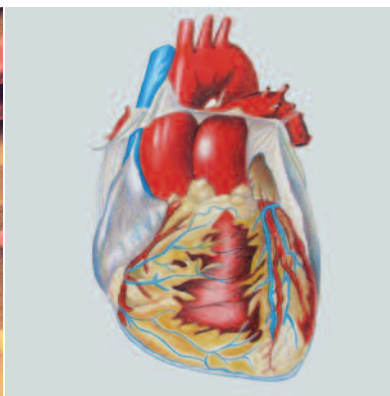
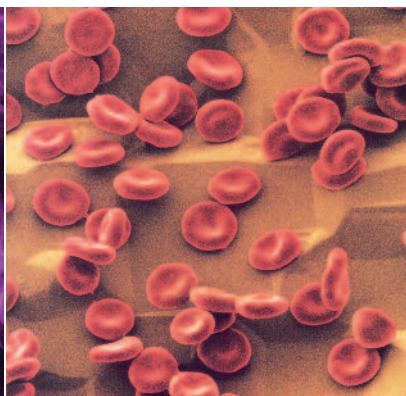
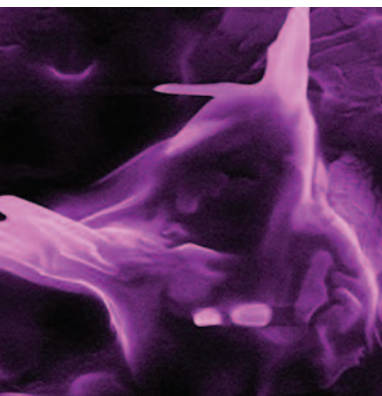
Влияние разных доз розувастатина на липиды и липопротеиды крови, показатели функции эндотелия и мозгового кровотока у больных с гиперлипидемией и артериальной гипертензией, осложненной ишемическим мозговым инсультом

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЦА

Особенности лечения нарушений ритма сердца при беременности: эффективность и безопасность

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Аппендицит и сердце



... мгновения, проведенные с близкими —
это счастье неповторимых эмоций...



Реклама

ОРИГИНАЛЬНЫЙ РОЗУВАСТАТИН

КРЕСТОР

ОБЪЕДИНЯЕТ ПОКОЛЕНИЯ¹

Крестор® — единственный* статин, доказавший
снижение общей смертности в первичной профилактике
сердечно-сосудистых заболеваний¹

AstraZeneca

*По данным исследований статинов по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (JUPITER, WOSCOPS, ASCOT-LLA)
¹Ridker P et al. N Eng J Med 2008; 359: 2195-2207. Имеются противопоказания. Ознакомьтесь с инструкцией.
Информация предназначена для медицинских работников. ООО «АстраЗенека Фармасытикалз», 125284 Москва, ул. Беговая, 3, стр. 1.
Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98, www.astrazeneca.ru CRE_46 816 011_22/07/13

ИНСТРУКЦИЯ по
применению
лекарственного
препарата для медицинско-
го применения Регистрацион-
ный номер: П N015644/01 Состав

Каждая таблетка содержит активного
вещества: розувастатина 10, 20 или 40 мг в
виде розувастатина кальция, ФАРМАКОТЕРАПЕВ-
ТИЧЕСКАЯ ГРУППА: гиполипидемическое средство -
ГМГ-КоА редуктазы ингибитор Терапевтический эффект
развивается в течение одной недели после начала терапии
препаратом Крестор®, через 2 недели лечения достигает 90% от
максимально возможного эффекта. Максимальный терапевтический эффект
обычно достигается к 4-ой неделе терапии и поддерживается при регулярном
приёме препарата. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ * Первичная гиперхолестеринемия по
Фредриксону (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная
гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные
методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными. *
Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой гиполипидемической терапии
(например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна. * Гипертриглицеридемия
(тип IV по Фредриксону) в качестве дополнения к диете. * Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве
дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП. *
Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной ревазуляриза-
ции) у взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет
для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (≥ 2 мг/л) при наличии, как
минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП,
курение, семейный анамнез раннего начала ИБС). ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ Для таблеток 5 мг, 10 мг и 20 мг: * повышенная
чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата заболевания печени в активной фазе, включая
стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке
крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) выраженные нарушения функции почек (КК менее 30
мл/мин). * миопатия * одновременный приём циклоспорина * у женщин: беременность, период лактации, отсутствие
адекватных методов контрацепции * пациентам, predisposed к развитию миотоксических осложнений *
непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу) Для
таблеток 40 мг: * повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата * одновремен-
ный приём циклоспорина * у женщин: беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов контрацепции *
заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое
повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы)
пациентам с факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза, а именно: * почечная недостаточность средней степени
тяжести (КК менее 60 мл/мин) * гипотиреоз * личный или семейный анамнез мышечных заболеваний * миотоксичность на
фоне приёма других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе * чрезмерное употребление алкоголя *
состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина * одновременный приём
фибратов * пациентам азиатской расы * непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная
мальабсорбция (препарат содержит лактозу) СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Внутрь, не разжевывая и не измельчая
таблетку, проглатывать целиком, запивая водой. Препарат может назначаться в любое время суток независимо от приема
пищи. Рекомендуемая начальная доза для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных
с приема других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, должна составлять 5 или 10 мг препарата Крестор® 1 раз в сутки.
Пожилые пациенты: Не требуется коррекции дозы. Пациентам с умеренными нарушениями функции почек рекомендуется
начальная доза препарата 5 мг. При назначении доз 10 и 20 мг рекомендуемая начальная доза для пациентов монголоид-
ной расы составляет 5 мг. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме препарата Крестор®, обычно
выражены незначительно и проходят самостоятельно. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы,
частота возникновения побочных эффектов носит, в основном, дозозависимый характер. Совместное применение
розувастатина и итраконазола (ингибитора изофермента CYP3A4) увеличивает АУС розувастатина на 28% (клинически
незначимо). Таким образом, не ожидается взаимодействия, связанного с метаболизмом цитохромом P450. СРОК
ГОДНОСТИ 3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. КРЕСТОР — товарный знак,
собственность группы компаний АстраЗенека. ©ASTRAZENECA 2010


КРЕСТОР®
розувастатин
объединяет поколения

CardioСоматика
(КардиоСоматика)
№ 2, том 4, 2013

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.hmpm.ru.

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. 2013 г.



Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83
E-mail: or@hmpm.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, А.С. Огнева

Арт-директор:
Э.А. Шадзевский



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:
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.;
чл.-кор. РАН

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

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

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

Руда М.Я. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Перепеч Н.Б. (Санкт-Петербург) – д-р мед. наук, проф.
Шальнова С.А. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Шестакова М.В. (Москва) – д-р мед. наук, проф.;
чл.-кор. РАМН

Редакционный совет

Болдueva 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.
Мазаев 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

Сырkin А.Л. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Tenenbaum A. (Израиль) – проф.

Филиппенко Г.Н. (Курск) – д-р мед. наук, проф.
Чумакова Г.А. (Барнаул) – д-р мед. наук, проф.
Шлык С.В. (Ростов-на-Дону) – д-р мед. наук, проф.
Шульман В.А. (Красноярск) – д-р мед. наук, проф.

Editor-in-Chief

Prof. Aronov D.M., MD (Moscow)
Honored Scientist of the Russian Federation

Deputy Editor-in-Chief

Prof. Bubnova M.G., MD (Moscow)

Editorial Board

Prof. Arutyunov G.P., MD (Moscow)
Prof. Buziashvili Yu.I., MD, Academician
of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)
Prof. Degtyareva E.A., MD (Moscow)
Prof. Dovgalevsky P.Ya., MD (Saratov)
Prof. Ioseliani D.G., MD, Associate Member
of Russian Academy (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, Associate Member
of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Editorial Council

Prof. Bolduyeva S.A., MD (Moscow)
Prof. Britov A.N., MD (Moscow)
Prof. Volkov V.S., MD (Tver)
Prof. Galyavich A.S., MD (Kazan)
Prof. Garganeyeva A.A., MD (Tomsk)
Prof. Ivanova G.E., MD (Moscow)
Prof. Zakirova A.N., MD (Ufa)
Prof. Efremushkin G.G., MD (Barnaul)
Prof. Kalinina A.M., MD (Moscow)
Prof. Kassirsky G.I., MD (Moscow)
Prof. Keenan J. (USA)
Prof. Kukharchuk V.V., MD, Associate Member
of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)
Prof. Lyamina N.P., MD (Saratov)
Prof. 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

Представлен в Российском индексе научного цитирования

Электронная версия: www.con-med.ru, www.rosokr.ru и на сайте научной электронной библиотеки www.elibrary.ru

Содержание

ТЕМА НОМЕРА: ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Д.Д.Плетнев о психической симптоматике в картине чисто соматических заболеваний: уроки истории и современность Н.П.Гарганеева D.D.Pletnev about mental symptoms in THE picture of purely somatic diseases: lessons of history and today N.P.Garganeeva	5
	5

Артериальная гипертензия у мужчин молодого возраста, офицеров сухопутных войск: психофизиологические особенности И.М.Давидович, О.В.Афонасков Arterial hypertension in young men, officers of land forces: psychophysiological peculiarities I.M.Davidovich, O.V.Afonaskov	11
	11

Коррекция кардиоваскулярных расстройств у больных сахарным диабетом с сопутствующей депрессивной симптоматикой М.И.Колядич, И.И.Шапошник Correction of cardiovascular disorders in diabetic patients with depressive symptoms M.I.Kolyadich, I.I.Shaposhnik	15
	16

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА: ЛЕЧЕНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЯ Плейотропные эффекты статинов на современном этапе их изучения: фокус на аторвастатин. Часть III. Механизмы плейотропии статинов Д.М.Аронов Pleiotropic effects of statins at the present stage of their study (focus on atorvastatin). Part III. Mechanisms of the pleiotropy of statins D.M.Aronov	20
	20

Оптимизация терапии больного с ишемической болезнью сердца в клинической практике: доказанная эффективность селективного ингибитора I_f-каналов ивабрадина М.Г.Бубнова Optimization of therapy in a patient with coronary heart disease in clinical practice: proven efficacy of the selective I_f channel inhibitor ivabradine M.G.Bubnova	27
	27

Оценка выживаемости больных с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования в зависимости от прохождения этапов реабилитации Л.А.Эфрос, И.В.Самородская Evaluation of patients survival with coronary heart disease after coronary bypass surgery depending on the passage of recovery phase L.A.Efros, I.V.Samorodskaya	37
	37

Клинико-экспериментальное исследование эффективности триметазидина при ишемии миокарда О.В.Ромашченко Cliniko-experimental research of trimetazidine efficiency at the myocardium ischemia O.V.Romashchenko	43
	43

ФАКТОРЫ РИСКА: АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ И ГИПЕРЛИПИДЕМИЯ Оптимизация фармакотерапии у больного резистентной артериальной гипертензией (клинический разбор) А.В.Родионов The optimization of the drug therapy in patients with resistant hypertension (clinical analysis) A.V.Rodionov	48
	48

Соль и артериальная гипертензия. Возможности немедикаментозной профилактики артериальной гипертензии коррекцией питания в организованной популяции у мужчин и женщин от 25 до 49 лет в течение 3-летнего периода О.В.Молчанова, А.Н.Бритов, Г.Ф.Андреева Salt and hypertension. Possibilities of the non-drug prevention of hypertension by dietary correction in an organized population of 25-to-49-year-old men and women for 3 years O.V.Molchanova, A.N.Britov, G.F.Andreeva	53
	53

Сравнительный анализ эффективности применения селективного β-адреноблокатора небиволола и блокатора рецепторов ангиотензина II валсартана у мужчин с артериальной гипертензией, метаболическим синдромом и эректильной дисфункцией С.В.Недогода, А.С.Саласюк, И.Н.Барыкина, А.А.Ледяева, В.В.Цома, Е.В.Чумачек Comparative analysis of the efficiency of the selective β-blocker nebivolol and the angiotensin II receptor blocker valsartan in men with hypertension, metabolic syndrome, and erectile dysfunction S.V.Nedogoda, A.S.Salasyuk, I.N.Barykina, A.A.Ledyeva, V.V.Tsoma, E.V.Chumachek	
--	--

Гипогликемия – предиктор сердечно-сосудистых катастроф Е.В.Доскина, Б.М.Танхилевич Hypoglycaemia as predictor of cardiovascular accidents E.V.Doskina, B.M.Tankhilevich	58
	58

Влияние разных доз розувастатина на липиды и липопротеиды крови, показатели функции эндотелия и мозгового кровотока у больных с гиперлипидемией и артериальной гипертензией, осложненной ишемическим мозговым инсультом М.Г.Бубнова, Е.Г.Семенова, Д.М.Аронов, Т.Т.Батышева Effects of different doses of rosuvastatin on blood lipids and lipoproteins, endothelial function, and cerebral blood flow in patients with hyperlipidemia and cerebral ischemic stroke-complicated hypertension M.G.Bubnova, E.G.Semenova, D.M.Aronov, T.T.Batysheva	64
	64

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЦА Особенности лечения нарушений ритма сердца при беременности: эффективность и безопасность Ю.А.Бунин Treatment for cardiac arrhythmias in pregnancy: Efficiency and safety Yu.A.Bunin	73
	73

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ Аппендицит и сердце Е.Я.Парнес Appendicitis and the heart E.Ya.Parnes	
---	--

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

Д.Д.Плетнев о психической симптоматике в картине чисто соматических заболеваний: уроки истории и современность

Н.П.Гарганеева

Кафедра поликлинической терапии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава РФ, Томск

Резюме. Статья посвящена краткому изложению приоритетных научных изысканий выдающегося отечественного терапевта, профессора Дмитрия Дмитриевича Плетнева, внесшего значительный вклад в развитие клинического направления психосоматической медицины в России. На уровне диагностических и доказательных возможностей первой трети XX в. ученый обосновывает научные положения, которые в настоящее время широко изучаются в аспекте коморбидности сердечно-сосудистых заболеваний и психических расстройств тревожно-депрессивного спектра. Д.Д.Плетнев одним из первых клиницистов-терапевтов обратил внимание на трудности дифференциально-диагностической оценки состояния соматических больных, имеющих психоэмоциональные нарушения – депрессивные аффекты и невроз страха. Многие работы ученого, посвященные изучению психической симптоматики в картине чисто соматических заболеваний, незаслуженно забытые, остаются актуальными и сегодня, интерпретируемые в современной медицине как разные проявления невротических и аффективных расстройств при заболеваниях внутренних органов.

В качестве современных приоритетных направлений обсуждаются вопросы интегративного подхода к изучению взаимосвязи патологии сердечно-сосудистой системы, тревожных и депрессивных расстройств невротического и аффективного уровня.

Ключевые слова: Д.Д.Плетнев, психосоматическая медицина, сердечно-сосудистые заболевания, невротические и аффективные расстройства, паническое расстройство, маскированная депрессия, интегративный подход.

D.D.Pletnev about mental symptoms in THE picture of purely somatic diseases: lessons of history and today

N.P.Garganeeva

SBEI HPE Siberian State Medical University

Ministry of Healthcare of Russian Federation, Tomsk

Summary. The article is dedicated to brief statement of priority scientific investigations of the distinguished domestic therapist, Professor Dmitry Dmitriyevich Pletnev, having made significant contribution into development of clinical direction of psychosomatic medicine in Russia. At the level of diagnostic and conclusive possibilities of his time in the beginning of the XXth century, the scientist has grounded those scientific positions which currently are broadly studied in the aspect of co-morbidity of cardiovascular diseases and mental disorders of anxiety-depressive spectrum. D.D.Pletnev, one of the first clinicians-therapists has paid attention to difficulties of differential-diagnostic evaluation of state of somatic patients with psycho-emotional disturbances «depressive affects and neurosis of anxiety». Many papers of the scientist dedicated to study of «mental symptoms in picture of purely somatic diseases», what in the modern medicine is interpreted as various manifestations of neurotic and affective disorders in diseases of inner organs, wrongly forgotten, remain relevant at present as well.

As perspective scientific directions, questions of integrative approach to study of interrelationship of pathology of cardiovascular system, anxiety and depressive disorders of neurotic and affective level are discussed.

Key words: D.D.Pletnev, psychosomatic medicine, cardio-vascular diseases, neurotic and affective disorders, panic disorders, masked depression, integrative approach to problem.

Сведения об авторе

Гарганеева Наталья Петровна – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. E-mail: garganeyeva@mail.tomsknet.ru

Всякий врач должен быть хорошо знаком с так называемой малой психиатрией. Это знакомство необходимо не только в видах понимания семиотики больного, но и как элемент в установке предсказания и лечения.

Д.Д.Плетнев (1930 г.)

Нельзя рассматривать больного сквозь узкое окно своей специальности. Необходимо всегда помнить, что организм – единое целое, и не терять самого главного – личности больного с его сложным миром переживаний и эмоций.

Д.Д.Яблоков (1970-е годы).

Эти замечательные слова принадлежат выдающимся ученым-клиницистам, терапевтам XX в., нашим соотечественникам – профессору Дмитрию Дмитриевичу

Плетневу, одному из основоположников отечественной кардиологии и пионеру клинического направления психосоматической медицины в России, и академику АМН СССР Дмитрию Дмитриевичу Яблокову, известнейшему терапевту, который был нашим учителем и современником, продолжателем традиций М.Г.Курлова в развитии Сибирской терапевтической школы.

Смысл сказанного двух видных терапевтов как нельзя лучше отражает современную тенденцию к совершенствованию и сближению медицинских знаний, основанную на интеграции научных и практических достижений междисциплинарного характера.

Все отчетливее заметен пристальный интерес специалистов в области внутренней патологии к проблемам личности и психике пациента, изучению соотношения соматического и психического и возрас-

тающей потребности в восполнении дефицита этих знаний, к обоснованию и формулировке синтетического диагноза, а главное – необходимости воспитания психосоматического подхода как основополагающего подхода к врачеванию.

Профессиональная деятельность каждого врача предъявляет высокие требования к уровню его образования. Это продиктовано тем, что в своей повседневной работе врачи-терапевты, кардиологи и другие интернисты нередко сталкиваются с клиническими случаями, которые сложно объяснить без специальной подготовки, дополнительных знаний и умения интерпретации. Вопросы взаимосвязи внутренней и душевной патологии наиболее актуальны для врача-интерниста, их изучение раскрывает важнейшую по своей медико-социальной значимости проблему распространенности психических расстройств, являющихся наиболее частой причиной обращения пациентов в общемедицинские, а не в психиатрические учреждения.

Функциональное единство

Современные тенденции развития клинической психиатрии заключаются прежде всего в ее сближении с общей медициной. Так, зарубежные и отечественные клинические и клинко-эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют не только о высокой распространенности расстройств депрессивного и тревожного спектра в общемедицинской, и особенно кардиологической, практике, намного превышающей частоту этих расстройств в популяции, но и об их негативном влиянии на течение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1–6]. Распространенность депрессивных расстройств среди больных с ССЗ варьирует от 18 до 60% [7–9], тревожных расстройств – от 15 до 30% и более [9–10]. Полученные результаты обуславливают необходимость более детального изучения причин формирования высокого уровня коморбидности указанных состояний, вариантов сочетания аффективной и сердечно-сосудистой патологии с позиции доказательной медицины, а также возможностей биопсихосоциальной реабилитации больных с использованием перспективного профилактического направления как в научном, так и клиническом аспектах, интегративного подхода к изучению данной проблемы на стыке терапии (в частности, кардиологии) и психиатрии.

Д.Д.Плетнев это предвидел и доказал. Блестящее Московское и европейское образование, глубочайшие знания не только терапии, но и психиатрии, физиологии, патофизиологии, общей патологии, других дисциплин, широта интересов, неординарность взглядов, богатый собственный клинический опыт и редкостная врачебная незаурядность выделяли Д.Д.Плетнева среди его коллег. По единодушному мнению современников, он был первым и лучшим терапевтом своей эпохи, признанным лидером страны и крупнейшим мировым авторитетом в области клинической медицины. Его главный труд «Болезни сердца» (1936 г.) – непревзойденное руководство, в котором обобщены основные принципы методологии и понятия о функциональном единстве организма и в котором можно найти ответы на проблемные вопросы современной кардиологии.

Диалектика медицины и клиническое воплощение учения Д.Д.Плетнева о функциональном единстве и взаимообусловленности органов и систем, сформулированного в 1930-х годах, тесно связаны с тем, что

«каждый больной должен быть биологически подробно изучен параллельно в своих душевных и в своих физических проявлениях». Очень важным открытием для клиницистов-терапевтов и психиатров в 1927 г. стала работа «К вопросу о "соматической" циклотимии», в которой ученый обосновывает ряд абсолютно современных положений: «Соматические и психические симптомы связаны между собой и дополняют друг друга, будучи обусловлены общим этиологическим моментом».

Подводя итог этой работы, Д.Д.Плетнев обращается к читателям, убеждая, по сути, уже не одно их поколение в необходимости «совместного и одновременного изучения соматической и психической симптоматики, между собой связанной», так как «нет соматических болезней без психических, из них вытекающих, отклонений, как нет психических заболеваний, изолированных от соматических симптомов».

Пожалуй, главный тезис Д.Д.Плетнева – «Изучение медицины последнего времени приводит нас все больше и больше к тому, что психической симптоматике в картине чисто соматических заболеваний должна быть отведена значительно большая роль, чем это делалось до сих пор» – спустя 90 лет наконец приобретает реальное осмысление.

Однако, несмотря на огромные достижения в области кардиологии и терапии в целом и большой объем накопленного за последние десятилетия научно-практического материала, изучение взаимосвязи и патогенетической общности сердечно-сосудистой патологии, а также психических расстройств до настоящего времени представляет собой многогранную, неоднозначную проблему в методологическом и прикладном аспектах и является перспективным научным направлением современной медицины.

На современном этапе психосоматическая медицина постулирует концепцию биопсихосоциального единства и взаимодействия биологических, психических и социальных процессов, тесно связывающих человека с окружающей средой [11]. Благодаря созданию биопсихосоциальных модели (G.Engel, A.Schmale, 1977) и концепции (Th.Uexküll, W.Wesiak, 1990) современная психосоматическая медицина восстанавливает холистическую традицию, отражая необходимость интегративного подхода к пониманию этиологии и патогенеза, возможностей терапии мультифакторных заболеваний.

В истории любой научной дисциплины происходит переосмысление предшествующих этапов ее развития под влиянием новых теорий, учений, концепций, направлений. Прогресс научного познания невозможен без знания прошлого. Исчерпывающее обоснование интегративной позиции и синтетического понимания медицины открывается нам в работах Д.Д.Плетнева, внесшего огромный вклад в развитие этого клинического направления.

Как автор данной статьи, считаю своим долгом сказать, что возможностью изучить труды Д.Д.Плетнева, ознакомиться с основными вехами его блистательной и трагической судьбы мы, современные читатели, обязаны замечательной книге, которая так и называется: «Плетнев Д.Д. Избранное» [12], и ее авторам – известным отечественным ученым клиницистам В.И.Бородулину, В.Д.Тополянскому, академику АМН СССР Н.Р.Палееву.

Приоритетные научные изыскания великого ученого в области психосоматической медицины для мировой науки остались невостребованными при жизни Д.Д.Плетнева в силу сложившихся обстоя-

тельств¹. Но именно он еще в начале прошлого века сформулировал концепцию о функциональном единстве организма. По мнению ученого, путь к пониманию сложной патологии болеющего человека ведет через сочетание изучения сложных корреляций живого организма. В частности, рассматривая проблему сближения общих вегетоневрозов с психоневрозами, он отстаивал позицию единой психофизиологической целостности организма человека со всей его сложной психосоматической установкой.

Многие работы Д.Д.Плетнева, посвященные изучению психической симптоматики в картине чисто соматических заболеваний, незаслуженно забытые, остаются приоритетными и актуальными и в настоящее время.

Удивительно, насколько научное мировоззрение ученого выдержало испытание не только временем, но и самой медициной. И сегодня оно является источником новых знаний и помогает понять великое предвидение ученого, выдвинувшего «во всей полноте проблему неврозов во внутренней патологии», где Плетнев, опережая своих современников более чем на полвека, находился в первой шеренге тех, кто был близок к нашему времени, благодаря созданному им клиническому учению о психосоматических корреляциях у здорового и больного человека [12].

Соматические заболевания и «неврозы»

Д.Д.Плетнев (в работах 1912–1936 гг.) одним из первых клиницистов-терапевтов обратил внимание на трудности дифференциально-диагностической оценки состояния соматических больных, имеющих психоэмоциональные («аффективного генеза») нарушения, что в современной медицине интерпретируется как разные проявления невротических и аффективных расстройств при заболеваниях внутренних органов.

Ровно 100 лет назад, в 1912 г., в программном докладе и статье «О сердечно-сосудистых неврозах» [13], рассматривая последние как «проявления эмоционально-аффективных нарушений, при которых наибольшее значение имеют депрессивные аффекты и невроз страха», ученый с позиции диагностических и доказательных возможностей своего времени обосновывал те научные положения, которые в настоящее время широко изучаются в аспекте коморбидности ССЗ и психических расстройств тревожно-депрессивного спектра.

Для современной науки передовой явилась точка зрения Д.Д.Плетнева на проблему «неврозов». Основываясь на свой клинический опыт в изучении органических и системных неврозов, ученый пришел к выводу, что органоневрозы, в частности неврозы сердца, – «не более, как одна из составных частей плексисимпатоматики неврозов вообще, т.е. психоневрозов, и не могут быть самостоятельным заболеванием».

Отсутствие патологоанатомических критериев при сердечно-сосудистых неврозах Д.Д.Плетнев полагал недостаточным фактом для правильной биологической оценки разнообразных клинических картин. Так, боль в груди как основной признак грудной жабы (стенокардии) может быть обусловлена не только состоянием сосудов, но и возбудимостью центральной нервной системы под влиянием аффективных расстройств. Это был новый взгляд на природу

ангинозного приступа. При этом подчеркивалось: «необходима крайняя осторожность: нет четкой грани между нервными и органическими заболеваниями сердца и сосудов. Грань эта затуманена наслоениями нервных симптомов на органические сосудистые изменения, начало которых не всегда удается точно квалифицировать» [13].

Неоднократно возвращаясь к этой теме, в монографии «Болезни сердца» Д.Д.Плетнев напишет: «Из всех депрессивных аффектов наибольшее значение принадлежит страху», при этом «болевые ощущения соединяются нередко с общим чувством страха... При его оценке необходимо анализировать, является ли страх больного за свое сердце типопсихическим, а сердечно-сосудистые симптомы – происхождения психогенного или он возникает вторично в ответ на соматическое состояние. Но на практике принципиальное значение имеет знание того, что аффекты страха представляют собой так называемый симптом-мишень для адекватной индивидуализированной терапии психотропными препаратами».

«Невроз страха»

Глубокое понимание психосоматического подхода к диагностике и лечению больных не позволяло Д.Д.Плетневу изолированно рассматривать соматические и психические симптомы заболеваний. В работе «О сердечно-сосудистых неврозах» характеризуя такое состояние, как невроз страха, ученый дает, по сути, описание клинической картины панического расстройства, относящегося в современной классификации к рубрике тревожных расстройств, в сложной картине которых «психические и физические симптомы настолько перепутаны, что трудно провести грань между тем, где оканчиваются одни и начинаются другие». Д.Д.Плетнев очень четко характеризует невроз страха: «Каждый раз аффективное состояние усиливается воспоминаниями и впечатлениями о физических симптомах и располагает к новым кризам» [12], – поразительно точно и подробно описывая все клинические симптомы тревожного расстройства.

В соответствии с современной трактовкой тревога – это проявление ведущего тревожного синдрома, а ее соматический и психический компоненты, сопровождающиеся приступами и феноменами болевых ощущений в грудной клетке, ощущениями сердцебиения, тахикардией, одышкой и иными кардиоваскулярными и внекардиальными проявлениями, а также страхом смерти, утраты самоконтроля, сумасшествия, являются его составляющими и могут быть характерными психопатологическими симптомами невротических расстройств: соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы, тревожно-фобических расстройств, в частности тревожного (панического расстройства), и других психических расстройств.

Подтверждением выраженности страха являются неоднократные обращения таких пациентов к разным специалистам: терапевту, неврологу, психотерапевту, поиски выхода из сложившейся ситуации путем попыток избавления от вредных привычек, активные занятия спортом, а также готовность больных к дальнейшему обследованию. На фоне психовегетативных пароксизмов происходит постепенная трансформация из развернутой картины кардиофо-

¹В июне 1937 г. Д.Д.Плетнев был арестован по ложному доносу, в марте 1938 г. осужден. Через 47 лет Решением Пленума Верховного совета СССР от 5 апреля 1985 г. Д.Д.Плетнев был реабилитирован посмертно.

бического синдрома в стойкое тревожно-фобическое состояние и формирование панического расстройства с ведущим танатофобическим синдромом (страх смерти), становление которого происходит по механизму тревожного ожидания, предвосхищения приступов. Как правило, опасения по поводу возможного заболевания сердца и смерти от инфаркта миокарда у больных с синдромом тревоги подкрепляются повторяющимися приступами с более яркими вегетативными и аффективными проявлениями и переживаниями, круг которых постепенно расширяется.

За яркой манифестностью психопатологического состояния и пароксизмов всеохватывающего страха смерти (по определению О.П.Вертоградовой, стержня кардиофобических приступов) бывает достаточно сложно распознать клинические признаки ангинозного приступа, который, протекая не совсем типично, модифицируется, перекрывается симптомами тревожного расстройства у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [14].

В подтверждение нашего клинического наблюдения обратимся к Д.Д.Плетневу. В одной из дискуссий на съезде российских терапевтов он признался: «В данное время невозможно установить ясные грани, где начинаются неврозы и где оканчиваются. Это дело будущих исследователей».

Но легко ли распознать, впервые диагностировать приступ стенокардии у больного с пароксизмами панического расстройства в наше время?

Определить границы и глубину лабораторно-инструментальных диагностических вмешательств, являющихся гарантией своевременного выявления одного из самых прогностически неблагоприятных заболеваний современного человека – ИБС, даже для квалифицированного кардиолога считается делом непростым. В арсенале современного врача-кардиолога имеются широкие диагностические возможности первичного распознавания коронарного атеросклероза. Однако это не освобождает врача от ошибочного заключения, если он не находит симптомов сердечного заболевания у пациента с тревогой или депрессией и не может, как говорил Д.Д.Плетнев, установить, где начинается невроз и где оканчивается, и вследствие неправильной интерпретации клинических данных не проводит углубленного клинико-инструментального обследования больного. Чтобы разобраться в сложной диагностической картине, зачастую необходимы совместные усилия кардиолога (терапевта) и психиатра [14].

Маскированная депрессия

Значительным событием для науки и клинического изучения семиотики и диагностики психосоматических расстройств являлся выход статьи Д.Д.Плетнева «К вопросу о "соматической" циклотимии», опубликованная на русском (1927 г.) и немецком (1928 г.) языках. Ученый впервые описывает фазовые состояния с отчетливой периодичностью в развитии соматических расстройств, назвав их «диагностическими контурами психогенных нарушений в клинике внутренних болезней» и являющимися «одновременным выражением патологической динамики организма», при которых «соматические и психические симптомы связаны между собой и дополняют друг друга, будучи обусловлены общим этиологическим (психогенным) моментом». Термин «соматическая циклотимия» впервые также введен Д.Д.Плетневым [15].

Наблюдения ученого относительно общих психогенных соматических и психических симптомов у больных с соматической циклотимией находят свое подтверждение в современной психиатрии. Лишь спустя 50 лет (в 1970–80-х годах), обращаясь к работам Д.Д.Плетнева, понятие соматической циклотимии психиатры стали трактовать как маскированную депрессию [16] (P.Kielholz, 1973) либо скрытую, ларвированную, алекситимическую депрессию, либо как тимопатические (депрессивные) эквиваленты (J.Lopez Ibor, 1973). Ведущее положение в клинической картине маскированной депрессии занимают симптомокомплексы, выходящие за пределы психопатологических расстройств аффективного регистра на уровне общих симптомов. Пациенты с признаками маскированной депрессии могут не осознавать депрессивного расстройства, оставаться убежденными в наличии какого-либо редкого, трудно диагностируемого соматического заболевания и настаивать на многочисленных обследованиях в общемедицинских учреждениях. При активном расспросе удается выявить подверженный суточным колебаниям патологический аффект в виде преобладающей по утрам необычной грусти, уныния, тревоги, безразличия, отгороженности от окружающего с чрезмерной фиксацией на телесных ощущениях [9].

В клинической медицине термин «маскированная депрессия» хорошо известен не только психиатрам, но и врачам-кардиологам, терапевтам и другим интернистам, так как именно у больных кардиологического профиля маскированная депрессия является часто встречающимся психопатологическим расстройством. Как правило, кардиологи и терапевты сталкиваются со стертыми, атипичными формами депрессии, диагностируемыми в рамках дистимии, невротических, нозогенных и других депрессивных расстройств.

Наибольшие трудности в общетерапевтической практике возникают при распознавании депрессии, когда симптоматика маскирована соматическими расстройствами, а также при формах депрессии, коморбидных соматическому заболеванию. И в том, и в другом случае сложность выявления психопатологических расстройств усугубляется тем, что клиническая картина депрессии включает ряд соматовегетативных симптомокомплексов, характерных и для аффективной патологии, и для соматического заболевания. Не менее сложной является и первичная, ранняя диагностика соматического заболевания, в частности ИБС, клиническая картина которого перекрывается симптомами депрессии [17].

В условиях первичного звена медико-санитарной помощи нередко возникают проблемы дифференциально-диагностического порядка при обращении больных к терапевту или кардиологу поликлиники, обусловленные тем, что соматические симптомы, входящие в структуру психического расстройства, приводят или к гипердиагностике соматического заболевания, или к неправильной интерпретации имеющихся нарушений. В связи с этим еще более убедительно звучат слова Д.Д.Плетнева (1930 г.), взятые для эпиграфа к данной статье: «Всякий врач должен быть хорошо знаком с так называемой малой психиатрией. Это знакомство необходимо не только в видах понимания семиотики больного, но и как элемент в установке предсказания и лечения».

Биологический подход

Чем больше вчитываешься в работы Д.Д.Плетнева, тем яснее осознаешь абсолютную их истинность и современность. В настоящее время как никогда актуальны вопросы повышения квалификации врачей-интернистов (кардиологов, терапевтов, эндокринологов, гастроэнтерологов и других специалистов) и необходимость их дополнительного образования в области психиатрии и психосоматической медицины. Но пока процесс усовершенствования в этом русле осуществляется преимущественно в рамках личной заинтересованности врача, а не в качестве обязательного специального предмета его профессиональной деятельности.

Д.Д.Плетнев – один из немногих ученых, которые видели развитие и прогресс медицины как науки в зависимости от достижений других наук: химии, физики, математики, биологии, а также развития научной методологии исследования и практического приложения научных истин как в диагностике, так и в лечении, и в профилактике.

Обобщая научные подходы к функциональным исследованиям, Д.Д.Плетнев в статье «Проблемы современной клиники» (1930 г.) выдвигает положение о целесообразности синтетического понимания патологического процесса и, по существу, раскрывает методологию научного поиска – изучения психосоматических соотношений. Д.Д.Плетнев излагает последовательность клинического и научного исследования: «Для понимания «души» сложного явления клиницист должен в порядке клинического исследования изучить функции различных органов, интимно связанных между собой. Провести физиологический эксперимент. Найти внутреннюю связь отдельных симптомов, возникающих в разных органах. В каждом отдельном случае искать изменения морфологического субстрата, – что, по мнению ученого, является недостаточным фактом, так как поиск закономерностей связи заболевания с материальным субстратом не всегда удастся. – Все клинические явления должны быть рассматриваемые в динамическом функциональном разрезе (динамический учет симптомов и динамическое понимание патофизиологических процессов). Наряду с анализом в процессе научного разрешения проблемы применять и метод синтеза».

В своих изысканиях главным условием Д.Д.Плетнев считает неразрывность клиники и физиологии, обращая внимание на то, что физические и душевные проявления пациента в равной степени должны подвергаться тщательному, подробному биологическому изучению, так как соматические и психические симптомы, наблюдаемые у каждого индивидуума, являются одновременным выражением патологической динамики организма и, следовательно, взаимобусловлены. Выпадение или резкое изменение функции одного органа сейчас же сказывается на гармонической жизни всего организма в определенных его проявлениях [18]. «Клиническая медицина, опирающаяся на законы физики и химии, общие для всех биологических дисциплин, является в своей многогранности и своем многообразии наукой».

Законченность и обобщенность научных истин поражают соответствием требованиям времени, и тем актуальнее работы Д.Д.Плетнева. В.Д.Тополянский, В.И.Бородулин, Н.Р.Палеев отметили, что они «являются отправной точкой, к которой стоит вернуться, чтобы осмыслить заново достижения медицины и биологии сегодняшнего дня».

Сейчас такой биологический подход нас не удивляет. Отправной точкой может служить широкое использование медико-биологических наук в том объеме, которого требует современная психосоматическая медицина для изучения причинно-следственных закономерностей в научных исследованиях с целью оценки общности патогенетических механизмов при разных мультифакторных заболеваниях.

Однако в 1930-х годах идею Д.Д.Плетнева о биологическом подходе к проблемам функциональной патологии, а также его высказывания о материальном и духовном единстве биологии и медицины, о необходимости введения клинической медицины в круг биологии и биологического мышления – в клиническую практику не поддержали. Напротив, это явилось одним из поводов для обвинения ученого в приверженности буржуазной идеологии.

В научных исследованиях нашего времени поиски патофизиологических закономерностей в механизмах взаимосвязи соматической и психической патологии, основанных на методах системного анализа и доказательной медицины, определяют приоритет современного понимания проблемы биопсихосоматического единства в контексте психосоматической медицины. Перспективным направлением фундаментальных исследований в этой области медицины является развитие медико-биологических наук: психонейроиммунологии, нейроэндокринологии, молекулярной биологии, генетики, нейрофизиологии, психофизиологии. Мы можем лишь предполагать, но, по-видимому, именно такое медико-биологическое направление медицины предвидел Д.Д.Плетнев. Современный научный подход к медико-биологическим исследованиям характеризуется возрастанием роли системности и основывается на патофизиологическом анализе заболеваний и знаниях теории диагностики.

Интеграция внутренней медицины на основе общей патологии и синтетического понимания патологического процесса – кардинальная цель научных и практических исследований Д.Д.Плетнева. В связи с этим ученый был убежден в необходимости овладения смежными диагностическими приемами.

Психокardiология

Клинический полиморфизм психоэмоциональных нарушений – от донозологических форм невротических расстройств до расстройств личности, аффективных, когнитивных расстройств – в последние годы рассматривается в качестве важной общемедицинской проблемы [17]. Сердечно-сосудистая система, как эффектор большинства адаптационных реакций организма, чаще других испытывает повреждающее действие психосоциального стресса, обуславливающего развитие симптомов психической дезадаптации. Среди них наиболее значимыми являются тревожные, тревожно-депрессивные, депрессивные, астенические расстройства, оказывающие существенное влияние на течение и прогноз ССЗ, в частности ИБС и артериальной гипертензии, занимающих ведущее место в структуре общей заболеваемости, инвалидизации и смертности населения. Проблемы психического здоровья общества неразрывно связаны с ССЗ [18].

Психосоциальный стресс и депрессия играют значимую роль в возникновении приступов стенокардии и острых коронарных синдромов [19, 20], сопряжены с разными болевыми и вегетативными феноменами. У пациентов, перенесших мощное психо-

травмирующие событие, на фоне приступа стенокардии выявляются симптомы депрессии, тревоги, психовегетативные расстройства, психологические проблемы. Невротические и аффективные расстройства, связанные со стрессом, отличаются полиморфизмом симптоматики, имеют или самостоятельную динамику, или наслаиваются на клиническую картину ИБС, затрудняя дифференциальную диагностику, лечение и профилактику кардиоваскулярной патологии. При многообразии кардиальных и экстракардиальных проявлений, взаимосвязанных с психоэмоциональным напряжением, возникают сложности в интерпретации клинических данных и в первичной диагностике ИБС [15].

Известно, что в популяции только 40–50% всех больных стенокардией знают о наличии у них болезни и получают соответствующее лечение, тогда как в 50–60% случаев заболевание остается нераспознанным [21].

Как это ни парадоксально, но в 1932 г. Д.Д.Плетнев предлагает оригинальную концепцию патогенеза грудной жабы (участие психических факторов в развитии ангинозного приступа) и спазма венечных артерий. «Грудная жаба есть в первую очередь психическое переживание больного, в центре стенокардического синдрома – боль и смерть. Анатомический субстрат изменения венечных артерий не является решающим моментом для возникновения приступа грудной жабы», – пишет ученый [22].

Тем не менее его концепция о обязательном участии органического поражения коронарных артерий в развитии ангинозных приступов и концепция коронарного спазма получили в настоящее время четкое клиническое подтверждение.

Сегодня происходит накопление научно-практического опыта и сближение профессиональных интересов (кардиолога – терапевта, психиатра, психотерапевта, психолога), но это по-прежнему остается скорее исключением, чем правилом. Сотрудничество, основанное на объединении усилий интернистов и психиатров, способствует обогащению знаний в смежных специальностях и направлено на оказание реальной и эффективной помощи пациентам со сложной сочетанной соматической и психической патологией.

Для этого, с точки зрения Д.Д.Плетнева, необходимо синтетическое понимание патологического процесса: «Больной человек не представляет собой скрытый внутри него патологоанатомический препарат, выявляющийся теми или другими объективными и субъективными признаками: больным является весь человек». Можно сказать, такое понимание созвучно принципам биопсихосоматического единства, базирующимся на интегративном подходе к диагностике, лечению и профилактике.

Все то, о чем писал и рассуждал профессор Д.Д.Плетнев, воплощается в клинической медицине нашего времени. Изучение проблемы коморбидности соматической и психической патологии приобретает все большую актуальность и новое освещение.

Но признание глубины данной проблемы и пути ее решения пришли в российскую науку значительно позже и преимущественно из источников зарубежных исследований.

Приоритетность и актуальность превентивного направления предусматривают общую стратегию первичной и вторичной профилактики ССЗ, а также реабилитации больных воздействием на известные

патогенетические звенья и факторы сердечно-сосудистого риска с учетом личностно-психологических, медицинских и социальных характеристик пациента. С этих позиций большим достижением и прогрессом для науки и практики являются принятые в России рекомендации по профилактике ССЗ (пересмотр 2012 г.), где наряду с известными факторами риска учитываются психосоциальные факторы, влияющие на кардиоваскулярный риск и прогноз (психосоциальный стресс, депрессия, тревога, агрессия, тип личности Д, социальная изоляция и др.) [23].

Современная кардиология, представляющая собой один из важнейших разделов внутренних болезней, имеет ряд самостоятельных направлений. Примером является проблема сочетанных с ССЗ других нозологических форм, в частности кардио- и психопатологии. В связи с этим появился новый термин «психокardiология».

Так же, как и 100 лет назад, современно звучат слова Д.Д.Плетнева о том, что сложности, возникающие на стыке проблем, «не позволяют нам делать из отдела ССЗ замкнутой главы, она требует дальнейшей упорной работы и подлежит неоднократному пересмотру».

Лишь спустя десятилетия, в 1989 г., наши современники В.И.Бородулин, В.Д.Тополянский, Н.Р.Палеев, возвращая России имя «самого знаменитого профессора-терапевта» тех лет, имя русского ученого, клинициста, философа, напишут в своей книге: «Трудно сказать..., во что обошлось нашей медицине забвение работ Д.Д.Плетнева» [24].

С трагической гибелью Дмитрия Дмитриевича Плетнева прервалась не только жизнь выдающегося российского ученого, но и на долгие годы оборвалась линия передовой научной мысли и медицинской науки.

Литература

1. Anda RF, Williamson DF, Jones D et al. Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of US adults. *Epidemiology* 1993; 4: 285–94.
2. Carney RM, Freedland KE, Veith RC. Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease. *Psychosom Med* 2005; 67 (Suppl. 1): S29–S33.
3. Оганов РГ, Ольбинская ЛИ, Смулевич АБ и др. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Результаты программы КОМПАС. *Кардиология*. 2004; 1: 48–54.
4. Van der Kooy K, Van Hout H, Marwijk H et al. Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* (Copyright 2007); www.interscience.wiley.com
5. Frasure-Smith N, Lesperance F. Depression and cardiac risk: present status and future directions. *Med J* 2010; 86 (1014): 193–6.
6. Davidson KW, Rieckmann N, Clemow L et al. Enhanced Depression Care for Patients With Acute Coronary Syndrome and Persistent Depressive Symptoms: Coronary Psychosocial Evaluation Studies Randomized Controlled Trial. *Arch Intern Med* 2010; 170 (7): 600–8.
7. Ustün BN, Sartorius N. *Mental Illness in General Health Practice: An International study*. Chichester: John Wiley and Sons 1995.
8. Чазов ЕИ, Оганов РГ, Погосова ГВ и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования. *Кардиология*. 2007; 3: 28–37.
9. Смулевич АБ, Сыркин АЛ, Дробизев МЮ, Иванов СВ. *Психокardiология*. М.: Мед. информ. агентство. 2005.

10. Todaro JF, Sben BJ, Raffa SD et al. Prevalence of anxiety disorder in men and women with established coronary heart disease. *J Cardiol Rehabil Prev* 2007; 27 (2): 86–91.
11. BrKutigam W, Kristian P, Rad M. Психосоматическая медицина. Пер. с нем. М.: ГЭОТАР-Медицина, 1999.
12. Плетнев ДД. Избранное. АМН СССР. Под ред. В.И.Бородулина, В.Д.Топольского. Отв. ред. – акад. АМН СССР Н.Р.Палеев. М.: Медицина, 1989; с. 342, 388, 432.
13. Плетнев ДД. О сердечно-сосудистых неврозах. В кн.: Плетнев ДД. Избранное. АМН СССР. Под ред. В.И.Бородулина, В.Д.Топольского. Отв. ред. – акад. АМН СССР Н.Р.Палеев. М.: Медицина, 1989; с. 58–76.
14. Гарганеева Н.П. Паническое расстройство в клинической картине ишемической болезни сердца. *Клин. медицина*. 2002; 80 (8): 29–33.
15. Плетнев ДД. К вопросу о «соматической» циклотимии. В кн.: Плетнев ДД. Избранное. АМН СССР. Под ред. В.И.Бородулина, В.Д.Топольского. Отв. ред. – акад. АМН СССР Н.Р.Палеев. М.: Медицина, 1989; с. 73–6.
16. Тиганов А.С. и др. Маскированная депрессия. *Клин. медицина*. 1986; 9: 6–11.
17. Семке В.Я. Интегративная медицинская помощь в пограничной психиатрии. *Сиб. вестн. психиатрии и наркологии*. 2009; 6: 7–9.
18. Гарганеева Н.П., Белокрылова М.Ф. Основные симптомокомплексы и условия формирования невротических и аффективных расстройств у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Сиб. мед. журн.* 2009; 24, 4 (2): 11–7.
19. Плетнев ДД. Проблемы современной клиники. В кн.: Плетнев ДД. Избранное. АМН СССР. Под ред. В.И.Бородулина, В.Д.Топольского. Отв. ред. – акад. АМН СССР Н.Р.Палеев. М.: Медицина, 1989; с. 8–34.
20. Гарганеева Н.П., Тетенов Ф.Ф., Семке В.Я., Леонов В.П. Артериальная гипертензия как психосоматическая проблема. *Клин. медицина*. 2004; 82 (1): 35–41.
21. Rosengren A, Hauken S, Ounpuu S et al. Association of psychosocial risk factors of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTERHEART STUDY): case-control study 2004; 3 (www.thelancet.com).
22. Oblin B, Nilsson PM, Nilsson JA, Berglund G. Chronic psychosocial stress predicts long-term cardiovascular morbidity and mortality in middle-aged men. *Eur Heart J* 2004; 25: 867–73.
23. Национальные клинические рекомендации. Сборник. Раздел I. Кардиоваскулярная профилактика. 4-е изд. Под ред. Р.Г.Оганова. М.: Силиця-полиграф, 2010; с. 19–112.
24. Плетнев ДД. Грудная жаба. В кн.: Плетнев ДД. Избранное. АМН СССР. Под ред. В.И.Бородулина, В.Д.Топольского. Отв. ред. – акад. АМН СССР Н.Р.Палеев. М.: Медицина, 1989; с. 84–98.
25. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. Рекомендации Европейского общества кардиологов (пересмотр 2012 г.). *Рос. кардиол. журн.* 2012; 4 (96). Прил. 2: 1–84.
26. Топольский В.Д., Бородулин В.И., Палеев Н.Р. Наш современник ДД. Плетнев. В кн.: Плетнев ДД. Избранное. АМН СССР. Под ред. В.И.Бородулина, В.Д.Топольского. Отв. ред. – акад. АМН СССР Н.Р.Палеев. М.: Медицина. 1989; 317–432.

Артериальная гипертензия у мужчин молодого возраста, офицеров сухопутных войск: психофизиологические особенности

И.М.Давидович¹, О.В.Афонсков²

¹ГБОУ ВПО Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава РФ;

²ФГУ 301 окружной военный клинический госпиталь, Хабаровск

Резюме. У 86 мужчин молодого возраста, офицеров сухопутных войск, из которых 52 человека страдали гипертонической болезнью (ГБ) I–II стадии, а 34 имели нормальное артериальное давление (АД), изучены вариабельность ритма сердца в покое и в пробе с умственной нагрузкой, типы коронарного поведения, а также реактивная и личная тревожность. Установлено, что у данной категории пациентов с ГБ, в отличие от лиц с нормальным АД, дополнительными факторами риска, сопутствующими артериальной гипертензией, были гиперсимпатикотония, высокий уровень личной тревожности и тип коронарного поведения А.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гиперсимпатикотония, тип коронарного поведения, личная тревожность.

Arterial hypertension in young men, officers of land forces: psychophysiological peculiarities

I.M.Davidovich¹, O.V.Afonoskov²

¹Far East State Medical University, Ministry of Health and Social Development, Department of Faculty Therapy, Khabarovsk;

²301 District Military Clinical Hospital, Far East State Medical University, Ministry of Health and Social Development, Department of Cardiology and Preventive medicine, Khabarovsk

Summary. The authors have studied heart rhythm variability at rest and with cognitive loading, types of coronary behavior and reactive and personal anxiety in 86 men of young age, officers of the land forces. 52 of them had hypertensive disease (HD) of I–II stage. 34 men had normal arterial blood pressure. Patients with HD in comparison with normotensive men turned out to have additional risk factors accompanied arterial hypertension. They were hypersympatricotonia, high level of personal anxiety and coronary behavior type A.

Key words: arterial hypertension, hypersympatricotonia, type of coronary behavior, personal anxiety.

Сведения об авторах

Давидович Илья Михайлович – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии ГОУ ВПО ДВГМУ Минздрава РФ. E-mail: ilyadavid@rambler.ru

Афонасков Олег Владимирович – док. мед. наук, вед. терапевт 301 ОБКГ, ассистент каф. кардиологии и профилактической медицины ГБОУ ВПО ДВГМУ Минздрава РФ. Тел.: 8 (4212) 39-70-82

Актуальность проблемы

Механизмы регуляции кровообращения и уровня артериального давления (АД) чрезвычайно сложны и разнообразны. В настоящее время широко обсуждается вопрос о неоднозначности патогенеза гипертонической болезни (ГБ) у разных больных, при этом к числу факторов, способствующих развитию заболевания, относят наследственность, наряду с этим особо выделяют стресс [1–4]. Широкое распространение стресса в жизни современного общества, подверженность ему наиболее активной и трудоспособной части населения определяют возрождение интереса к роли центральной нервной системы в регуляции АД. По мнению ряда авторов [5–7], роль стрессовых факторов особенно существенна на этапе становления заболевания, когда у большинства больных имеют место клинические и лабораторные признаки, свидетельствующие о гиперсимпатикотонии.

Важная роль в диагностике гиперсимпатикотонии отводится анализу variability ритма сердца (ВРС). В исследованиях последних лет получены убедительные доказательства нарушений вегетативного контроля деятельности сердца у больных эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) [8–10]. В настоящее время установлено, что между нарушениями вегетативной регуляции синусового ритма и АГ имеется определенная функциональная связь [8–10]. Поэтому изучение ВРС у больных АГ привлекает все большее внимание в плане возможности оценки вегетативных состояний, предшествующих или сопровождающих пациентов с АГ.

Важным психологическим механизмом, определяющим индивидуальную значимость стрессора, является субъективное отношение к стресс-фактору. В реализации стресс-реакции немаловажную роль играет исходный психологический статус человека, обусловленный генетическими особенностями и последующей жизнедеятельностью [7]. В 1959 г. С.Торренсен и М.Фридман описали тип личности, названный ими «типом коронарного поведения (ТКП) А» [11]. Это особый тип поведения, способствующий возникновению хронического стресса с высоким уровнем стресс-реактивности, люди, имеющие тип А, во много раз более предрасположены к развитию ишемической болезни сердца [11, 12].

Условия и специфика служебной деятельности офицерского состава Вооруженных Сил сопряжены с целым рядом неблагоприятных эколого-профессиональных факторов и отличаются длительными психическими и физическими нагрузками. Более того, особенности работы офицеров связаны с дополнительными специфическими стрессовыми ситуациями, ненормированным рабочим днем, ночными дежурствами. Для данной категории лиц немаловажное значение имеют психосоциальные факторы, такие как постоянная напряженность, тревога и недостаточная социальная поддержка [13].

Пациенты и методы исследования

В обследование были включены 86 мужчин молодого возраста (средний возраст $36,8 \pm 2,4$ года), офицеров сухопутных войск Восточного военного округа. Из них у 52 имела место ГБ. I стадия ГБ была у 25

(48,1%), II – у 27 (51,9%) пациентов. АГ I-й степени – у 27 (51,9%) и 2-й – у 25 человек (48,1%). 34 мужчины (контрольная группа) имели нормальные показатели АД. Группы были сопоставимы по таким факторам риска, как курение, индекс массы тела, физическая активность, содержание общего холестерина крови, учитывалась также военно-учетная специальность.

Исследование вегетативной регуляции ритма сердца проводили с помощью наушного датчика, расположенного на мочке уха по капиллярному пульсу. При этом импульс передавался на компьютер с построением пульсограммы. Принцип метода заключался в оценке изменений показателей ВРС в покое и в ответ на умственную нагрузку как отражения адаптивных возможностей сердечно-сосудистой системы на раздражители. Оценивали индекс напряжения (ИН) регуляторных систем, индекс вегетативного равновесия (ИВР), вегетативный показатель ритма (ВПР):

$ИН = AMo / (2X \times Mo)$, где Mo – мода, наиболее часто встречающееся значение среди 100 интервалов $R-R$; AMo – амплитуда моды, доля кардиоинтервалов, соответствующая значению моды; X – вариационный размах – разность между длительностью наибольшего и наименьшего интервала $R-R$; ИН отражает степень централизации управления сердечным ритмом. У здоровых лиц ИН колеблется в пределах 80–150 условных единиц.

$ИВР = AMo / X$. ИВР определяет соотношение симпатической и парасимпатической регуляции сердечной деятельности.

$ВПР = 1 / (Mo \times X)$. ВПР позволяет судить о вегетативном балансе: чем меньше величина ВПР, тем больше вегетативный баланс смещен в сторону преобладания парасимпатической регуляции [14].

Повторное исследование ВРС осуществляли во время умственной нагрузки. Пациенту предлагалось выполнить задание на уровень функциональной подвижности – УФП – (120 сигналов) с параллельной регистрацией капиллярного пульса наушным датчиком. Последовательность предъявления сигналов носила случайный характер при сохранении равного представительства каждого вида. Регистрировали минимальное значение экспозиции сигнала, время выхода на минимальную экспозицию (ВВЭ), среднюю экспозицию, количество пропущенных сигналов, количество допущенных ошибок (КО). Для определения ТКП использовали личностный опросник, разработанный Д.Дженкинсом (Jenkins Activity Survey, JAS), состоящий из 61 вопроса. При этом каждому из ответов был присужден определенный балльный вес. При наличии 335 баллов определялся тип поведения А, 336–459 – тип АВ и более 460 – тип В [12, 15].

Для оценки психологического феномена тревожности использовали тест Спилберга–Ханина [12, 16]. Опросник состоит из 20 высказываний, относящихся к тревожности как состоянию (состояние тревожности, ситуативная или реактивная тревожность – РТ), и из 20 высказываний на определение тревожности как диспозиции, личностной особенности (свойство тревожности). **Личная тревожность – ЛТ (черта характера)** – свидетельствует об устойчивой склонности воспринимать большой круг ситуаций как угрожающие, реа-

Таблица 1. Показатели вегетативной регуляции ритма сердца в состоянии покоя и при проведении теста УФП у мужчин молодого возраста с ГБ и нормальным АД

Показатель	Мужчины молодого возраста	
	С ГБ (n=47)	С нормальным АД (n=16)
ВРС в состоянии покоя		
ЧСС, уд/мин	80,2±3,1	72,9±2,4
ИН	251,0±23,5	135,6±25,6*
ИВР	349,9±56,4	202,8±32,7
ВПР	8,9±0,8	5,6±0,6**
ВРС после умственной нагрузки – тест УФП		
ЧСС, уд/мин	84,7±1,4	80,3±2,3
ИН	299,3±34,1	180,3±34,9
ИВР	391,3±39,3	251,2±45,3**
ВПР	12,2±1,6	6,6±0,8**

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений; здесь и в табл. 2, 3, 5 – достоверность между лицами с ГБ и нормальным АД; * $p<0,01$ и ** $p<0,05$.

Таблица 2. Определение ТПК

Группы	ТПК					
	А		АВ		В	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Больные с ГБ (n=52)	17*	32,7	33	63,5	2	3,8
С нормальным АД (n=34)	3	8,8	28	82,4	3	8,8

* $p=0,017$.

гировать на такие ситуации тревогой. **Реактивная тревога (состояние)** характеризуется беспокойством, напряжением, нервозностью в конкретный момент или интервал времени. Результат оценивали следующим образом: до 30 – низкая тревожность; 31–45 – умеренная; 46 и более – высокая.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы STATISTICA 6.0 и пакета прикладных программ. Рассчитывали средние арифметические исследуемых величин, среднеквадратичные отклонения, ошибки репрезентативности. Для выявления связи между изучаемыми величинами применяли корреляционный анализ по Спирмену. Разницу показателей в группах оценивали по критерию Манна–Уитни и критерию Стьюдента. Рассчитывали отношение шансов (ОШ), для оценки значимости которого использовали 95% доверительный интервал (95% ДИ). Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости p принимался равным или менее 0,05.

Результаты и обсуждение

При оценке ВРС у мужчин молодого возраста с ГБ было установлено, что у них по сравнению с лицами с нормальным АД имела место повышенная активность симпатической нервной системы (СНС). На это указывали тахикардия в состоянии покоя, достоверно больший, чем у нормотоников, ИН регуляторных систем (на 85,9%) и ВПР (на 58,9%); табл. 1.

А.В.Шаблин и соавт. [7] при анализе вариационных пульсограмм у здоровых людей и больных АГ также выявили достоверную гиперсимпатикотонию с увеличением ИН регуляторных систем, которая прослеживалась на всех стадиях ГБ.

Вместе с тем определение ВРС в состоянии покоя не дает полного представления о функциональных возможностях вегетативной нервной системы. Поэтому мы оценили ее состояние после проведения пробы с умственной нагрузкой с использованием теста УФП нервных процессов.

После проведения пробы с умственной нагрузкой, теста УФП у лиц с нормальным АД произошел рост ИН регуляторных систем на 32,9 и ИВР – на 23,9% (см. табл. 1). У мужчин с ГБ имело место перенапряжение активности СНС, поскольку на фоне ее исходно повышенной активности прирост ИН составил всего 19,2 и ИВР – 11,8% по сравнению с аналогичными показателями у нормотоников. Это же подтверждалось наличием у них достоверно большего (на 84,8%) ВПР, чем у нормотоников.

Была выявлена положительная корреляционная связь между ИН после нагрузки и временем выхода на экспозицию $ИН/ВВЭ=+0,34$ ($p<0,05$) и $ИВР/ВВЭ=+0,34$ ($p<0,05$). При этом ВПР у пациентов с ГБ по отношению к исходному состоянию вырос на 37,1%, в то время как у лиц с нормальным АД данный показатель увеличился только на 17,9%. Имелась прямая зависимость между ВПР после нагрузки и КО в тесте УФП: $ВПР/КО=+0,51$ ($p<0,05$).

Таким образом, можно полагать, что у мужчин молодого возраста, офицеров сухопутных войск с ГБ, в ответ на умственную нагрузку имела место неадекватно высокая активность СНС по сравнению с аналогичными лицами с нормальным АД.

В настоящее время считают, что в реализации гипертензивного действия гиперсимпатикотонии большое значение имеют опосредованные эффекты СНС. Наиболее существенным является неблагоприятное воздействие катехоламинов на эндотелий, проявляющееся в торможении синтеза оксида азота и усилении образования эндотелина-1, приводящего к повышению общего периферического сосудистого сопротивления [7, 17]. С этим положением согласуются и наши данные о раннем возникновении дисфункции эндотелия у мужчин молодого возраста с ГБ в виде нарушения эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии [18].

Учитывая, что наши пациенты в силу особенности своей профессии связаны с дополнительными специфическими стрессовыми ситуациями, определе-

Таблица 3. Величины РТ и ЛТ

Показатель	Больные АГ (n=52)	С нормальным АД (n=34)
РТ, баллы	37,9±1,2	35,7±1,2
ЛТ, баллы	41,4±1,3*	35,7±1,2

*p=0,031.

Таблица 4. РТ у мужчин с ГБ и нормальным АД

Группы	РТ					
	Низкая		Умеренная		Высокая	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Больные ГБ (n=52)	8	15,4	34	65,4	10	19,2
С нормальным АД (n=34)	5	14,7	26	76,5	3	8,8

Таблица 5. ЛТ у мужчин с ГБ и нормальным АД

Группы	ЛТ					
	Низкая		Умеренная		Высокая	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Больные ГБ (n=52)	3	5,8	27	51,9	22*	42,3
С нормальным АД (n=34)	6	17,7	25	73,5	3	8,8

*p=0,001.

ние встречаемости у них ТКПА как возможного фактора риска, способствующего возникновению и/или становлению ГБ, представляло особый интерес.

Определение ТКПА у мужчин молодого возраста, офицеров сухопутных войск с ГБ и нормальным АД, показало, что среди гипертоников ТКПА встречался более чем у 1/3 больных (17–32,7%). Это было почти в 4 раза чаще, чем у мужчин с нормальным АД (табл. 2). Между другими ТКПА – АВ и В – среди гипертоников и лиц с нормальным АД достоверных отличий выявлено не было.

В работе О.И.Голинской и соавт. [19] среди мужчин с АГ 1–2-й степени ТКПА был выявлен в меньшем проценте случаев – 22,8%. Возможно более высокая встречаемость ТКПА среди наших пациентов с ГБ была обусловлена спецификой отбора лиц для данного рода профессиональной деятельности.

Анализируя статус уровней тревожности здоровых лиц и больных АГ, мы отметили, что средний балл РТ у гипертоников и лиц с нормальным АД практически не отличался, в то время как у мужчин с ГБ средний балл ЛТ был достоверно выше, чем у нормотоников (табл. 3).

А.В.Шабалин и соавт. [7] показали, что величина ЛТ увеличивалась по мере возрастания тяжести АГ и была более информативна, чем величина РТ.

По показателю РТ, которая отражает беспокойство, напряжение, нервозность в конкретный момент или интервал времени, распределение мужчин молодого возраста с АГ и нормальным АД статистически не различалось (табл. 4). Имела место отчетливая тенденция к возрастанию процента лиц с высоким уровнем РТ среди молодых мужчин с ГБ, но этот показатель не достиг значимых различий по сравнению с нормотониками.

Однако оценка состояния ЛТ, которая свидетельствует об устойчивой склонности воспринимать большой круг ситуаций как угрожающие, реагировать на такие ситуации тревогой, выявила существенные различия между пациентами с ГБ и лицами с нормальным АД. Среди мужчин молодого возраста с ГБ высокий уровень ЛТ наблюдался в 42,3% случаев, что было почти в 4,5 раза чаще, чем у нормотоников.

Низкий уровень ЛТ, наоборот, встречался в 3 раза реже (табл. 5).

Более того, среди молодых мужчин с ГБ и ТКПА высокая ЛТ была установлена у 13 (76,5%) из 17 человек, еще у 4 (23,5%) была выявлена умеренная ЛТ.

Возможно, что в условиях избытка и биологически непредусмотренного характера стрессовых реакций на фоне неблагоприятных поведенческих факторов (курение, гипокинезия, ожирение, алкоголь) у человека происходит более частое и патогенетически неоправданное, не сопровождающееся увеличением физических нагрузок повышение АД. Анализ большого числа данных свидетельствует, что в молодом возрасте, до 35 лет, у мужчин основной особенностью становления АГ является гиперактивация симпатoadреналовой системы [4, 5, 8].

Как показало наше исследование, у мужчин молодого возраста, офицеров сухопутных войск с ГБ, в отличие от их сверстников с нормальным АД имели место гиперсимпатикотония, преобладание ТКПА и высокая ЛТ.

В дальнейшем главным механизмом этого повышения АД является констрикция резистивных сосудов вследствие активации сосудистой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Если имеются генетически предопределенные нарушения механизмов регуляции АД, в первую очередь эндотелиальная дисфункция [19], происходят пролиферация гладкомышечных клеток сосудов и наработка коллагена, неизбежно приводящие к ремоделированию сосудов, что способствует стабилизации АД [20].

В нашем случае у мужчин молодого возраста с ГБ, в отличие от их сверстников с нормальным АД, имела место нарушенная ЭЗВД плечевой артерии, свидетельствующая о наличии дисфункции сосудистого эндотелия [18]. Определение ОШ показало, что при имеющихся прочих равных факторах риска наличие у молодых мужчин дисфункции сосудистого эндотелия в виде снижения ЭЗВД плечевой артерии сопровождалось 6-кратным увеличением риска повышенного АД по сравнению с лицами с сохраненной функцией эндотелия сосудов (ОШ – 6,0; 95% ДИ 1,66–21,74).

Заключение

У мужчин молодого возраста, офицеров сухопутных войск с ГБ дополнительными факторами риска, сопутствующими АГ, были гиперсимпатикотония, высокий уровень ЛТ и ТКП А.

Литература

1. Шабалин АВ, Гуляева ЕН, Веркошанская ЭМ. и др. Диагностическая значимость оценки психосоматического статуса в выявлении дисбаланса вегетативной нервной системы у больных с эссенциальной артериальной гипертензией. *Рос. мед. вести.* 2005; 1: 41–6.
2. Low CA, Salomon K, Matthews KA. Chronic Life Stress, Cardiovascular Reactivity, and Subclinical Cardiovascular Disease in Adolescents. *Psychosom Med* 2009; 71: 927–31.
3. Ming EE, Adler GK, Kessler RC et al. Cardiovascular Reactivity to Work Stress Predicts Subsequent Onset of Hypertension: The Air Traffic Controller Health Change Study. *Psychosom Med* 2004; 66: 459–65.
4. Steptoe A. Psychophysiological Stress Reactivity and Hypertension. *Hypertension* 2008; 52: 220–2.
5. Бойцов СА. Что мы знаем о патогенезе артериальной гипертензии. *Cons. Med.* 2004; 6 (3): 315–9.
6. Шляхто ЕВ. Гипертоническая болезнь. Патогенез и прогрессирование с позиции нейрогенных механизмов. *Кардиоваск. терапия и профилактика.* 2003; 3: 22–6.
7. Шабалин АВ, Гуляева ЕН, Мышкин СВ. и др. Роль психологического стресса в развитии эссенциальной артериальной гипертензии. *Бюллетень СО РАМН.* 2004; 4 (114): 6–12.
8. Flaa A, Eide IK, Kjeldsen SE et al. Sympathoadrenal Stress Reactivity Is a Predictor of Future Blood Pressure. An 18-Year Follow-Up Study. *Hypertension* 2008; 52: 336–41.
9. Уткин ИВ, Воробьева ИВ, Жданова ЛА. и др. Сравнительное изучение вариабельности сердечного ритма при ювенильной артериальной гипертензии и гипертонической болезни с использованием факторного анализа. *Вестн. аритмологии.* 2002; 29: 41–7.
10. Valimaki I, Rantonen T. Spectral analysis of heart rate and blood pressure variability. *Clin Perinatol* 1999; 29: 967–80.
11. Friedman M, Thorenson C, Gill T et al. Alteration of type A behaviour and its effects on cardiac recurrences in post myocardial infarction patients. *Am Heart J* 1986; 112: 653–65.
12. Барбараи Л.С., Барбараи ОЛ, Барбараи НА. Личность, стресс и ИБС. Кемерово, 1999.
13. Шморгул Т.С., Бовтюшко П.В., Шахнович П.Г. и др. Эндотелиальная дисфункция на начальных этапах развития артериальной гипертензии у мужчин молодого возраста и ее связь с сосудистыми факторами риска. *Воен.-мед. журн.* 2010; 4: 20–5.
14. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М., 1984; с. 142–9.
15. Положенцев С.Д., Руднев Д.А. Поведенческий фактор риска ишемической болезни сердца. Л.: Наука, 1990.
16. Ханнин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личной тревожности Спилберга. М.: Медицина, 1976.
17. Гельцер Б.И., Котельников В.Н. Нейрооксигенирующая и вазомоторная функция сосудистого эндотелия и их взаимосвязь с показателями кардиогемодинамики при артериальной гипертензии климактерического периода. *Кардиология.* 2003; 1: 76–7.
18. Давидович И.М., Афонасков О.В., Староверова Ю.К. и др. Ауторегуляция сосудистого тонуса и влияние на нее антигипертензивной терапии у мужчин молодого возраста, офицеров по контракту с гипертонической болезнью. *Дальневост. мед. журн.* 2010; 1: 11–6.
19. Голинская О.И., Барбараи ОЛ, Смакотина С.А. Влияние тревожных расстройств, уровня образования на показатели артериального давления у больных гипертонической болезнью с различным типом коронарного поведения. *Дальневост. мед. журн.* 2007; 2: 77–80.
20. Шляхто ЕВ, Моисеева О.М. Клеточные аспекты ремоделирования сосудов при артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия.* 2002; 8 (2): 33–42.

Коррекция кардиоваскулярных расстройств у больных сахарным диабетом с сопутствующей депрессивной симптоматикой

М.И.Колядич, И.И.Шапошник

Кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом введения в клиническую медицину ГБОУ ВПО Челябинская государственная медицинская академия Минздрава РФ

Резюме. Проведено исследование влияния мексидола и α -липоевой кислоты (α -ЛК) на выраженность кардиоваскулярных расстройств и сопутствующие нарушения аффективного статуса у больных сахарным диабетом (СД). Установлено, что 14-дневное применение мексидола (300 мг/сут) и α -ЛК (600 мг/сут) оказало позитивное влияние на динамику депрессивного чувства вины, связанное с равновыраженным уменьшением длительности интервала QTn. Кроме того, мексидол снижал склонность пациентов к постуральной гипотензии, а α -ЛК корригировала проявления диастолической дисфункции миокарда, способствовала нормализации транспульмонального кровотока и уменьшала гликемию в одной из точек суточного профиля (на 13.00).

Ключевые слова: сахарный диабет, депрессия, диастолическая дисфункция миокарда, давление в легочной артерии, кардиоваскулярная автономная дисфункция, интервал QT, мексидол, α -ЛК.

Correction of cardiovascular disorders in diabetic patients with depressive symptoms

M.I.Kolyadich, I.I.Shaposhnik
Chelyabinsk state medical academy

Summary. We studied the influence of mexidol and α -lipoic acid on cardiovascular and affective disorders' severity in patients with diabetes. 14-day administration of mexidol (300 mg/day) and α -lipoic acid (600 mg/day) had a positive impact on depressive guilt dynamics in association with a decrease in QTn-interval duration. Moreover, mexidol decreased patients' propensity to postural hypotension, and α -lipoic acid corrected myocardial diastolic function, pulmonary blood flow and circadian glycemia.

Key words: diabetes mellitus, depression, diastolic myocardial dysfunction, pulmonary artery pressure, cardiovascular autonomic dysfunction, QT-interval, mexidol, α -lipoic acid.

Сведения об авторах

Колядич Мария Ильинична – аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней с курсом введения в клиническую медицину ГБОУ ВПО ЧелГМА. E-mail: volchegorsky@gmail.com

Шапошник Игорь Иосифович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней с курсом введения в клиническую медицину ГБОУ ВПО ЧелГМА. E-mail: shaposhnik@yandex.ru

Сахарный диабет (СД) относится к наиболее распространенным хроническим неинфекционным заболеваниям и характеризуется угрожающей тенденцией к непрерывному увеличению числа больных [1]. Медико-социальная значимость проблемы СД обусловлена прогрессивным течением этого заболевания и неизбежным развитием его поздних осложнений [2]. К числу наиболее часто встречающихся поздних осложнений СД относятся диабетические нейро- и ангиопатии, которые тесно связаны с поражениями сердечно-сосудистой системы (ССС), особенно при СД типа 2 (СД 2) [3]. Известно, что формирование и дальнейшее прогрессирование поздних осложнений СД закономерно влечет за собой появление аффективных расстройств [4], которые, в свою очередь, усугубляют тяжесть и увеличивают темп развития кардиоваскулярных поражений [5]. В то же время коррекция аффективного статуса пациентов с помощью антидепрессантов несет в себе потенциальную угрозу усугубления кардиоваскулярных расстройств, а также метаболической декомпенсации СД у данной категории больных [5]. Более того, лекарственные средства (ЛС), широко применяемые для лечения сердечно-сосудистых осложнений СД (β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, статины), способствуют развитию депрессивных расстройств [5]. Приведенные факты свидетельствуют о необходимости изыскания новых подходов к эффективной коррекции кардиоваскулярных осложнений у больных СД с сопутствующей депрессивной симптоматикой. Универсальным механизмом терапевтического действия данных ЛС является их угнетающее влияние на процессы свободнорадикального (перекисного) окисления липидов (ПОЛ) [6–8]. Помимо своей метаболической безопасности в условиях СД [6], препараты антиоксидантного действия позволяют осуществлять коррекцию поздних нейропатических осложнений этого заболевания [3] и уменьшать тяжесть сопутствующих ему аффективных расстройств [6].

Материалы и методы

Выполнено краткосрочное проспективное плацебо-контролируемое простое «слепое» рандомизированное исследование влияния мексидола (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината) и α -ЛК на выраженность кардиоваскулярных расстройств и динамику депрессивной симптоматики у больных СД. Для исследования отобраны 88 больных СД 1 и СД 2, поступивших в эндокринологическое отделение городских клинических больниц №1 и №9 г. Челябинска, а также центра «Диабетическая стопа» клиники ЧелГМА для планового профилактического лечения в соответствии с действующим федеральным стандартом [9]. Критериями исключения являлись беременность, острые осложнения СД, острые инфекционные заболевания, острый коронарный синдром, острые нарушения церебрального кровообращения, ишемическая форма синдрома диабетической стопы, диабетическая нефропатия III–IV стадии, лечение препаратами ацетилцистеина, аллилтиамина и токоферола. Организация работы основывалась на положениях Хельсинской декларации. От всех больных получено информированное согласие на участие в исследовании.

С помощью процедуры динамической (альтернативной) рандомизации [10] больные были разделены на 3 группы, сопоставимые по полу, возрасту, типу СД, длительности его течения и проводимой базисной терапии. Больным 1-й группы (n=26) дополнительно проводили ежедневное внутривенное капельное введение 200 мл поляризующей смеси (10 мл 4% раствора хлористого калия, 10 мл панангина и 4 единицы инсулина в 200 мл 5% раствора глюкозы). Данное воздействие рассматривалось как активная плацебо-терапия [11]. Больные 2-й группы (n=31) ежедневно получали внутривенные капельные инфузии 300 мг мексидола (ООО «НПК Фармасофт») в 200 мл 0,9% хлорида натрия. Больным 3-й группы (n=31) тем же путем ежедневно вводили 600 мг α -ЛК (Берлион® 300 ЕД, Berlin-Chemie AG/Menarini Group, Германия), разведенной в 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Длительность инфузионной терапии во всех группах составила 14 дней.

Оценку выраженности депрессии и ее отдельных симптомов, метаболических показателей компенсации СД, липидемии и состояния системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» (ПОЛ–АОЗ), вегетологического статуса и структурно-функциональных характеристик сердечной дея-

Анализ сопоставимости включенных в исследование групп больных СД

Показатель	Активная плацебо-терапия (n=26)	Мексидол (n=31)	α -ЛК (n=31)	p
Возраст, лет	59,4 $\pm$ 1,5	55,4 $\pm$ 2,3	56,4 $\pm$ 2,3	0,570
Пол (м/ж)	13/13	9/22	10/21	0,210
СД типа 1/СД типа 2	10/16	7/24	10/21	0,420
Длительность течения СД, лет	12,3 $\pm$ 1,5	12,5 $\pm$ 1,3	14,6 $\pm$ 1,7	0,640
ОДБ, баллы	15,7 $\pm$ 1,5	16,7 $\pm$ 1,3	18,4 $\pm$ 1,8	0,600

Примечание. Показатели ОДБ, возраста пациентов и длительности течения СД представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$), межгрупповые сопоставления проведены с использованием критерия Краскелла–Уоллиса; все остальные показатели представлены количеством больных, у которых был выявлен признак, обозначенный в соответствующей строке таблицы; межгрупповые сопоставления проведены с использованием критерия χ^2 Пирсона.

тельности проводили за 1 день до начала лечения и по истечении 14 дней.

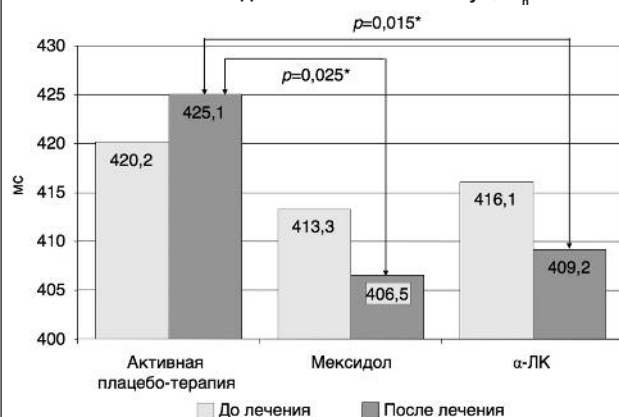
Динамический анализ депрессивного состояния основывался на применении опросника депрессии Бека (ОДБ) с раздельной регистрацией выраженности 21 категории симптомов и жалоб, наиболее значимых для клинической характеристики депрессии [12].

Анализ выраженности кардиоваскулярных расстройств включал в себя изучение структурно-функциональных характеристик сердца и вегетологического статуса пациентов. Структурно-функциональные показатели деятельности сердца регистрировались с помощью электрокардиографии (ЭКГ) – количественная оценка параметров ЭКГ производилась во II стандартном отведении – и эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования с измерением в двумерном и М-режимах из левого парастерального и верхушечного доступов.

Состояние вегетативной регуляции CCC оценивали в соответствии с рекомендациями согласительного консенсуса конференции в г. Сан-Антонио (США, 1992) [13]. О выраженности парасимпатических (вагусных) влияний на сердце судили по вариабельности сердечного ритма при выполнении пробы с заданным ритмом дыхания (6 дыханий в минуту). Результат выражали в виде отношения наибольшего значения интервала R–R на выдохе к его наименьшей величине на вдохе (E/I). Кроме того, оценивали вариабельность сердечного ритма сразу после активного перехода из горизонтального в вертикальное положение тела. Результат выражали в виде соотношения длительности 30 и 15-го интервалов R–R (отношение 30/15). Для квантификации парасимпатического компонента кардиоваскулярной автономной дисфункции использовали порядковую шкалу G.Jermendy и соавт. (1991 г.), в соответствии с которой нормальные показатели E/I ($\geq 1,21$), 30/15 ($\geq 1,04$) оценивали 0 баллов, пограничные значения E/I (1,10–1,20), 30/15 (1,00–1,03) – 1 баллом, а патологические величины E/I ($< 1,10$) и 30/15 ($< 1,00$) – 2 баллами [14]. Аналогичный подход применялся для квантификации симпатического компонента кардиоваскулярной автономной дисфункции, о выраженности которого судили по снижению систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) в течение 3 мин после перехода в вертикальное положение тела при проведении пробы Шеллонга. Постуральное падение САД и ДАД менее чем на 10 мм рт. ст. оценивали 0 баллов, пограничное снижение САД (10–29 мм рт. ст.) – 1 баллом, проявления ортостатической гипотензии по уменьшению САД ≥ 30 мм рт. ст. или ДАД ≥ 10 мм рт. ст. – 2 баллами [15]. Одновременное снижение САД и ДАД до уровня гипотензии оценивали 4 баллами.

Степень метаболической компенсации СД оценивали по содержанию гликозилированного гемогло-

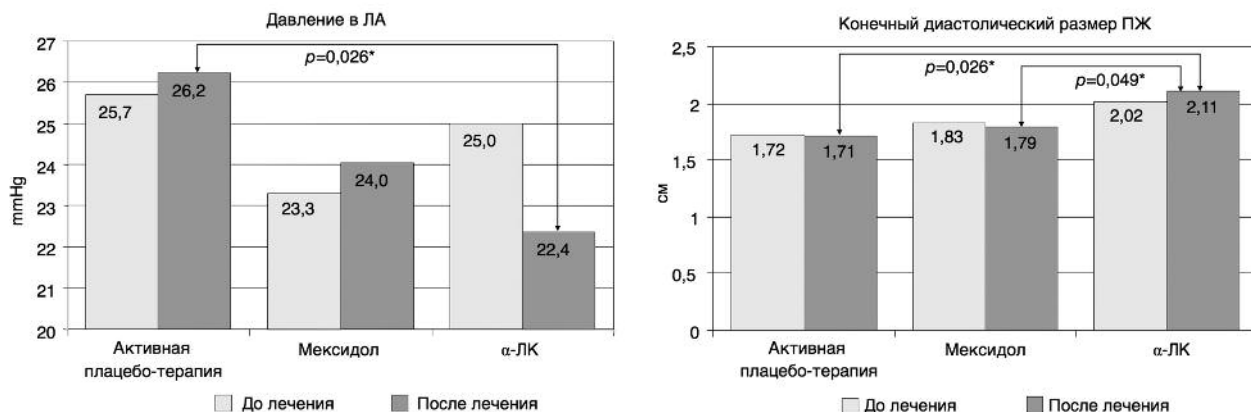
Рис. 1. Влияние мексидола и α -ЛК на величину Q–T_n.



Примечание. Группы не различались по исходным значениям показателей ($p=0,498$; критерий Краскелла–Уоллиса); * – характер межгрупповых различий на заключительном этапе исследования уточнялся с помощью U-критерия Манна–Уитни.

бина (HbA_{1c}) [16], а также по показателям суточного профиля гликемии с регистрацией сахара крови в 8.00, 11.00, 13.00, 15.00, 18.00, 20.00, 22.00 ч и в 7.00 ч утра следующего дня. О состоянии липидного обмена судили по общему содержанию холестерина (ХС) и триглицеридов в сыворотке крови, а также по показателям липопротеидного распределения ХС. Уровень продуктов ПОЛ в сыворотке крови определяли спектрофотометрически с раздельной регистрацией липопероксидов в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта [17]. О состоянии АОЗ судили по содержанию α -токоферола (α -ТК) [18] и церулоплазмينا [19] в сыворотке крови.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных компьютерных программ SPSS-13.0. Сопоставимость сформированных групп по качественным (номинальным) показателям оценивали с помощью критерия σ_2 Пирсона. Для изучения межгрупповых различий на заключительном этапе исследования применяли точный критерий Фишера. Количественные (интервальные) и порядковые (ординальные) данные обработаны методами дескриптивной статистики и представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). Для оценки исходной сопоставимости выделенных групп применяли критерий множественных сравнений Краскелла–Уоллиса. Анализ динамики изучаемых показателей в каждой группе проводили с помощью парного критерия Вилкоксона. О достоверности межгрупповых различий судили по U-критерию Манна–Уитни. Изучение взаимосвязей проводили путем расчета коэффициентов корреляции по Спирмену (r_s). Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p=0,05$.

Рис. 2. Влияние мексидола и α -ЛК на давление в ЛА и КДР правого желудочка.

Примечание. Группы не различались по исходным значениям показателей ($p=0,303-0,354$; критерий Краскелла-Уоллиса); * – характер межгрупповых различий на заключительном этапе исследования уточнялся с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Результаты и обсуждения

Анализ состояния больных, включенных в исследование, продемонстрировал исходную сопоставимость сформированных групп по основным клиничко-анамнестическим, лабораторным, инструментальным, вегетологическим и аффектологическим характеристикам, а также частоте назначения средств базисной терапии. Гендерные и возрастные характеристики пациентов, соотношение СД 1/СД 2, длительность течения основного заболевания, а также средние величины интегрального показателя выраженности депрессивных расстройств по ОДБ оказались сопоставимыми во всех группах (см. таблицу). То же касалось показателей углеводного обмена, липидемии, системы ПОЛ–АОЗ, параметров ЭКГ, ЭхоКГ и вегетологического статуса пациентов ($p=0,084-0,995$), за исключением показателей концентрации α -ТК ($p=0,047$), длительности зубца R ($p=0,03$) и комплекса QRS ($p=0,044$).

Наряду с препаратами инсулина и (в случае СД 2) пероральными сахароснижающими средствами всем больным проводили терапию поздних осложнений СД и сопутствующих заболеваний. С этой целью применяли статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, антагонисты кальция, β -адреноблокаторы, нитроглицерин, антиагреганты и антикоагулянты, антидепрессанты и транквилизаторы, антиконвульсанты, ноотропы, нестероидные противовоспалительные средства и препараты, регулирующие метаболические процессы (милдронат, актовегин, церебролизин и кортексин). При наличии показаний больным назначали антибиотикотерапию. В единичных случаях применяли гистаминомиметики, антихолинэстеразные средства, гепатопротекторы, панкреатические ферменты, блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонной помпы, ингибиторы протеолиза, противорвотные средства, дофаминергические препараты, избирательные блокаторы α_1 -адренорецепторов и сулодексид.

Исходные значения средних величин интегрального показателя ОДБ соответствовали критериям клинически значимой депрессии (ОДБ ≥ 11 баллов) [12] во всех группах (см. таблицу).

Результаты лабораторного обследования продемонстрировали значимые отклонения метаболического статуса пациентов от нормального уровня. Средние значения HbA_{1c} превышали 8% во всех группах и свидетельствовали о декомпенсации СД у паци-

ентов, включенных в исследование. Во всех группах зафиксированы дислипидемические сдвиги с превышением рекомендованных действующим федеральным стандартом уровней общего ХС и ХС липопротеидов низкой плотности, свидетельствующие о риске сердечно-сосудистых осложнений СД [9]. Уровень α -ТК и концентрация церулоплазмينا в сыворотке крови не выходили за границы нормального диапазона. Содержание циркулирующих продуктов ПОЛ не превышало средние значения нормы.

Анализ влияния изучаемых ЛС на динамику проявлений депрессии в группе активной плацебо-терапии выявил снижение интегрального показателя ОДБ от исходного уровня ($p=0,012$). Полученные данные являются наглядной иллюстрацией клинической эффективности базисного лечения пациентов, проведенного в соответствии с действующим федеральным стандартом [9].

Для оценки влияния 14-дневного курса лечения мексидолом (суточная доза – 300 мг внутривенно) и α -ЛК (суточная доза – 600 мг внутривенно) на динамику проявлений депрессии использовался подход, рекомендованный A.Ametov (2003 г.) и D.Zeigler (2006 г.), который основывается на анализе величины сдвига квантифицированных показателей симптомов по сравнению с исходным уровнем [20, 21]. В результате удалось установить, что использование этих ЛС оказало отчетливое позитивное влияние на динамику депрессивного чувства вины. Так, величины снижения выраженности данного показателя в процессе лечения в группе мексидола и α -ЛК составили $0,4 \pm 0,15$ и $0,26 \pm 0,1$ балла соответственно, что достоверно отличалось от аналогичного показателя в группе активной плацебо-терапии ($-0,15 \pm 0,17$ балла; $p < 0,005$).

Известная роль аффективных расстройств в развитии структурно-функциональных нарушений ССС позволяет предположить, что позитивное влияние мексидола и α -ЛК на динамику симптомов депрессии может привести к снижению выраженности кардиоваскулярных расстройств у больных СД. Установлено, что уменьшение депрессивного чувства вины под действием мексидола и α -ЛК связано с равновыраженным уменьшением длительности интервала QTn (рис. 1). Помимо ранее упомянутых эффектов, мексидол дополнительно продемонстрировал способность уменьшать склонность пациентов к постуральной гипотензии. Это проявилось значимым умень-

пением порядкового показателя симпатической дисфункции ($0,68 \pm 0,24$ балла) как по сравнению с исходным показателем в соответствующей группе ($1,16 \pm 0,32$ балла; $p=0,047$), так и относительно конечного значения в группе активной плацебо-терапии ($1,48 \pm 0,294$ балла; $p=0,023$).

α -ЛК дополнительно корригировала проявления диастолической дисфункции миокарда и способствовала нормализации транспульмонального кровотока. Это проявилось снижением давления в легочной артерии (ЛА) и нарастанием конечного диастолического размера правого желудочка (ПЖ); рис. 2. Установленные факты свидетельствуют об увеличении диастолической релаксации ПЖ под действием α -ЛК, что способствует оптимизации транспульмонального кровотока, которая проявляется снижением давления в ЛА. Справедливость этого положения иллюстрирует отрицательная корреляция величин давления в ЛА с показателями конечного диастолического размера ПЖ в интегральной совокупности больных на заключительном этапе исследования ($rs=-0,233$; $p=0,036$). Кроме того, двухнедельное применение α -ЛК способствовало снижению гликемии в одной из точек суточного профиля (на 13.00), значения которой ($6,65 \pm 0,62$ ммоль/л) оказались существенно ниже исходных величин ($8,74 \pm 0,59$ ммоль/л; $p=0,035$) и соответствующих значений в группе активной плацебо-терапии на заключительном этапе исследования ($7,87 \pm 0,36$ ммоль/л; $p=0,05$).

В целом полученные результаты свидетельствуют о том, что особенности влияния мексидола и α -ЛК на динамику отдельных проявлений депрессии связаны с избирательностью корригирующего влияния этих ЛС на состояние ССС, особенности вегетативной регуляции и метаболические расстройства при СД.

Выводы

1. Включение в схему комплексного лечения больных СД курсового 14-дневного применения мексидола (внутривенно капельно в дозе 300 мг/сут) и α -ЛК (внутривенно капельно в дозе 600 мг/сут) позволяет рассчитывать на снижение выраженности аффективных расстройств с параллельной коррекцией состояния ССС у больных СД.
2. Позитивное влияние мексидола и α -ЛК на динамику депрессивного чувства вины связано с равновыраженным уменьшением длительности интервала QTn. Мексидол дополнительно снижает склонность пациентов к постуральной гипотензии, а α -ЛК корригирует проявления диастолической дисфункции миокарда, способствует нормализации транспульмонального кровотока и уменьшает гликемию в одной из точек суточного профиля (на 13.00).
3. Курсовое применение мексидола и α -ЛК должно назначаться дифференцированно, в зависимости от характера поздних осложнений СД у конкретного пациента. Так, мексидол может назначаться пациентам со склонностью к ортостатической гипотензии, а α -ЛК – в качестве полезного дополнения в лечении пациентов с признаками диастоличе-

ской дисфункции миокарда и сопутствующими нарушениями транспульмонального кровотока.

Литература

1. Wild S, Roglic G, Green A et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047–53.
2. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications – a unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54: 1615–25.
3. Дедов И.И., Балаболкин М.И. Патогенез сахарного диабета. *Мед. академ. журн.* 2006; 6 (3): 3–15.
4. Brown L, Majumdar S, Newman S, Johnson J. Type 2 diabetes does not increase risk of depression. *CMAJ* 2006; 175 (1): 41–6.
5. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М.: МИА, 2003.
6. Волчегорский И.А., Алексеев М.Н., Волчегорская М.И., Рассохина Л.М. Влияние α -липоевой кислоты и мексидола на нейро- и аффективный статус больных с начальными стадиями синдрома диабетической стопы. *Клин. мед.* 2008; 10: 52–9.
7. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Дюмаев К.М. Актуальные направления применения антиоксиданта мексидола. *Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека. Труды нац. научно-практ. конф. с междунар. уч.* Смоленск, 2001; с. 191–3.
8. Evans J, Goldfine I. Alpha-lipoic acid a multifunctional antioxidant that improves insulin sensitivity in patient with type 2 diabetes. *Diabet Technol Ther* 2000; 3 (2): 401–13.
9. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. М., 2009.
10. Двойрин В.В., Клименков А.А. Методика контролируемых клинических испытаний. М.: Медицина, 1985.
11. Аведисова А.С., Чахава В.О., Люпаева Н.В. Плацебо-эффект в психиатрии: обзор литературы. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2004; 6 (2): 57.
12. Белова А.Н., Шенетова О.Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации: руководство для врачей и научных работников. М.: Антидор, 2002.
13. American Diabetes Association and American Academy of Neurology. Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1992; 15: 1080–107.
14. Jermendy G, Davidovits Z, Kboor S. Silent coronary artery disease in diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 1994; 17: 1231–2.
15. Vinik A, Maser R, Mitchell B et al. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1553–79.
16. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. Лабораторные методы исследования в клинике. М.: Медицина, 1987.
17. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лифшиц Р.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови. *Вопр. мед. химии.* 1989; 35 (1): 127–31.
18. Надиров Н.К. Токоферолы и их использование в медицине и сельском хозяйстве. М., 1991.
19. Колб В.Г., Камышников В.С. Клин. биохимия. Минск, 1976.
20. Ametov A, Barinov A, Dyck P et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with α -lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 770–6.
21. Ziegler D, Ametov A, Barinov A et al. Oral treatment with α -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006; 29 (11): 2365–70.

Плейотропные эффекты статинов на современном этапе их изучения: фокус на аторвастатин. Часть III. Механизмы плейотропии статинов

Д.М.Аронов

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Минздрава РФ

Резюме. После подробного обзора кардиальных и некардиальных плейотропных эффектов (ПЭ) статинов сделана попытка представить механизмы их развития. Основной постулат сводится к тому, что некардиальные ПЭ при заболеваниях различных органов и систем поддаются воздействию статинов благодаря наличию в организме сложившихся патогенных модулей (ПМ), которые имеются при разнообразной патологии, включая патологию сердечно-сосудистой системы (СД типа 2, ожирение, метаболический синдром, заболевания почек, печени, бронхолегочной системы, при микробных и вирусных заболеваниях). При этих заболеваниях у больных выявляются универсальные ПМ воспаления, оксидативного стресса, дисфункции эндотелия, гиперангиотензии, недостаточной активации рецепторов, активируемых пероксисомальным пролифератором. Статины оказывают дополнительное положительное влияние, не связанное с их гиполипидемической активностью, на многие из перечисленных ПМ. В большинстве случаев удается выявить механизм действия статинов при указанных заболеваниях. Требуется специальные исследования, построенные по правилам медицины, основанной на доказательствах, для подтверждения выявленных ПЭ.

Ключевые слова: патогенные модули – воспаления, оксидативного стресса, дисфункции эндотелия, гиперангиотензии, недостаточной активации рецепторов, активируемых пероксисомальным пролифератором; некардиальные плейотропные эффекты статинов.

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

D.M.Aronov

State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia

Summary. After making a detailed review on the cardiac and non-cardiac pleiotropic effects of statins, the author has attempted to present mechanisms for these effects. The author's main point is that their non-cardiac pleiotropic effects in diseases of different organs and systems are exposed to statins thanks to the body's established pathogenic modules that are available in diverse pathologies, including cardiovascular diseases; these are: type 2 diabetes mellitus, obesity, metabolic syndrome, and kidney, liver, and bronchopulmonary system disorders in microbial and viral diseases. In these diseases, the patients are found to have universal pathogenic modules of inflammation, oxidative stress, endothelial dysfunction, hyperangiotensinemia, and inadequate activation of peroxime proliferator-activated receptors. Statins exert an additional positive effect unassociated with their hypolipidemic activity on many of the above pathogenic modules. In most cases, the mechanism of action of statins could be revealed in the above diseases. Special investigations relying on the rules of evidence-based medicine are needed to confirm the found pleiotropic effects.

Key words: pathogenic modules of inflammation, oxidative stress, endothelial dysfunction, hyperangiotensinemia, inadequate activation of peroxime proliferator-activated receptors; non-cardiac pleiotropic effects of statins.

Сведения об авторе

Аронов Давид Меерович – д-р мед. наук, проф., рук. лаборатории кардиореабилитации ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава РФ.
E-mail: aronovdm@mail.ru

Статинам свойственны многочисленные плейотропные эффекты (ПЭ), составляющие своеобразный каскад [1]. В предыдущих двух статьях были представлены ПЭ статинов при кардиальной и некардиальной патологии. При этом очевидно, что многочисленные некардиальные ПЭ статинов оказывали выраженное влияние на заболевания с различными нозологическими формами болезней, в том числе на смертность от них. При некардиальной патологии статины оказывали и разнообразные симптоматические эффекты. Также речь шла о заболеваниях центральной нервной системы (различные деменции), почек, печени и желчного пузыря, легких, суставов, а также воспалительных заболеваниях микробного и вирусного происхождения, включая сепсис и ВИЧ.

Представление об универсальных патогенных модулях

При таком обилии точек приложения какого-либо лекарства его можно принять за панацею, которой, как известно, не существует. Врачу психологически трудно привыкнуть к мысли, что одно и то же лекарство за пределами своей специфической направленности не только обладает дополнительными терапевтическими эффектами помимо своего основного действия, но может быть полезным и во многих других областях клинической медицины. Это кажется выходящим за пределы возможного, мистикой или авантюрой.

На самом деле никакой мистики здесь нет. Врачи долгое время мыслили нозологически, т.е. забывали о том, что мир глобален, а организм живых существ не

Участие различных ПМ в патогенезе ряда заболеваний

	1	2	3	4	5	6	7
ПМ	Основные ССЗ	Инсульты ТИА	СД типа 2	Ожирение	МС	ХОБЛ	Заболевания ЖКТ
Дисфункция эндотелия	+	+	+	+	+	+	+
Окислительный стресс	+	+	+	+	+	+	+
Асептическое воспаление	+	+	+	+	+	+	+
Гиперангиотензинемия	+	+	+	+	+		
PPAR	+	+	+	+	+		
Инсулинорезистентность	+	?	+	+	+		

Примечание. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ТИА – транзиторная ишемическая атака, МС – метаболический синдром.

есть сумма отдельных органов и тканей, он един во взаимосвязи всех его элементов и функций. Установлено, что можно найти одинаковые патогенетические механизмы, играющие ту или иную роль при самых разных патологических состояниях (мы обозначаем их как патогенные модули – ПМ). К ним относятся следующие модули: 1 – воспаления, 2 – перекидного окисления, 3 – дисфункции эндотелия, 4 – инсулинорезистентности, 5 – гиперангиотензинемии, 6 – недостаточной активации рецепторов, активируемых пероксисомальным пролифератором – PPAR (см. таблицу).

Спектр их участия в развитии разных заболеваний широк: от сердечно-сосудистых (ССЗ) до заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и онкозаболеваний. Врачи не были знакомы с этими фактами, которые в настоящее время становятся все более очевидными. Можно допустить, что со временем будут выявлены новые универсальные патогенные механизмы, влияющие на процессы становления различных заболеваний.

Модуль асептического воспаления

Первым в списке универсальных ПМ числится синдром воспаления. Если оставить в стороне менее древний вариант воспаления инфекционного происхождения и обратиться к асептическому его варианту, то он встречается практически при любом раздражении или поражении тканей, в том числе при атеросклерозе (рис. 1). Воспалительная теория атеросклероза по Р.Вирхову имеет более давнюю историю (середина XIX в.), чем холестериновая теория атеросклероза по Н.Н.Аничкову и С.С.Халатову (начало XX в.).

Особенно значима роль воспаления в развитии острого коронарного синдрома (ОКС). Противовоспалительный эффект статинов изучен и доказан рядом авторов [5–9]. Установлено, что подобное действие статинов осуществляется через подавление активности ряда цитокинов: тканевый фактор некроза α (ТФН- α), интерферона γ , иммунодепрессанта Т-лимфоцитов. Но наиболее выражено воздействие статинов на воспаление, что связано со значительным снижением уровня С-реактивного белка (СРБ) – признанного маркера воспаления [4, 5, 8–12]. Причем этот эффект часто сопровождается другими ПЭ – например, улучшением вазодилатации за счет восстановления эндотелиальной функции и усиления синтеза оксида азота (NO) [9, 10], снижением активности симпатического нерва на 29% при лечении больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) аторвастатином [18].

Противовоспалительный эффект свойственен всем статинам, но наиболее сильным эффектом в этом плане обладают аторвастатин и розувастатин.

Заслуживают внимания результаты 4-летнего лечения и наблюдения за 889 больными с инфарктом

Рис. 1. Воспаление париетальной стенки артерии: активированные макрофаги продуцируют воспалительные цитокины [13].



Примечание. ИЛ-6 – интерлейкин-6.

миокарда (ИМ), с начала поступления в стационар рандомизированно получавших статин или плацебо. Смертность больных в группе статинов была достоверно меньше, чем в группе плацебо. Но особенно впечатляющими оказались результаты лечения статином больных с острым ИМ, отнесенных к 5-й, самой высокой, квинтили уровня СРБ. Если у подобных больных в группе плацебо смертность достигала 18,5% за 4 года, то у больных, получавших статин, она равнялась 4,6%, т.е. была в 4 раза ниже [12]. Такова противовоспалительная эффективность статинов.

Противовоспалительная роль статинов чрезвычайно велика. Благодаря этому в короткие сроки (в пределах не более 4–16 нед) подавляется асептическое воспаление нестабильной атеромы и предотвращаются драматические и даже трагические исходы.

Если статины могут отлично противостоять воспалительному процессу при атеросклерозе, уместно допустить, что это их свойство может оказаться действенным и при воспалении при других заболеваниях. Это допущение во многом оправдалось. Выявлены противовоспалительные эффекты статинов при всех заболеваниях, указанных в таблице. При сочетании ишемической болезни сердца (ИБС) с другими заболеваниями с воспалительным компонентом снижение выраженности воспаления (по динамике СРБ) сопровождается клиническим улучшением обоих заболеваний. Более того, аторвастатин с успехом применялся при изолированном ревматоидном артрите (РА) в исследовании TARA. Снижение уровня СРБ у больных достигло 50%, а СОЭ – 31% от исходного [14].

Наиболее сильный противовоспалительный эффект наблюдался при РА на фоне ИБС. В исследовании отечественных авторов снижение уровня СРБ

Рис. 2. Содержимое липидного ядра. Перекисное окисление липидов [13].

как маркера воспаления произошло на 65% при РА и на 20% при ИБС [15]. Таким образом, аторвастатин воздействует на воспаление суставов сильнее, чем на атеросклероз. Это объясняется тем, что при РА воспаление выражено значительно сильнее, чем при атеросклерозе.

Модуль перекисного окисления, или оксидативного стресса

Кроме воспаления, существуют менее ощутимые или менее известные универсальные ПМ, встречающиеся при разных нозологиях.

В уже цитированной и других работах наблюдали положительные сдвиги при назначении статинов не только со стороны воспаления, но и со стороны показателей перекисного окисления (снижение уровня малонового диальдегида), снижение концентрации ФНО- α , резистина и адипонектина [16] и эндотелиальной дисфункции (усиление потокзависимой вазодилатации при манжеточной пробе) [16–18].

Перекисное окисление, или оксидативный стресс также является универсальным ПМ, встречающимся при многих патологических состояниях [10, 20]. Своим развитием он обязан наличию разных факторов риска (ФР). Суть его заключается в биохимических отклонениях в процессе утилизации кислорода. При этом образуются отдельные анионы кислорода (отрицательно заряженные), называемые активными формами кислорода – АФК (O_2^- , H_2O_2 , OH^- или свободными радикалами, отсюда термин «свободнорадикальное окисление»), обладающие сильным активирующим потенциалом. Оксидативному стрессу подвержены липопротеиды, моноциты, другие форменные элементы крови, плазма крови, эндотелиальные клетки, мембраны клеток и другие объекты внутренней среды организма.

Свободные радикалы кислорода (СРК) могут играть не только весьма негативную роль в функционировании сердечно-сосудистой системы (ССС), но и участвуют в патогенезе других заболеваний. Основным источником АФК является активизация оксидазы никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ).

Увеличение количества АФК ведет к целому ряду явлений, вносящих вклад в развитие атеросклероза, гипертонии, сахарного диабета (СД), нарушений ритма сердца и т.д. С точки зрения кардиологии, наиболее важными последствиями усиления образования АФК является избыточное образование окисленных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), подавление биоактивности NO, ремоделирование различных тканей, в том числе миокарда. При этом сти-

мулируются гиперплазия, пролиферация или апоптоз клеток. Под влиянием СРК активизируются ЛПНП, стимулируя злокачественное течение атеросклероза с быстро наступающими осложнениями, происходит активация тромбоцитов, лейкоцитов, моноцитов – последние под влиянием АФК превращаются в макрофаги. Нарушается функция мембран клеток, в том числе проводящей системы сердца [19, 20].

Кардиологов в первую очередь интересует патогенная роль перекисного окисления в процессе атерогенеза. Под влиянием АФК возрастает экспрессия липидов, вследствие чего происходит рост синтеза атерогенных липидов. Далее вступает в действие перекисное окисление липидов. Частицы холестерина (ХС) ЛПНП модифицируются, что сопровождается изменениями их формы и свойств (рис. 2). Модифицированные ЛПНП не распознаются рецепторами печеночных клеток, что способствует снижению клиренса атерогенных липидов, и, более того, липопротеидные частицы поглощаются макрофагами (т.е. модифицированными моноцитами) с помощью индуцированных АФК так называемых рецепторов «мусорщиков». Они активно захватывают из потока крови окисленные ЛПНП и вовлекают их в подэндотелиальное пространство.

Так закладываются «пенистые клетки», превращающиеся в атерому. Далее возбуждается пролиферация гладкомышечных клеток (ГМК) мышечного слоя стенки артерии, что свидетельствует об интенсификации процесса атерогенеза. При сформировавшейся атероматозной бляшке под влиянием АФК происходит разрушение соединительнотканной оболочки нестабильной атеромы под воздействием ферментов металлопротеаз. Они также являются средством модифицирующего действия АФК.

Кроме того, весь этот процесс происходит на фоне индуцированной АФК дисфункции эндотелия с развитием нарушения вазодилатирующей способности артерий, усилением патологической формы апоптоза сердечных клеток.

АФК подобным образом действуют при ряде заболеваний, представленных в таблице.

АФК являются следствием оксидативного стресса и сами стимулируют формирование ионов кислорода (O_2^-). Таким образом, создается порочный круг самовоспроизведения негативных факторов, угрожающих ССС [21]. Этот порочный круг может быть прерван антиоксидантами.

Надежды на теоретически возможное благоприятное воздействие естественных антиоксидантов на оксидативный стресс, к сожалению, не оправдались. Отрицательные результаты применения токоферола, каротина, аскорбиновой кислоты и других так называемых естественных антиоксидантов широко известны.

К счастью, оказалось, что статины являются действенным средством подавления оксидативного стресса. Еще в 1993 г. было показано, что симvastатин, добавленный к предварительному активированному моноцитам/макрофагам человека, дозозависимо подавлял их способность к окислению липидов. При добавлении к симvastатину мевалоната, т.е. восстановлению синтеза ХС через образование мевалонной кислоты (как это происходит в естественных условиях) восстанавливалась способность активированных макрофагов к окислению ЛПНП. Это является прямым доказательством антиоксидантной эффективности симvastатина [22]. Об этом же свиде-

тельствуют результаты экспериментов с кроликами, которых кормили пищей, богатой ХС; 1/2 из них получали флувастатин. Концентрация O_2^- в стенке аорты кроликов группы статинов была достоверно меньше, чем у кроликов контрольной группы [17]. В другом исследовании флувастатин предотвратил атероматоз аорты кроликов, уменьшил выраженность оксидативного стресса [18].

В исследовании A.Wagner и соавт. [16] в эксперименте на кроликах испытывали аторвастатин и правастатин. С помощью этих статинов удалось достоверно снизить формирование анионов кислорода (O_2^-) за счет снижения активности НАДФ-редуктазы. Добавление к статинам мевалоната препятствовало благоприятному влиянию статинов на показатели оксидативного стресса. Этот эксперимент удачно поясняет, каковы механизмы действия статинов при перекисном окислении. В данном случае они напрямую действуют на главный фактор, ведущий к образованию АФК, – подавляют активацию оксидазы НАДФ.

Модуль дисфункции эндотелия

Эндотелиальная дисфункция – важнейший универсальный ПМ. Она наиболее важна при распространенных заболеваниях ССС – атеросклерозе, артериальной гипертензии (АГ), ОКС, сердечной недостаточности, нарушениях ритма сердца и т.д. Более того, возникая при наличии ФР, она практически является триггером дальнейшего развития разных заболеваний и в первую очередь атеросклероза. Усиливающаяся дисфункция эндотелия определяет тяжесть и скорость развития заболевания, формирует осложнения. **Статины являются одним из наиболее действенных средств, восстанавливающих или уменьшающих степень дисфункции эндотелия.**

Эндотелий продуцирует 2 группы эндотелиальных факторов, определяющих функциональное состояние сосудов: 1) вазодилатирующие субстраты (NO, эндотелиальный гиперполяризующий фактор, простагландин, адреномедуллин, кинины и некоторые др.); 2) вазоконстрикторы: эндотелин-1, тромбоксан, ангиотензин II (АТ II). Кроме влияния собственно на тонус сосудов, 2 группы факторов влияют и на тромбогенный потенциал крови. Вазодилатация обычно сопровождается антитромботическими эффектами, вазоконстрикция – протромботическими. В сосудах непрерывно происходит антагонистическая регуляция состояния сосудов этими 2 группами факторов. При недостаточном функционировании субстратов 1-й группы (и, соответственно, преобладании активности другой) развивается эндотелиальная дисфункция разной степени выраженности [19, 23]. Статины являются наиболее эффективными средствами для восстановления функции эндотелия. Они также противоположно влияют на 2 группы антагонистически действующих факторов.

Стали известны частные механизмы действия статинов на отдельные компоненты дисфункции эндотелия. Во-первых, оказалось, что частично усиление синтеза NO под влиянием статинов происходит благодаря тому, что они увеличивают уровень белков теплового шока 90 и 70 [24]. Во-вторых, к этому процессу имеет отношение один из сфингомиелинов – сфингозин-1-фосфат (С1Ф), которым богаты ЛПНП. С1Ф связывает рецепторы белка G и тем самым активирует синтез NO. Аторвастатин и питаваастатин в опытах на бычьих клетках достоверно увеличивали уровень С1Ф и, соответственно, синтез NO [25].



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 ХС ЛПВП в плазме крови, генетическая предрасположенность, в т.ч. на фоне дислипидемии; вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения суммарного показателя смертности, инфаркта миокарда, инсульта, повторной госпитализации по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; активное заболевание печени или повышение активности «печеночных» трансаминаз (АСТ и АЛТ) в плазме крови неясного генеза более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; возраст до 18 лет. С осторожностью 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 коррекции дозы не требуется. **Побочное действие:** Липримар® обычно хорошо переносится; побочные реакции, как правило, легкие и преходящие: бессонница, головная боль, астенический синдром, тошнота, боль в животе, диспепсия, запор, метеоризм; крапивница, кожный зуд; миалгия; миопатия: пациентов необходимо предупредить о том, что им следует немедленно обратиться к врачу при появлении 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 упаковке. **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. Рег. удостовер. П № 014014/01.
3. Newman C.B. et al. Comparative Safety of Atorvastatin 80 mg Versus 10 mg Derived from Analysis of 49 Completed Trials in 14 236 Patients. Am J Cardiol 2006; 97:61–67.

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



Рис. 3. Механизмы развития некоторых эффектов при активации α -PPAR [13].

В частности, уточнен один из механизмов подавления формирования пенистых клеток и уменьшения объема липидного ядра атеромы. В эксперименте на кроликах Ватанабе с наследственной гиперлипидемией установлено, что правастатин, назначавшийся животным в течение 6 мес, ингибировал экспрессию лектиноподобных рецепторов-1, поглощающих окисленные ЛПНП, формирующие пенистую клетку и липидное ядро атероматозной бляшки. Под влиянием статина число этих рецепторов в дуге аорты кроликов было снижено, как и экспрессия матричной РНК [26].

У женщин в пре- и постменопаузе малая доза аторвастатина (10 мг/сут) снижала уровень СРБ на 47 и 58% соответственно через 3 и 6 мес лечения. Одновременно уменьшалось отношение: тканевый активатор плазминогена/ингибитор активатора плазминогена-1 (РАИ-1) на 31 и 40% соответственно. Значительное снижение показателя РАИ имеет отношение к усилению антикоагуляционного потенциала крови и является дозозависимым [27]. Этот процесс также регулируется эндотелием.

Модуль недостаточной активации ядерных PPAR

В ядре клеток сосудистой стенки существуют органеллы, называемые пероксисомами. Они играют важную роль в ряде ключевых механизмов регуляции обмена липидов, воспалительного процесса, тромбогенеза. Пероксисомы имеют на поверхности рецепторы типа α и γ . α -Рецепторы располагаются в ГМК и эндотелиальных клетках, а также в макрофагах. γ -Рецепторы расположены в клетках эндотелия и макрофагах. α -PPAR принимает активное участие в метаболизме липидов и липопротеидов, в формировании асептического воспаления, γ -PPAR регулирует инсулинорезистентность. Эти рецепторы активируются лигандами. Естественными лигандами α -рецепторов являются эйкозаноиды, хотя поддаются также активации фибратами и статинами [13]. α -PPAR прежде всего играет значимую роль в регуляции гена, ответственного за липидный обмен (рис. 3). Это действие включает в себя:

- Стимуляцию генов аполипопротеинами А-1 (апо-А-1) и апо-А-2, что способствует увеличению синтеза соответствующих липопротеидов, которые в свою очередь усиливают синтез частиц липопротеидов высокой плотности (ЛПВП).
- Стимуляцию генов липопротеинлипазы с соответствующим усилением этого фермента; активизация липопротеинлипазы приводит к липолизу триглицеридных частиц.
- Ингибирование апо-С-3, что в конечном итоге приводит к снижению уровня наиболее атерогенных ЛПНП.

Кроме существенного влияния на липиды и липопротеиды, лиганды PPAR (к ним относятся и статины) снижают уровни тканевых факторов (ТФ), угнетают воспаление, тормозят образование факторов тромбогенеза, снижают синтез эндотелина-1, т.е. стимулируют нарушенные функции эндотелия при его дисфункции [13].

Удивительным в данном случае фактом является то, что, кроме сильного гипохолестеринемического эффекта за счет ингибирования ХС, статины убирают другой атерогенный липидный механизм – низкий уровень ХС ЛПВП (рис. 4). Эта часть эффекта статинов уже является дополнительным эффектом за счет воздействия на PPAR.

Модуль гиперангиотензиинемии II

В последние десятилетия установлено, что АТ II, объединяемый нами в патогенную ренин-ангиотензиновую систему, является не только одной из важных субстанций, играющей ведущую роль в развитии АГ, но и участвует в качестве самостоятельного ПМ при развитии различных других заболеваний (см. таблицу).

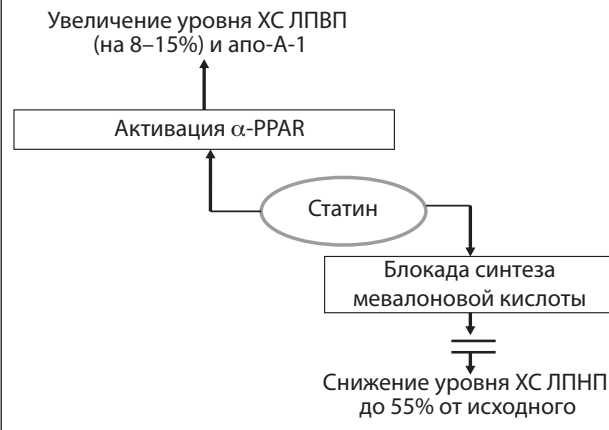
АТ II участвует в патогенезе большинства представленных заболеваний. Из рис. 5 видно, что АТ II активно участвует в стимуляции факторов, повреждающих органы-мишени. Это значит, что воспалительный процесс, окислительный стресс или дисфункция эндотелия, существующие в организме человека, становятся более выраженными, если на эти ПМ насаивается гиперангиотензиинемия. Поскольку гиперангиотензиинемия развивается при АГ (а она встречается более чем у 40% населения), то можно представить, насколько важна роль гиперангиотензиинемии в Российской Федерации. Более того, в последние годы установлено, что АТ способствует апоптозу подоцитов, эпителиальных клеток клубочков, участвующих в ультрафильтрации крови [28–30].

Установлен молекулярный механизм этого явления: АТ II стимулирует ряд процессов, таких как образование АФК, ингибирование Na^+/H^+ -обмена в клетках и интраклеточная алкализация [30], экспрессия нефрина [29] и ядерных протеинов p53, c-Alp-p53 [28].

АТ II принимает участие в истощении мышц при хронической сердечной недостаточности (ХСН) и ХПН, способствуя развитию кахексии. Этот процесс является следствием уже известных нам свойств АТ II: стимуляции перекисного окисления, ингибирования нормального процесса энергетического обмена, подавления аппетита через воздействие на нейропептид Y, орексин и адренокортикотропный гормон [31].

АТ вызывает дисфункцию адипоцитов и дисрегуляцию жировой ткани. Причем этот процесс осуществляется через усиление функции γ -PPAR [32]. Другое патогенное воздействие АТ II заключается в том, что он способствует разрыву нестабильной бляшки, который способствует синтезу металлопротеаз, воздействующих на соединительнотканную покрывку нестабильной атеромы, что приводит к ее разрыву и тем самым запускает процесс тромбообразования при атеросклерозе [33]. Это осуществляется через механизм образования ТФН- β и стимуляции рецепторов АТ II 1-го типа [33]. АТ II подавляет активность рецептора типа А сердечного натрийуретического пептида путем угнетения транскрипции гена Npr1 [34].

Статины, назначаемые кардиоваскулярным больным, даже если врач не задумывается о возможности наличия у больного гиперангиотензиинемии II, все равно будут влиять на патогенные процессы, на которые

Рис. 4. Двойное положительное воздействие статинов на метаболизм липидов.

действует АТ II (см. рис. 5). Поэтому назначение статинов больным АГ, с ХСН и ХПН в любом случае ограничит потенциальные негативные воздействия АТ II.

В последнее время появляются новые данные (в основном полученные при экспериментах на животных или культурах переживающих клеток) об уточнении механизмов плеiotропного действия статинов, в том числе в ответ на гиперангиотензинемию.

В исследовании J.Park и соавт. (2000 г.) [35] в контрольной группе трансгенных мышей, которым в течение 4–6 нед, быстро развивались гипертензия, гипертрофия левого желудочка сердца, поражение почек (альбинурия в 3 раза большая, чем в основной группе мышей, получавших статины, некроз кортикального слоя почек), у 45% мышей наступал летальный исход. У мышей, получавших статины, уровень липидов крови не изменялся, но органы поражения были значительно менее выражены, так же как и летальность. Благоприятное течение эксперимента у мышей основной группы сопровождалось слабыми проявлениями воспаления, пролиферации клеток. Экспрессия интрацеллюлярных молекул адгезии 1-го типа и сосудистых клеток адгезии 1-го типа, инфильтрация лейкоцитов и миоцитов в почках также были выражены слабо. Таким образом, статины предотвратили повреждающее действие ангиотензиногена [35].

В другом исследовании было изучено влияние 30-минутной ишемии и 60-минутной реперфузии верхней мезентериальной артерии у крыс, получавших в течение 3 дней аторвастатин в дозе 10 мг/кг массы тела в день (основная группа) или плацебо. В контрольной группе мышей наблюдались структурные изменения эндотелия, падение сосудорасширяющего эффекта артерий на введение ацетилхолина, усиление апоптоза клеток, ослабление чувствительности барорецепторов. В группе мышей, в течение очень короткого срока получавших аторвастатин, все эти явления были предотвращены. Было установлено, что все положительные эффекты аторвастатина произошли через механизм стимуляции фосфатидилинозитол-3-киназной активности синтеза NO и восстановления активности вазуса [36].

Заключение

К настоящему времени эти универсальные ПМ, фигурирующие в данной статье, не были выделены как самостоятельный компонент в сложном механизме различных заболеваний – может быть, за исключением дисфункции эндотелия и в меньшей степени неспецифического асептического воспаления. Более

Рис. 5. Роль АТ II в стимуляции факторов, повреждающих органы-мишени.

того, эти модули не интегрировались в сложную сеть взаимосвязанных и взаимно активизирующих друг друга феноменов.

Но вернемся к статинам – основному объекту данной статьи, точнее к механизмам действия их различных эффектов. Можно считать случайным, но счастливым обстоятельством то, что многие эффекты статинов никак не связаны с брендовым гиполипидемическим эффектом, связанным с ингибированием ХС на уровне образования мевалоновой кислоты. Полиорганный, полисимптомный терапевтический эффект статинов навел на мысль о возможности такой же множественности механизмов развития заболеваний, складывающихся из суммы отдельных патогенных комплексов (мы называем их модулями).

И действительно, ПМ, перечисленные в таблице, показывают, что эти модули определяют суть развития разных заболеваний, но в составе которых могут числиться одни и те же ПМ. Нозологическая разница между ними складывается из набора модулей, выраженности их проявлений и, видимо, этиологической специфичности заболевания. Следует признать, что указываемая нами «универсальность» модулей относительна. Первые 3 модуля (воспаления, перекисного окисления, дисфункции эндотелия) действительно распространены очень широко, по крайней мере, в составленном нами списке (см. таблицу). Другие участвуют в меньшем наборе групп заболеваний. Во всяком случае, требуется время для составления более полного представления о выдвигаемой нами концепции.

Следующий вопрос, на котором хотелось бы остановиться, это удивительная щедрость природы в наполнении статинов всевозможными благоприятными эффектами. Статины были первой группой лекарственных средств, у которых обнаружили плеiotропные свойства. В настоящее время выявление подобных свойств у других групп лекарственных средств, по крайней мере в кардиологии, становится популярным среди исследователей. Возможно, вслед за этим будет открыто новое направление в фармакологии, посвященное данному вопросу. Если это случится, мы этим будем обязаны именно статинам, потому что с них и началось выявление плеiotропии.

Говоря об огромных успехах статинов как об антиатеросклеротическом средстве в первую очередь и об их плеiotропных успехах – во вторую, следует вспомнить автора этого грандиозного открытия, давшего миру чудесное средство. В начале первой статьи из этого цикла мы кратко остановились на истории

открытия статинов и оценке роли «первооткрывателя пенициллина для статинов», как выразились нобелевские лауреаты N. Brawn и J. Goldstein (2004 г.) о господине Акира Эндо (Япония).

В заключение хотелось бы напомнить о забавном случае, произошедшем с великим ученым. Как-то он обратился к врачу по поводу сердца. После обследования врач сказал ему, что у него атеросклероз и надо лечиться. Увидев некоторую встревоженность пациента, врач успокоил А. Эндо, сказав: «Не волнуйтесь! Есть прекрасное лекарство – статин. Он Вас вылечит».

Литература

1. Аронов Д.М. Каскад терапевтических эффектов статинов. Кардиология. 2004; 10: 85–94.
2. Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Плейотропные эффекты статинов на современном этапе их изучения (фокус на аторвастатин). Часть I. CardioСоматика. 2012; 3: 70–81.
3. Аронов Д.М. Плейотропные эффекты статинов на современном этапе их изучения (фокус на аторвастатин). Некардиальные плейотропные эффекты. CardioСоматика. 2012; 4: 55–63.
4. Ridker PM, Silverman JD. Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis. J Periodontol 2008; 79 (Suppl. 8): 1544–51.
5. Ridker PM. Testing the inflammatory hypothesis of atherothrombosis: scientific rationale for the cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT). J Thromb Haemost 2009; (Suppl. 7) 1: 332–9.
6. Srey CH, Young JM et al. Short-term statin treatment improves endothelial function and neurohormonal imbalance in normocholesterolaemic patients with non-ischaemic heart failure. Heart 2006; 92 (11): 1603–99.
7. Арутюнов Г.П., Карцева Т.П., Воеводина Н.Ю. и др. Влияние агрессивной терапии симвастатином у больных с острым коронарным синдромом и исходно нормальным уровнем ХС ЛПНП на сердечно-сосудистые исходы (ЛАОКООН), пилотное рандомизированное исследование. Тер. Архив. 2005; 9: 53–60.
8. Link A, Ayadhi T et al. Rapid immunomodulation by rosuvastatin in patients with acute coronary syndrome. Eur Heart J 2006; 27: 2945–55.
9. Fichtlscherer S, Schmidt-Lucke C et al. Differential effects of short-term lipid lowering with ezetimibe and statins on endothelial function in patients with CAD clinical evidence for «pleiotropic» functions of statin therapy. Eur Heart J 2006; 27 (10): 1182–90.
10. Eto M, Rathgeb L, Cosentino F et al. Statins blunt thrombin-induced down-regulation of endothelial nitric oxide synthase expression in human endothelial cells. J Cardiovasc Pharmacol 2006; 45 (5): 663–7.
11. Morrow DA, de Lemos JA et al. Clinical relevance of C-reactive protein during follow-up of patients with acute coronary syndromes in the Aggrastat-to-Zocor Trial. Circulation 2006; 25 (114): 281–8.
12. Mubalestein JB, Anderson JL, Horne BD et al. Intermountain Heart Collaborative Study Group. Early effects of statins in patients with coronary artery disease and high C-reactive protein. Am J Cardiol 2004; 94 (9): 1107–12.
13. Fruchart JC. Handbook of dyslipidemia and atherosclerosis. Elsevier Science Limited 2002.
14. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, Hampson R. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomized placebo-controlled trial. Lancet 2004; 363 (9426): 2015–21.
15. Титов В.Н., Попкова Т.В., Новикова Д.С. и др. Сравнительный анализ противовоспалительного эффекта аторвастатина при ИБС и ревматоидном артрите. Кардиология. 2008; 48 (9): 4–8.
16. Wagner AH, Krzesz R, Gao D et al. Decoy oligodeoxynucleotide characterization of transcription factors controlling endothelin-B receptor expression in vascular. Mol Pharmacol 2000; 58 (6): 1333–40.
17. Sumi D, Hayashi T, Thakur NK et al. A HMG-CoA reductase inhibitor possesses a potent antiatherosclerosis effect other than serum lipid lowering effects – the relevance of endothelial nitric oxide synthase and superoxide anion scavenging action. Atherosclerosis 2001; 155 (2): 347–57.
18. Rikitake Y, Kawashima S et al. Anti-oxidative properties of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, contribute to prevention of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. Atherosclerosis 2001; 154 (1): 87–96.
19. Di Corleto PE et al. Vascular endothelium. In: Atherosclerosis and Coronary Artery Disease I. Eds. Fuster, Ross, Topor. Lippincott-Raven Publishers 1996; p. 378.
20. Chisolm GM et al. Oxidized lipoproteins and atherosclerosis. In: Atherosclerosis and Coronary Artery Disease. Eds. Fuster, Ross, Topor. Lippincott-Raven Publishers 1996.
21. Galle J, Hansen-Hagge T et al. Impact of oxidized low density lipoprotein on vascular cells. Atherosclerosis 2006; 7.
22. Giroux LM, Davignon J, Naruszewicz M. Simvastatin inhibits the oxidation of low-density lipoproteins by activated human monocyte-derived macrophages. Biochim Biophys Acta 1993; 1165 (3): 335–8.
23. Петрущев Н.Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003.
24. Ushiyama T, Arita H, Utsugi N et al. Simvastatin induced heat shock factor 1 in vascular endothelial cells. Atherosclerosis 2006; 188 (2): 265–73.
25. Igarashi J, Miyoshi M et al. Statins induce S1P (1) receptors and enhance endothelial nitric oxide production in response to high-density lipoproteins. Br J Pharmacol 2007; 15.
26. Hofnagel O, Luechtenborg B et al. Pravastatin inhibits expression of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits: a new pleiotropic effect of statins. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006; 26 (3): 604–10.
27. Ushiyama T, Nosaka S, Ueki M. Short-term effects of low-dose atorvastatin on inflammatory status and lipid profiles in perimenopausal hypercholesterolemic, hypertriglyceridemic women. Int J Cardiol 2006; 26 (113): 66–75.
28. Chen X, Ren Z, Liang W, Zha D et al. c-Abl mediates angiotensin II-induced apoptosis in podocytes. J Mol Biol 2013.
29. Jia J, Ding G, Zhu J, Chen C et al. Angiotensin II infusion induces nephrin expression changes and podocyte apoptosis. Am J Nephrol 2008; 28 (3): 500–7.
30. Liu Y, Hitomi H, Diab S, Deguchi K. Roles of Na⁺/H⁺ Exchanger Type 1 and Intracellular pH in Angiotensin II-induced Reactive Oxygen Species Generation and Podocyte Apoptosis. J Pharmacol Sci 2013.
31. Yoshida T, Tabony AM, Galvez S, Mitch WE et al. Molecular mechanisms and signaling pathways of angiotensin II induced muscle wasting: Potential therapeutic targets for cardiac cachexia. Int J Biochem Cell Biol 2013. pii: S1357-2725 (13): 00179–9.
32. Sodhi K, Puri N, Hyun Kim D et al. PPAR- δ binding to heme oxygenase 1 promoter prevents angiotensin II induced adipocyte dysfunction in goldblatt hypertensive rats. Int J Obes (Lond) 2013.
33. Ren M, Hao S, Yang C, Zhu P et al. Angiotensin II regulates collagen metabolism through modulating tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in diabetic skin tissues. Diab Vasc Dis Res 2013.
34. Gopi V, Parthasarathy A, Umadevi S, Vellaichamy E. Angiotensin-II down-regulates cardiac natriuretic peptide receptor-A mediated anti-hypertrophic signaling in experimental rat hearts. Indian J Exp Biol 2013; 51 (1): 48–55.
35. Park JK, Müller DN, Mervaala EM et al. Cerivastatin prevents angiotensin II-induced renal injury independent of blood pressure- and cholesterol-lowering effects. Kidney Int 2000; 58 (4): 1420–30.
36. Bi XY, He X, Zhao M et al. Role of endothelial nitric oxide synthase and vagal activity in the endothelial protection of atorvastatin in ischemia/reperfusion injury. J Cardiovasc Pharmacol 2013; 61 (5): 391–400.

Оптимизация терапии больного с ишемической болезнью сердца в клинической практике: доказанная эффективность селективного ингибитора I_f-каналов ивабрадина

М.Г.Бубнова

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

Резюме

В статье представлен клинический случай развития ишемической болезни сердца у молодого мужчины с анализом особенностей заболевания и проводимой терапии. Обсуждается вопрос ведения такого пациента с позиции современных рекомендаций и доказательной медицины. В статье приводятся доказательства важности контроля частоты сердечных сокращений у больных со стенокардией. Обсуждаются наиболее рациональные комбинации антиишемических препаратов для применения в клинической практике. Особый акцент сделан на селективном ингибиторе I_f-каналов и его клинических эффектах – хорошей антиангинальной активности и способности снижать риск сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: частота сердечных сокращений, стенокардия, инфаркт миокарда, β-адреноблокаторы, ивабрадин.

Optimization of therapy in a patient with coronary heart disease in clinical practice: proven efficacy of the selective I_f channel inhibitor ivabradine

M.G.Bubnova

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

Summary. The paper describes a clinical case of developing coronary heart disease in a young man, by analyzing the specific features of the disease and performed therapy. It discusses the management of this man according to the current recommendations and evidence-based medicine. The paper gives evidence for the importance of controlling heart rate in patients with angina pectoris. The most rational combinations of anti-ischemic agents for clinical application are discussed. Particular emphasis is laid on the selective I_f channel inhibitor ivabradine and its clinical effects: its good antianginal activity and ability to reduce the risk of cardiovascular events.

Key words: heart rate, angina pectoris, myocardial infarction, β-adrenoblockers, ivabradine.

Сведения об авторе

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

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – одна из важных проблем современной медицины, несмотря на внедрение в клиническую практику современных лекарственных средств и высокотехнологичных хирургических методов реваскуляризации миокарда. В США более 17 млн человек страдают ИБС, около 10 млн пациентов имеют стенокардию напряжения и более 1,5 млн пациентов перенесли инфаркт миокарда (ИМ) [1]. В России в 2010 г. общая заболеваемость ИБС составила 6360,3 случая на 100 тыс. населения, возросли частота впервые выявленных случаев ИБС (на 7,0%) и смертность от ИБС (на 12,7 тыс. пациентов в расчете на 100 тыс. населения) [2]. Такая динамика наблюдалась на фоне увеличения (в среднем на 16%) объема оперативной (эндоваскулярной и хирургической) помощи больным с ИБС.

По данным российского исследования ПЕРСПЕКТИВА (Перспектива антиангинальной терапии в России. Предуктал МВ в комплексной вторичной профилактике у пациентов с ИБС и сопутствующими заболеваниями), включавшего 2768 пациентов со ста-

бильной стенокардией, среднее число приступов стенокардии в неделю составляло $5,02 \pm 0,16$, а у пациентов с ИМ в анамнезе достоверно больше ($6,31 \pm 0,19$; $p < 0,05$) [3]. При этом в течение последнего года (перед включением в исследование) 98,7% пациентов посещали врача в поликлинике, из них 41,7% более 7 раз, 50% хотя бы один раз были госпитализированы в медицинское учреждение по причине обострения ИБС. В то же время у большинства больных со стабильной стенокардией в исследовании ПЕРСПЕКТИВА уровни кардиоваскулярных факторов риска (ФР) превышали целевые значения: уровень артериального давления (АД) 140/90 мм рт. ст. и более был у 68,3% пациентов, холестерин (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) более 1,8 ммоль/л у 96,1% пациентов и индекс массы тела 30 кг/м^2 и более у 64,8% пациентов. При этом подавляющее большинство (99,5%) больных со стабильной стенокардией получали медикаментозную терапию: 2 и более препарата антиангинального действия принимали 68,5% больных, антигипертензивного влияния – 61,6%, статин назначен 71,8%.

Как показали результаты Российского исследования ПЕРСПЕКТИВА, с одной стороны, больные со стабильной стенокардией не остаются без врачебного наблюдения и большинству из них поводится медикаментозное лечение, но, с другой стороны, частота визитов больного к врачу и количество выписанных лекарственных форм не всегда соотносятся с качественным ведением больного. Почему так происходит? Рассмотрим случай из клинической практики.

Клинический случай

Мужчина 32 лет, работает электромонтером (ночная работа 1 раз в месяц, суточные дежурства на дому 1 раз в неделю), предъявлял **жалобы** на сжимающие боли в области сердца и эпигастрии, которые развивались при физической нагрузке (ФН) – ускоренном темпе ходьбы, подъеме на лестницу (более чем на один пролет в обычном темпе) или эмоциональном напряжении. Болевой синдром сопровождался учащенным сердцебиением и купировался прекращением ФН или приемом нитроглицерина.

Факторы риска. Курил с 17 лет, но 2 года назад отказался от курения, алкоголь употребляет в умеренном количестве (в дозе до 150 мг 3 раза в месяц), в последнее время после приема алкоголя отмечает появление сердцебиения. Семейный анамнез: мать в 50 лет перенесла ИМ, а также страдает артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом (СД), у отца также АГ. Пациент не женат.

История заболевания. В 1999 г. диагностирована язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки с грубой рубцовой деформацией луковицы по передней стенке без явлений стенозирования; в 2006 г. выявлены множественные эрозии антрального отдела желудка; 2009 г. – впервые обратили внимание на повышенный уровень общего ХС (6,7 ммоль/л); ноябрь 2010 г. – у пациента впервые появился дискомфорт за грудиной, провоцируемый подъемом тяжести и сопровождающийся изжогой, что расценивалось как сезонное обострение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, при гастродуоденоскопии обнаружены катаральный антральный гастрит и недостаточность кардии. Изменения в липидном спектре крови характеризовались как гиперлипидемия типа IIb (по Фредриксону): уровень общего ХС – 7,7 ммоль/л, триглицеридов (ТГ) – 2,53 ммоль/л, ХС ЛПНП – 3,34 ммоль/л и ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) – 1,33 ммоль/л.

Настоящее заболевание. В январе 2011 г. появились интенсивные боли в эпигастриальной области и нижней трети грудины, на снятой бригадой скорой медицинской помощи (СМП) электрокардиограмме (ЭКГ) изменений ишемического характера не выявлено, этиология болевого синдрома была интерпретирована врачом как обострение остеохондроза. Пациенту рекомендовано продолжить ежедневный прием нестероидного противовоспалительного препарата.

Госпитализация. 8 июня 2011 г. пациент отметил резкое ухудшение состояния – на фоне небольшой ФН развились приступ сильных болей и жжение за грудиной, которые нарастали по интенсивности, появилось онемение рук и обильное потоотделение. Больной (по совету диспетчера СМП) вместе с родственниками самостоятельно приехал в ближайшее медучреждение. На снятой ЭКГ регистрировались изменения, характерные для острого ИМ нижней локализации. Время от начала развития ангинозного приступа до госпитализации пациента составило более 2,5 ч.

Данные обследования. Индекс массы тела – 22 кг/м², АД – 118/75 мм рт. ст, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 74 уд/мин; тоны сердца ритмичные, в легких хрипов не выявлено, живот мягкий, безболезненный; пульсация на периферических артериях сохранена. ЭКГ в покое: картина острого ИМ нижней локализации. ЭКГ-мониторирование: синусовый ритм с ЧСС – 64–139 уд/мин (средняя ЧСС – 78 уд/мин); единичная суправентрикулярная экстрасистолия; сегмент ST без существенных особенностей и колебания зубца T (+). Эхокардиография – гипокинез базального отдела нижнего сегмента, размер левого предсердия – 3,9 см, конечно-диастолический размер левого желудочка (ЛЖ) – 5,3 см, конечно-систолический размер ЛЖ – 3,3 см, толщина межжелудочковой перегородки – 0,9 см и задней стенки ЛЖ – 0,8 см, фракция выброса ЛЖ – 67%, уплотнение корня аорты, пролапс митрального клапана (митральная регургитация 1–2-й степени). Лабораторные анализы: на фоне приема 20 мг симvastатина (через 2 нед) уровень общего ХС – 4,7 ммоль/л, ХС ЛПНП – 2,58 ммоль/л, ТГ – 1,8 ммоль/л и ХС ЛПВП – 1,3 ммоль/л.

Клинический диагноз. ИБС. Острый Q-образующий ИМ нижней локализации от 8 июня 2011 г. Атеросклероз аорты, коронарных артерий (КА). Хроническая сердечная недостаточность (СН) I функционального класса (ФК). Гиперлипидемия типа IIb. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в анамнезе. **Проводимое лечение:** гепаринотерапия, течение ИМ без осложнений, период пребывания пациента в стационаре 22 дня. Больному не проводились кардиореабилитационные мероприятия, и его двигательная активность при выписке из стационара ограничивалась выходом в коридор и осторожным спуском по лестнице. **Рекомендуемое лечение при выписке из стационара:** ацетилсалициловая кислота – 100 мг/сут, клопидогрел – 75 мг/сут, симvastатин – 20 мг/сут, изосорбид-5-мононитрат – 80 мг/сут, метопролол тартрат – 50 мг/сут, эналаприл – 5 мг/сут. После выписки из стационара пациент был направлен в санаторий для прохождения кардиореабилитации.

Дополнительное обследование после выписки из стационара пациент прошел в сентябре 2011 г. После выписки из стационара пациент стал отмечать развитие приступов стенокардии при ФН, которые купировались приемом нитроглицерина. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий – в устье внутренней сонной артерии (СА) справа стеноз 20% с толщиной комплекса интима-медиа 1,6 см, стеноз в наружной СА 35% с толщиной комплекса интима-медиа – 1,6 см, толщиной комплекса интима-медиа в области бифуркации общей СА – 1,2 см. Велоэргометрическая проба – средняя толерантность к ФН. Критериями прекращения пробы было развитие приступа стенокардии с ишемическими изменениями на ЭКГ, у больного стенокардия напряжения II ФК (по Канадской классификации). Лабораторные анализы: повышение уровня фибриногена – 3,9 г/л, высокий уровень высокочувствительного С-реактивного белка – 3,11 мг/л (цель – менее 1,0 мг/л); общий ХС – 4,2 ммоль/л (цель – менее 4,0 ммоль/л), ТГ – 2,7 ммоль/л (цель – менее 1,7 ммоль/л); ХС ЛПНП – 2,1 ммоль/л (цель – менее 1,8 ммоль/л); ХС ЛПВП – 0,84 ммоль/л (цель – более 1,0 ммоль/л), липопротеин – ЛП(а) – 75,9 мг/дл (норма – менее 30 мг/дл).

Медикаментозная терапия через 4 мес после острого ИМ: ацетилсалициловая кислота – 100 мг/сут, кло-

пидогрел – 75 мг/сут, аторвастатин – 20 мг/сут (переведен с симвастатина 20 мг), изосорбид-5-мононитрат – 60 мг/сут, метопролола тартрат – 50 мг/сут, лозартан – 25 мг/сут (переведен с эналаприла 5 мг).

Анализ представленного клинического случая обнажает некоторые проблемы диагностики ИМ в молодом возрасте и ведения таких пациентов на постстационарном этапе в реальной клинической практике. На этапе доклинического развития болезни наш пациент обращался к врачу неоднократно, но у него, очевидно в виду молодого возраста, не рассчитывалась величина сердечно-сосудистого риска, не обращалось внимание на повышенный уровень ХС в крови и необходимость его контроля, не учитывался факт наличия отягощенного семейного анамнеза (развитие ИМ у матери в 50 лет), не проводился поиск субклинических маркеров атеросклероза. Такая недооценка модифицируемых и немодифицируемых ФР пациента и отсутствие должных мероприятий по первичной профилактике завершилась развитием ИМ в 32 года. В то же время у пациента имелись предвестники ИБС в виде дискомфорта за грудиной при ФН, но они не расценивались врачом-терапевтом как первые проявления болезни (пациент не был осмотрен кардиологом, в том числе с целью проведения теста с ФН). Кроме того, длительный «язвенный анамнез» пациента и ежегодные обострения болезни отчасти маскировали начало серьезного сердечно-сосудистого заболевания.

Клинический этап заболевания у пациента проявился развитием типичного ангинозного статуса, но отсутствие у работников СМП клинической настороженности в отношении появления ИМ в молодом возрасте вынуждает людей (как сделал наш пациент) добираться до лечебного учреждения на личном транспорте. Известно, что в Российской Федерации дома, на даче, работе, в общественных и других местах умирают 35–40% всех заболевших ИМ и более 80% всех умирающих от ИМ [4]. По данным В.В.Гафарова и М.Ю.Благиной, из всех жителей Новосибирска в возрасте 25–64 лет, умерших от ИМ, 80% мужчин и 69,5% женщин погибли вне стационара. Причем 71,8% мужчин и 64,5% женщин умирают без какой-либо медицинской помощи, а у 50% умерших мужчин и 1/3 женщин в анамнезе нет сердечно-сосудистой патологии [5]. Наш пациент был госпитализирован в «неинвазивный» стационар более чем через 150 мин от момента начала болевого приступа, и перевод его в другое лечебное учреждение для выполнения чрескожного вмешательства (ЧКВ) не представлялся возможным. За время пребывания в стационаре, начиная с блока интенсивной терапии, пациенту не была предоставлена реабилитационная помощь, поэтому темп его двигательной активизации был неоптимальным. После выписки из стационара пациент был направлен (на 21 день) в санаторий, где ему проводилась лечебная гимнастика и назначалась дозированная ходьба. Молодой пациент после перенесенного острого ИМ оказался неподготовленным к повседневной жизни. Решения требовали и вопросы его социальной адаптации.

Данный клинический случай иллюстрирует, насколько важно относиться серьезно к любым жалобам больных молодого возраста, дополняя их результатами объективного обследования. Молодой возраст не служит защитой от развития атеросклероза, поэтому молодых людей с доказанной ИБС или подозрением на нее следует активно направлять на диаг-

Для широкой клинической практики

Кораксан®

Ивабрадин



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

● в комбинации с бета-блокаторами при их недостаточной эффективности³

● при хронической сердечной недостаточности⁶

Кораксан:

● устраняет приступы стенокардии¹

● улучшает переносимость физических нагрузок^{2,3}

● снижает риск коронарных осложнений^{4,5}

● достоверно уменьшает риск госпитализаций и смерти от ХСН⁶

Независимо от предшествующей терапии!

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



Регистрационный номер ЛС-000885 от 18.08.2010



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

на правах рекламы

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

**1 таблетка утром,
1 таблетка вечером**

ностическое обследование. Имеется достаточное количество случаев, когда приступы стенокардии или иные продромальные явления, предшествующие ИМ, ввиду новизны ощущения или неопределенности болевого синдрома не принимаются во внимание как больным, так и врачом [6]. По данным литературы, у молодых людей, перенесших острый ИМ, выявляется небольшое количество ФР, из которых самые существенные – это курение и отягощенный семейный анамнез (что было и у нашего пациента) [7]. У молодых людей в 80% случаев морфологическая основа ИМ – это стенозирующий коронарный атеросклероз [6, 7]. По данным патологоанатомических исследований, у лиц молодого возраста коронарный атеросклероз, как правило, изолированный, т.е. в процесс вовлекается одна из магистральных КА, и в ней обнаруживается лишь одна крупная бляшка [6]. Чаще поражается передняя нисходящая ветвь левой КА, реже – правая КА. Особенностью молодых людей является незначительное развитие коллатералей – налицо феномен обеднения сосудистого рисунка. Это во многом объясняет частый дебют ИМ у молодых внезапной смертью вследствие тромбоза устья одной из крупных КА. Подобные особенности коронарного русла наблюдались и у нашего пациента. В начале 2012 г. ему было выполнено коронароангиографическое исследование, при котором выявлен правый тип кровоснабжения и сужение (на 75%) правой КА в проксимальном отделе. В дальнейшем в место сужения правой КА был имплантирован стент Promus, выделяющий эверолимус, с восстановлением кровотока в сосуде.

Существенное значение в раннем развитии ИБС имеют нарушения липидного обмена. У нашего пациента был обнаружен высокий уровень генетически детерминированного ЛП(а), представляющего собой связующее звено между процессами атеросклероза и тромбоза. Результаты многочисленных ретроспективных и ряда крупных проспективных исследований указывают на связь повышенного уровня ЛП(а) с ранним развитием ИБС, риском ее осложнений и степенью стенозирования КА [8, 9]. У лиц с высоким уровнем ЛП(а) ИМ встречался в 2,8 раза чаще, чем у лиц с нормальным уровнем, что объясняется вовлеченностью ЛП(а) в формирование тромбоза [10].

По данным литературы, 5-летняя выживаемость после острого ИМ лиц в возрасте до 40 лет составляет 86–94%, 7-летняя – 83–84% и 10-летняя – около 80% [7]. Прогноз нашего пациента, перенесшего ИМ в 32 года, будет определяться рядом факторов (рекомендации Европейского общества по ведению пациента после ИМ с подъемом сегмента ST, 2012):

- 1) активной коррекцией модифицируемых ФР – пациент уже отказался от курения (класс рекомендаций I, уровень доказательности A), он должен перейти на «антиатеросклеротическое» питание, контролировать уровни липидов крови, АД и ЧСС, следить за своей массой тела;
- 2) заниматься лечебной физкультурой и быть вовлеченным в программу систематических физических тренировок (I, B);
- 3) пройти обучение в образовательной Школе для пациента, перенесшего ИМ;
- 4) ему должна быть оказана психологическая помощь (консультация клинического психолога);
- 5) необходимо постоянно принимать медикаментозные препараты;
- 6) наблюдаться у кардиолога [11].

Рассмотрим более подробно алгоритм ведения представленного пациента, перенесшего острый ИМ, с учетом международных рекомендаций [11].

А. Стратегическая терапия. Ее цель – улучшение прогноза и увеличение продолжительности жизни за счет предотвращения серьезных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) после перенесенного ИМ (профилактика развития СН, повторного ИМ, мозгового инсульта и внезапной сердечной смерти, а также снижение потребности в реваскуляризации миокарда):

1. Назначенная пациенту двойная антиагрегационная терапия обоснована (I, A); продолжительность ее до 1 года у пациентов, не получивших ЧКВ (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C), минимум 1 мес после имплантации металлического стента (I, C) и 6 мес после постановки стента с лекарственным покрытием (IIb, B), но в обоих случаях лучше продолжать принимать ее до 12 мес (I, C).

У конкретного пациента двойная антиагрегационная терапия требует активного контроля из-за язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и эрозивного гастрита в анамнезе, в связи с этим пациенту можно рекомендовать назначение ингибиторов протонного насоса – пантопрозол, эзомепрозол (IIa, C).

2. Пациенту с ИМ рекомендуется принимать высокие дозы статинов в острый, подострый и поддерживающий периоды (I, A). В нашем случае пациенту статин был назначен на 2-й неделе пребывания в стационаре, но доза его оказалась неадекватной. Следует увеличить дозу atorvastatina до 80 мг/сут и принимать ее минимум 24 нед, в дальнейшем продолжить прием atorvastatina в этой дозе (предпочтительно!) или перейти на дозу 40 мг/сут (заключение Совета экспертов российских обществ) [12].

Прием статина очень важен для конкретного пациента, поскольку у него атеросклеротический процесс носит распространенный характер (поражены КА и брахиоцефальные артерии), уровни ХС ЛПНП и высокочувствительного С-реактивного белка превышают целевые значения. К сожалению, статины не снижают высокий уровень ЛП(а), и в будущем следует решать вопрос о комбинации статина с никотиновой кислотой или прибегнуть к ЛП(а)-аферезу, при котором возможно добиться максимального (на 80%) снижения ЛП(а).

3. Пациенту после ИМ рекомендуется назначить ингибитор ангиотензинпревращающего фермента с целью вторичной профилактики (IIa, A); у конкретного пациента с ИБС без СН и дисфункции ЛЖ при сохранении приступов стенокардии препаратом выбора могут быть два ингибитора ангиотензинпревращающего фермента: периндоприл или рамиприл, доза которых подбирается с учетом уровня АД (рекомендации Европейского общества по управлению стабильной стенокардией, 2006) [13].

Б. Антиангинальная/антиишемическая терапия – ее цель улучшение качества жизни, предупреждение приступов стенокардии и ишемии миокарда:

1. Пациент принимает высокую дозу пролонгированного нитрата (изосорбид-5-мононитрат – 60 мг/сут). Вопрос: насколько оправданно его использование в качестве антиангинального препарата первого выбора у пациента? Известно, что терапия пролонгированными нитратами имеет свои ограничения: с течением времени к ней развивается

толерантность, которую можно преодолеть только постоянным увеличением доз, но без существенно нарастания антиангинального эффекта. Она не улучшает прогноз жизни пациента, ее задача – контролировать только симптомы стенокардии [13]. В последних (2012 г.) рекомендациях американских медицинских обществ указывается, что длительная терапия нитратами провоцирует развитие эндотелиальной дисфункции через аккумуляцию свободных радикалов кислорода (O_2), что увеличивает чувствительность КА к вазоконстрикторам (например, ангиотензину II) и является неблагоприятным фактором для пациента со стенокардией [1].

- Алгоритм ведения пациента со стабильной стенокардией указывает на то, что начинать целесообразно с антиишемических препаратов, урежающих ЧСС. В первую очередь речь идет о назначении β -адреноблокаторов (БАБ), улучшающих как прогноз (после ИМ, I, A), так и устраняющих симптомы стенокардии и/или ишемии миокарда (I, A); предпочтение имеют высокоселективные пролонгированные БАБ (бисопролол, атенолол, метопролол), антиангинальная эффективность которых не вызывает сомнений, но их следует назначать в целевой дозе, обеспечивающей 24-часовую антиишемическую защиту (доза титруется до максимальной) [13]. У нашего пациента приступы стенокардии сохранялись на фоне ЧСС 78 уд/мин (цель 55–60 уд/мин), но достичь эффективной дозы БАБ у него не представляется возможным из-за низкого уровня АД (118–120/70 мм рт. ст.); также следует учитывать факт невысокой приверженности молодых мужчин к терапии БАБ (боязнь развития сексуальных расстройств). Лимитируют активное использование БАБ в клинической практике и другие побочные явления: возможное развитие бронхоспазма, слабости, депрессии, желудочно-кишечных расстройств, нарушение атриовентрикулярной (АВ) проводимости, утяжеление течения заболеваний периферических артерий, негативное влияние на метаболические процессы.

Альтернативой БАБ с точки зрения снижения ЧСС служат недигидропиридиновые антагонисты кальция (АК) – верапамил и дилтиазем (I, A) [13]. В фармакодинамике данных препаратов преобладают отрицательный хронотропный и инотропный эффекты, способность замедлять АВ-проводимость, что сближает их с БАБ. Но влияние недигидропиридиновых АК на ЧСС не всегда можно предсказать, данные о клинических преимуществах этих средств при стенокардии ограничены, как и после ИМ – только в двух исследованиях показано улучшение прогноза жизни пациента при снижении ЧСС АК: исследование DAVIT II (Danish Verapamil Infarction Trial II) с верапамилом и анализ в подгруппе больных без признаков СН в исследовании MDPIT (Multicenter Diltiazem Post-Infarction Trial) с дилтиаземом.

Новый подход в снижении ЧСС и профилактике приступов стенокардии – назначение препарата ивабрадина (Кораксан®, Лаборатории Сервье, Франция), действующего на уровне синусового узла через специфическое связывание с f-каналами и избирательное подавление ионных I_f -токов, обеспечивающих изолированное снижение ЧСС (IIa, B) [13].

ЧСС – новая терапевтическая цель

С учетом современных доказательств ЧСС рассматривается как самостоятельная терапевтическая стратегия ведения больных с ИБС. ЧСС – важный показа-

тель не только гемодинамики, но и независимый ФР развития ССО, а также предиктор продолжительности жизни. Почему так важно контролировать ЧСС при стенокардии?

ЧСС и ишемия миокарда. Доказано, что рост ЧСС в покое и особенно при ФН:

- увеличивает количество приступов стенокардии за счет повышения потребности миокарда в O_2 , особенно ситуация усугубляется (т.е. развивается дисбаланс) на фоне сниженной доставки O_2 из-за атеросклероза КА;
- уменьшает время диастолы и таким образом снижает коронарную перфузию;
- усиливает нейрогормональную и симпатическую активацию, что в еще большей степени увеличивает ЧСС, а значит, ухудшает коронарный кровоток и усугубляет ишемию – развивается порочный круг с ухудшением сократительной функции миокарда, степени коронарного кровотока и уменьшением сердечного выброса.

S.Patel и соавт. обнаружили интересный факт: повышение ЧСС ≥ 60 уд/мин у больных с ИБС ассоциируется с достоверно ($p < 0,001$) меньшим развитием коллатеральных сосудов в сердце, чем у пациентов с ЧСС ≤ 50 уд/мин (по данным коронароангиографического исследования) [14].

ЧСС и прогноз. Установлено, что высокая ЧСС – неблагоприятный прогностический фактор. Повышение ЧСС от 60 до 80 уд/мин у больных с ИБС (большинство врачей считают это нормой для пациента со стабильной стенокардией) увеличивает в 2 раза риск развития ишемии миокарда – исследование ACIP (Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot study) и сердечно-сосудистую смерть (ССС) – исследование INVEST (International Verapamil-SR/trandolopril Study, n=22 576) [15, 16].

Для больного с ИБС «граница запрета» начинается с ЧСС ≥ 70 уд/мин, перешагнув через которую он попадает в опасную зону, где, по данным исследования BEAUTIFUL (morBidity-mortality EvaLUation of The If inhibitor ivabradine in patients with CAD and left ventricular dysfunction), резко возрастает риск СССР (на 34%, $p=0,0041$), госпитализаций из-за ИМ (на 46%, $p=0,0066$) и СН (на 53%, $p=0,0001$), потребность в коронарной реваскуляризации (на 38%, $p=0,037$); рис. 1 [17]. Рассчитано, что повышение ЧСС на 5 уд/мин при ИБС сопряжено с ростом СССР на 8% ($p=0,0005$), число госпитализаций по поводу фатального/нефатального ИМ – 7% ($p=0,052$) и СН – 16% ($p < 0,0001$), потребности в коронарной реваскуляризации – 8% ($p=0,034$), исследование BEAUTIFUL.

С.А.Шальнова и соавт., анализирующие влияние ЧСС на продолжительность жизни в выборке российских мужчин (n=10 109) и женщин (n=4668) в возрасте 35 лет и старше (продолжительность наблюдения 18 и 16 лет соответственно), показали, что мужчины с ЧСС > 80 уд/мин жили на 7 лет меньше, чем мужчины с ЧСС < 60 уд/мин, а женщины (аналогично) на 3,2 года [18].

ЧСС и атеросклероз. ЧСС может выступать в качестве предиктора разрыва атеросклеротических бляшек в КА, особенно у молодых мужчин, перенесших ИМ [19]. При ЧСС > 80 уд/мин вероятность разрыва атеромы увеличивается в 3 раза [20]. Напротив, в эксперименте снижение ЧСС посредством хирургической абляции синоатриального узла у обезьян рода *Супомолгус* уменьшало степень поражения КА атеросклерозом (рис. 2) [21]. Развитие атеросклероза при повышенной ЧСС может быть следствием как меха-

Таблица 1. Средние дозы препаратов, снижающих ЧСС и назначаемых больным со стабильной стенокардией, в реальной клинической практике: исследования ПЕРСПЕКТИВА и BEAUTIFUL

Название препарата	Средние дозы, мг		Максимально рекомендуемая доза, %		Максимальные дозы, разрешенные к применению, мг
	ПЕРСПЕКТИВА	BEAUTIFUL	ПЕРСПЕКТИВА	BEAUTIFUL	
БАБ					
Метопролол	63	69,9	32	35	200
Атенолол	55	51	55	51	100
Бисопролол	6	4,8	29	24	20
Небиволол	4,9	–	49	–	10
Карведилол	22	22,1	29,3	29,5	75
АК недигидропиридинового ряда (исследование ПЕРСПЕКТИВА)					
Верапамил	146,8		61,2		240
Дилтиазем	214		89,2		360
Ингибиторы I_f-каналов (исследование ПЕРСПЕКТИВА)					
Ивабрадин	6,25		41,7		15

нических, так и метаболических факторов, негативно воздействующих на сосудистую стенку и повреждающих ее эндотелий – первичное звено в каскаде реакций, ведущих к атерогенезу.

Можно полагать, что препараты, снижающие ЧСС, могут замедлять прогрессирование атеросклероза. Это было показано в ряде исследований с БАБ, а также с ивабрадином. FCustodis и соавт. у мышей с дефицитом аполипопротеина Е, кормленных атерогенной пищей, обнаружили, что прием ивабрадина не только селективно снижал ЧСС, но и уменьшал маркеры оксидативного стресса, улучшал функцию эндотелия, избирательно подавлял экспрессию провоспалительного моноцитарного хемоаттрактанта-1 (MCP-1), стимулирующего миграцию лейкоцитов в интиму и модификацию ЛПНП [22]. В результате под влиянием ивабрадина уменьшался размер атеромы в аортальном синусе аорты (на 40%, $p < 0,05$) и восходящем отделе аорты (на 70%, $p < 0,05$) даже без влияния на уровни АД и липидов крови.

ЧСС и ИМ. Пациенты, перенесшие ИМ с повышенной ЧСС (особенно 90 уд/мин и более), чаще умирали как в период госпитализации, так и последующий год наблюдения [23]. Это подтвердили и результаты исследования GISSI-3 ($n=11\,020$): пациенты с острым ИМ, выписанные из стационара с ЧСС < 60 уд/мин, через 6 мес умирали в 2 раза реже (1,9%), чем пациенты, выписанные с ЧСС 60–80 уд/мин (3,9%) [24]. Чаще других умирали пациенты с ЧСС 81–100 уд/мин (9,3%) и ЧСС > 100 уд/мин (20,2%). Эти данные указывают на важность тщательного подбора терапии, корригирующей ЧСС, у пациентов с острым ИМ еще в стационаре и активного ее контроля в последующий период наблюдения.

Подтверждает данную позицию и данные метаанализа, включавшего 25 рандомизированных контролируемых исследований с применением БАБ и недигидропиридиновых АК у пациентов ($n=30\,904$), которые перенесли ИМ. Показано, что снижая ЧСС в покое на 10 уд/мин, можно ожидать уменьшение относительного риска (ОР) ССС на 30% ($p < 0,001$), внезапной смерти – 39% ($p=0,016$), всех случаев смерти – 20% ($p=0,008$) и повторного нефатального ИМ – 21% ($p=0,020$) [25]. Оказалось, что ЧСС может выступать в качестве независимого предсказателя риска смерти у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, подвергнутых ЧКВ: при ЧСС ≥ 80 уд/мин риск смерти возрастает в 2 раза ($n=2477$, наблюдение 6 мес) [26].

Таким образом, ЧСС в покое должна быть использована в качестве важной детерминанты клинических исходов. Учитывая такое неблагоприятное

влияние повышенной ЧСС на прогноз больных ИБС, особенно после ИМ, возникает необходимость достаточно жесткого контроля ЧСС.

ЧСС в российской популяции. Средняя ЧСС в исследовании ПЕРСПЕКТИВА у больных со стабильной стенокардией составила $73,8 \pm 0,9$ уд/мин: только у 11,5% больных ЧСС находилась в пределах целевого значения (60 уд/мин и менее), у 43,2% больных была в пределах 61–70 уд/мин и у 45,3% 70 уд/мин и более [3]. При этом 87,7% больных получали ЧСС-урежающие препараты: БАБ – 78,5% пациентов, недигидропиридиновые АК – 9,1% больных и ингибитор I_f-каналов (ивабрадин) – 2,5% больных. Отсутствие достижения целевой ЧСС на фоне приема препаратов, направленных на ее урежение, у больных со стабильной стенокардией можно объяснить назначением их неадекватных доз (табл. 1).

Ситуация с дозировками БАБ в исследовании ПЕРСПЕКТИВА была сходной с данными исследования BEAUTIFUL (см. табл. 1) [27]. Средние дозы БАБ в исследовании BEAUTIFUL составили 34,8% от рекомендованных, что было связано в первую очередь с побочными эффектами терапии, а в исследовании ПЕРСПЕКТИВА – 38,9% от рекомендуемых. Причем в исследовании BEAUTIFUL БАБ получали 87% пациентов, и средняя ЧСС у них составила 71,1 уд/мин ($n=9460$) против 74,6 уд/мин у пациентов ($n=1457$) без БАБ (в общей группе пациентов ($n=10\,917$), средняя ЧСС была 71,6 уд/мин. С учетом таких совпадений можно ожидать, что добавление ивабрадина к терапии пациентов со стабильной стенокардией, включенных в исследование ПЕРСПЕКТИВА, позволит достичь того позитивного клинического эффекта, который был продемонстрирован в исследовании BEAUTIFUL.

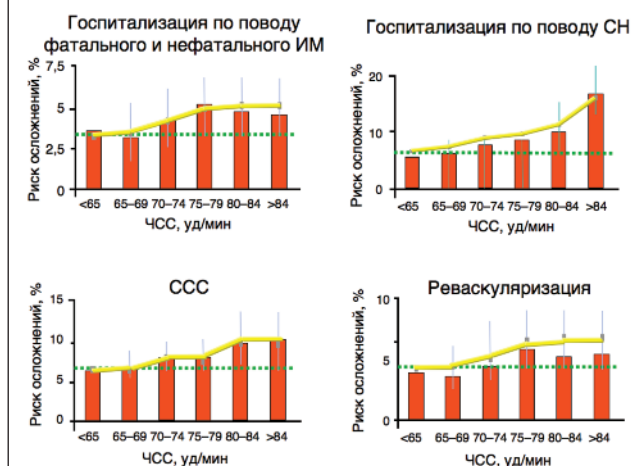
Ивабрадин: особенности действия и преимущества

Препарат ивабрадин является хорошей альтернативой БАБ, в первую очередь при наличии к ним противопоказаний, плохой переносимости и невозможности достичь максимально рекомендуемой дозы. Селективное и специфическое снижение ЧСС (через ингибирование I_f-каналов) под влиянием ивабрадина сопряжено с уменьшением потребности миокарда в O₂ и повышением его доставки к миокарду (снижается скорость медленной спонтанной диастолической деполяризации миокарда). Известно, что кровонаполнение КА, главным образом, происходит во время диастолы желудочков, поэтому любое увеличение ее продолжительности увеличивает коронарный кровоток, что и делает ивабрадин [28].

Таблица 2. Эффекты комбинированной терапии в рандомизированных клинических исследованиях

Исследование	Комбинации препаратов	Результаты
TIBET [36]	Атенолол	Нет преимущества комбинированной терапии перед монотерапией
	Нифедипин ретард	
	Атенолол + нифедипин ретард	
IMAGE [37]	Метопролол	Добавление 2-го препарата при неэффективности 1-го не дает заметного эффекта
	Нифедипин ретард	
	Метопролол + нифедипин ретард	
Метаанализ (22 исследования) [38]	БАБ	Умеренное улучшение показателей нагрузочного теста на максимуме действия комбинированной терапии, сохраняющегося только 6 ч
	АК	
	БАБ + АК	
CESAR [39]	Амлодипин + атенолол	Комбинирование препаратов не улучшает показателей пробы с ФН нет преимуществ комбинированной терапии
	Дилтиазем + атенолол	
S.Pehrsson и соавт. [40]	Атенолол, амлодипин	
	Атенолол + амлодипин	

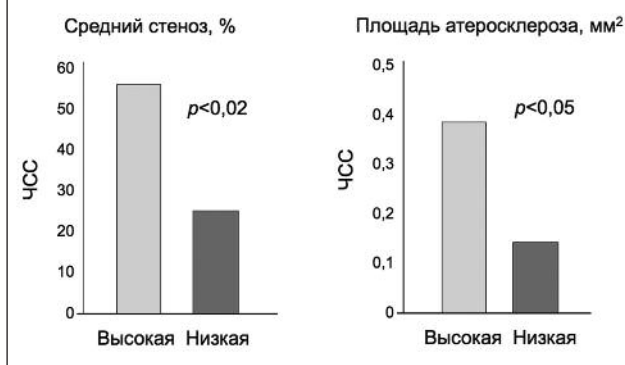
Рис. 1. Исследование BEAUTIFUL: ЧСС как предиктор риска ССО у пациентов с ИБС и дисфункцией ЛЖ.



Выполненные исследования по применению ивабрадина показали определенные его преимущества [28–30]:

- отсутствие отрицательного инотропного действия, нет влияния на уровни на АД, АВ и внутрижелудочковую проводимость;
- не вызывает коронарной вазоконстрикции (что имеет место при назначении БАБ через активацию α -адренорецепторов);
- увеличивает время диастолической перфузии миокарда, что особенно важно в условиях ишемии миокарда;
- сохраняет способность КА к дилатации в соответствии с выполняемой ФН и обеспечивает адекватную перфузию эндокарда при ФН;
- сохраняет сократительную способность миокарда, давление в ЛЖ в покое и не влияет на его повышение при ФН (в отличие от пропранолола, который его резко уменьшает);
- улучшает региональную сократимость миокарда в зоне ишемизированного миокарда (экспериментально суженной КА);
- повышает ударный объем сердца, что позволяет поддерживать на должном уровне сердечный выброс;
- не изменяет интервал $Q-T$, $P-R$ или длительность комплекса QRS ;

Рис. 2. ЧСС и развитие коронарного атеросклероза у обезьян после абляции синоатриального узла.



- не обладает проатритмогенным действием;
- оказывает заметный антиишемический и антиангинальный эффекты, сохраняющиеся при длительной терапии;
- хорошо переносится: нет нарушений сексуальной функции и периферического кровотока, нет эпизодов бронхоспазма;
- нет развития толерантности и синдрома отмены при прекращении его приема.

Эффективность ивабрадина возрастает с ростом ЧСС, т.е. именно тогда, когда ее снижение особенно необходимо (предотвращает развитие выраженной брадикардии). Снижение ЧСС в покое и при ФН дозозависимо. При этом частота развития синусовой брадикардии сопоставима с плацебо, т.е. 2–4% при назначении ивабрадина 10 и 15 мг/сут. Выраженная синусовая брадикардия (менее 40 уд/мин) наблюдалась в 0,5% случаев только на дозе 15 мг/сут, что в 3 раза ниже, чем при приеме БАБ.

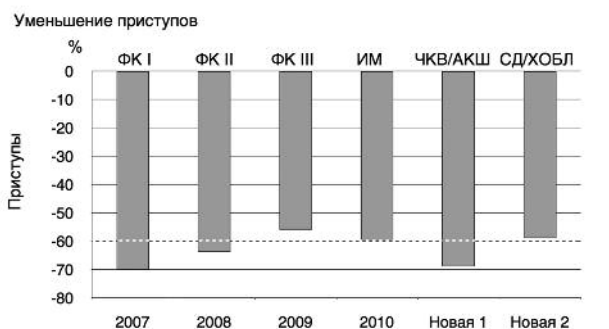
Ивабрадин и клиническая эффективность

В исследовании INTIATIVE (International Trial on the Treatment of angina with Ivabradine versus Atenolol, длительность 4 мес) у больных ($n=939$) со стабильной стенокардией сравнивали антиишемическую эффективность ивабрадина (доза 5 мг 2 раза в сутки – 7,5 мг 2 раза в сутки) с атенололом (50 мг/сут – 100 мг/сут): при сопоставимом снижении ЧСС переносимость ФН в пересчете на один удар снижения ЧСС была в 2 раза больше на фоне ивабрадина [31]. Итак, ивабрадин обладает не меньшей антиишемической активностью, чем БАБ.

Таблица 3. Динамика изменений (от исходного) показателей физической работоспособности и ишемии миокарда за период лечения (исследование ASSOCIATE*)

Показатели, M±SD	Ивабрадин + атенолол (n=441)	Плацебо + атенолол (n=434)	Достоверность, p
Общая продолжительность ФН	24,3±65,3	7,7±63,8	<0,001
Время до начала стенокардии	49,1±83,3	22,7±79,1	<0,001
Время до лимитирующей стенокардии	26,0±65,7	9,4±63,8	<0,001
Время до депрессии сегмента ST на 1 мм	45,7±93,0	15,4±86,6	<0,001

*Изменение параметров в конце активности препарата в секундах.

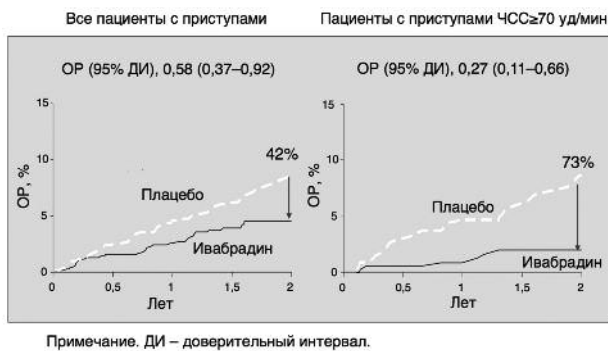
Рис. 3. Метаанализ: влияние ивабрадина на частоту приступов стенокардии у пациентов с ИБС (2,5 тыс.) разных групп.

Примечание. АКШ – аортокоронарное шунтирование, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

В 3-месячном двойном слепом рандомизированном исследовании было обнаружено, что ивабрадин (в дозе 7,5 мг 2 раза в сутки) по сравнению с амлодипином (10 мг/сут) в большей степени (на 27,6 с, $p<0,001$) увеличивал общую продолжительность ФН на фоне более низкой ЧСС и величины двойного произведения [32]. Это указывает на более экономичную работу сердца (более низкую потребность миокарда в O_2) в условиях возросшей нагрузки на фоне приема ивабрадина и расценивается как благоприятный и важный фактор для больного со стенокардией. В обеих группах отмечалось уменьшение количества приступов стенокардии (на 2/3) и потребности в приеме нитроглицерина (в 2 раза).

В 2009 г. M.Tendera и соавт. выполнили метаанализ, оценивающий антиангинальную эффективность ивабрадина у 2,5 тыс. пациентов (средний возраст $60,1 \pm 8,8$ года) со стенокардией (65,9% больных II ФК и 14,4% III ФК) с разными сопутствующими заболеваниями, из которых 50,1% перенесли ИМ и 32,7% реваскуляризацию миокарда [33]. При этом 88,1% больных принимали нитраты, 59,1% – БАБ и 27,4% – АК. Метаанализ показал способность ивабрадина через 3–4 мес уменьшать количество приступов стенокардии на 59,4% (от 51 до 70%) и потребность в приеме нитроглицерина на 53,7% при среднем снижении ЧСС на 14,5% (от 12,4 до 16,3%); рис. 3.

Крупномасштабное исследование BEAUTIFUL как по числу пациентов, так и полученным результатам показало, что у больных с ИБС и фракцией выброса ЛЖ $<40\%$, имеющих ЧСС ≥ 70 уд/мин (т.е. больше «границы запрета» согласно эпидемиологическим данным), замедлением ЧСС (на 13 уд/мин) на терапии ивабрадином против плацебо можно добиться значимого снижения риска серьезных ССО: госпитализаций по поводу фатального/нефатального ИМ (на 36%, $p=0,001$) и потребности в коронарной реваскуляризации (на 30%, $p=0,016$) [27]. Итак, если ивабрадин (средняя доза 6,64 мг 2 раза в сутки) включить

Рис. 4. Исследование BEAUTIFUL: снижение госпитализации по поводу ИМ у пациентов с симптомами стенокардии.

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

в схему стандартной терапии пациента ИБС с ЧСС ≥ 70 уд/мин, то можно предотвратить развитие ИМ у одного из 3 пациентов в течение 2 лет лечения!

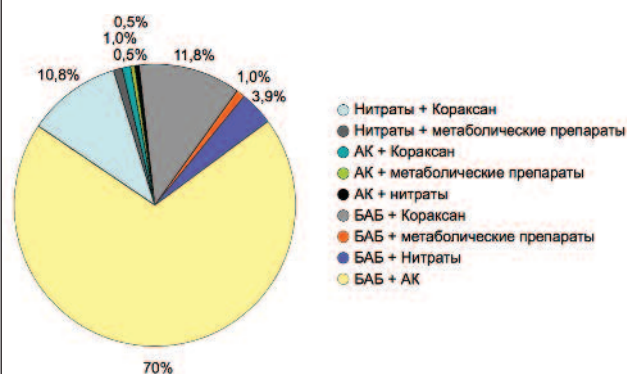
Выделение в исследовании BEAUTIFUL пациентов с симптомлимитирующей стенокардией и ЧСС ≥ 70 уд/мин ($n=712$) показало еще более существенное снижение риска госпитализации по поводу ИМ (на 73%, $p=0,002$ против плацебо), в то же время снижение данного показателя у пациентов без симптомов стенокардии и ЧСС ≥ 70 уд/мин составило 28% ($p=0,025$ против плацебо), а в общей группе пациентов ($n=1507$) с симптомами стенокардии при любой ЧСС – 42% ($p=0,021$ против плацебо); рис. 4 [34].

У 88% пациентов, включенных в исследование BEAUTIFUL, в анамнезе был ИМ. Полученные в BEAUTIFUL результаты обеспечивают потенциальные возможности для включения ивабрадина в терапию больных после перенесенного ИМ. Особенно это актуально для пациентов с сохраняющимися приступами стенокардии или ишемией миокарда, даже после проведенного ЧКВ, а также для больных с противопоказаниями к БАБ или плохой переносимостью [35]. Нельзя забывать и о вазоспастической стенокардии, где ивабрадин может быть эффективным применен, поскольку он не увеличивает коронарный вазомоторный тонус [35]. У большинства пациентов с ИБС, особенно имеющих симптомы ХСН, следует более активно рассматривать применение комбинированной терапии – ивабрадина с БАБ для достижения терапевтического эффекта.

Комбинированная антиишемическая терапия

Рациональность комбинации любых классов препаратов определяется клинической эффективностью, безопасностью и конкретной клинической ситуацией. В реальной практике врачи, как правило, отдают предпочтение комбинации препаратов гемодинамического действия. По данным исследования ПЕРСПЕКТИВА, при лечении больных со стабильной стенокардией чаще других используется комбинация БАБ + нитраты (ее получали 71% пациентов), на

Рис. 5. Распределение пациентов (n=2768) по типу антиангинальных препаратов при проведении двухкомпонентной терапии в исследовании ПЕРСПЕКТИВА, %.



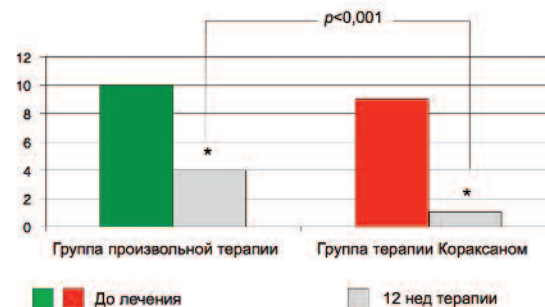
втором месте – комбинация БАБ+АК (11% пациентов) и комбинация АК + нитраты (11% пациентов); рис. 5. Ранее выполненные клинические исследования показывали, что, применение таких комбинаций препаратов ограничено в возможности повышения антиангинальной эффективности монотерапии, а в ряде случаев дает нейтральный эффект (табл. 2) [36–40].

Современные пути оптимизации ведения больного со стабильной стенокардией указывают на целесообразность комбинировать препараты гемодинамического типа действия (БАБ, нитраты, АК) с средствами, не обладающим таковым влиянием, например препаратом специфического действия ивабрадином (Кораксан®) или метаболического типа действия – препаратом триметазидином (Предуктал МВ® – единственный цитопротектор с достаточной доказательной базой для использования в качестве антиангинального препарата, который может назначаться на любом этапе терапии стенокардии) [1, 13].

Разный механизм действия ивабрадина и БАБ позволяет их комбинировать и ожидать хороший аддитивный эффект в предупреждении приступов стенокардии и развития нежелательных эффектов. Доказательства клинической успешности и абсолютной безопасности данной комбинации были продемонстрированы в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ASSOCIATE у больных (n=889) с подтвержденной ИБС (стенокардией) и положительными результатами тестов с ФН [41]. Присоединение ивабрадина в дозе 7,5 мг 2 раза в сутки (у 87% пациентов) или 5 мг 2 раза в сутки (у 13% пациентов) к терапии БАБ – атенололом в дозе 50мг/сут через 4 мес – сопровождалось 3-кратным повышением переносимости ФН и 2-кратным уменьшением частоты приступов стенокардии в неделю (табл. 3). Что это дает больному со стенокардией? Расширение режима двигательной активности – вместо одного лестничного пролета он сможет подняться на три и пройти в 3 раза большее расстояние, чем он проходил, принимая БАБ в монотерапии. Комбинация ивабрадина + БАБ хорошо переносилась, нежелательные явления – 1,1%.

Российское исследование КОНТРОЛЬ продемонстрировало, что добавление ивабрадина к терапии БАБ по сравнению с произвольной коррекцией терапии (включая титрацию доз БАБ у 13% пациентов), произведенной врачом, приводило к 2-кратному снижению ЧСС и количества приступов стенокардии (рис. 6) [42]. Очевидно, что комбинация ивабрадин + БАБ более целесообразна и рациональна у больных

Рис. 6. Исследование КОНТРОЛЬ: динамика приступов стенокардии через 12 нед терапии.



*Наличие достоверного различия на лечении по сравнению с исходным уровнем.

со стенокардией, чем БАБ с нитратами или АК. Очень важно, что ивабрадин способен в определенной степени нивелировать некоторые отрицательные эффекты БАБ, например увеличение резистентности КА и лимитирование повышения коронарного кровотока в период ФН.

В реальной клинической практике терапевтические преимущества комбинации ивабрадина с БАБ или другими препаратами гемодинамического действия недооценены, о чем свидетельствуют результаты исследования ПЕРСПЕКТИВА: получали комбинацию ивабрадин + БАБ только 1% пациентов, ивабрадин + нитраты – 1% и ивабрадин +АК – 0,5% (см. рис. 5). Но если практикующий врач при ведении пациента со стенокардией ставит перед собой задачу поиска наиболее оптимальной схемы антиангинальной терапии, результатом которой должно быть полное устранение симптомов стенокардии (согласно рекомендациям [1, 13]), он обязан постоянно совершенствовать проводимую терапию (в том числе учитывая условия ее хорошей переносимости).

Возвращаясь к представленному клиническому случаю, нашему пациенту стоит рекомендовать добавить к терапии, включающей БАБ, препарат ивабрадин (Кораксан®). Это даст возможность добиться снижения ЧСС до целевого значения без ущерба безопасности, уменьшить количество приступов стенокардии и улучшить прогноз. Если сегодня мы понимаем важность измерения ЧСС у больного ИБС, то мы должны понимать важность снижения ЧСС до целевого значения и у больного со стенокардией с ЧСС>70 уд/мин всегда обсуждать вопрос введения в терапию ивабрадина.

Литература

1. Fibin SD, Gardin JM, Abrams J et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients with Stable Ischemic Heart Disease. JACC 2012; 60 (24): e44–164.
2. Бокерия ЛА, Гудкова РГ. Сердечно-сосудистая хирургия. М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2010.
3. Бубнова МГ, Аронов ДМ, Оганов РГ. и др. Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной практике. Российское исследование «ПЕРСПЕКТИВА» (часть I). Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2010; 6: 47–56.
4. Ипатов ПВ, Кротов АВ, Бойцов СА. Первая помощь при неотложных состояниях с использованием карманных аптечек. Медицина неотложных состояний. 2009; 3–4: 22–3.
5. Гафаров ВВ, Благицина МЮ. Смертность от острого инфаркта миокарда (эпидемиологическое исследование на осно-

- ве программ ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда, МО-НИКА»). Кардиология. 2005; 5: 49–51.
6. Аронов Д.М. Коронарная недостаточность у молодых. М.: Медицина, 1974.
 7. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Медицинское информационное агентство. 3-е изд. М., 2012; с. 208–2012.
 8. Dahlen GH, Guyton JR, Attar M et al. Association of levels of lipoprotein (a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation* 1986; 74: 758–65.
 9. Assman G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein (a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1179–84.
 10. Dahlen GH. Lp(a) lipoprotein in cardiovascular disease. Review and new point. *Atherosclerosis* 1994; 108: 111–26.
 11. Steg PG, James SK, Atar D et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*; doi:10.1093/eurheart/ehs215.
 12. Заключение Совета экспертов российских обществ. Оптимизация терапии статинами пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. *Кардиосоматика* 2011; 4: 87.
 13. Fox K, Garcia MAA, Ardissino D et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1334–81.
 14. Patel SR, Breall JA, Diver DJ, Levy AP. Bradycardia is associated with development of coronary collateral vessels in humans. *Coron Artery Dis* 2000; 11: 467–71.
 15. Pratt CM, McMahon RP, Goldstein S et al. Comparison of subgroups assigned to medical regimens used to suppress cardiac ischemia [the Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study]. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1302–9.
 16. Kolloch R, Legler UF, Champion A et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease findings from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST). *Eur Heart J* 2008; 29: 1327–34.
 17. Fox K, Ford L, Steg PG et al. On behalf of the BEAUTIFUL Investigators. Heart rate a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomized, controlled trial. *Lancet* 2008; doi:10.1016/S-140-6736(08)61171-X.
 18. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. *Кардиология*. 2005; 10: 45–50.
 19. Persky A, Olsson G, Laudou C et al. Minimum heart rate and coronary atherosclerosis: independent relations to global severity and rate of progression of angiographic lesions in men with myocardial infarction at a young age. *Am Heart J* 1992; 123: 606–16.
 20. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 2001; 104 (13): 1477–82.
 21. Beere P, Glagov S, Zarins C. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science* 1984; 226: 180–2.
 22. Custodis F, Baumbach 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: 2377–87.
 23. Hjalmarson A, Gilpin E, Kjeksbus J et al. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 65: 547–53.
 24. Zuanetti G, Hernandez-Bernal F, Rossi A et al. Relevance of heart rate as a prognostic factor in patients with acute myocardial infarction the GISSI experience. *Eur Heart J* 1999; 1 (Suppl. H): H52–H57.
 25. Cucherat M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2007; 28: 3012–9.
 26. Parodi G, Bellandi B, Valenti R et al. Heart rate as an independent prognostic risk factor in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Atherosclerosis* 2010; 211: 255–9.
 27. Fox K, Ford L, Steg PG et al. On behalf of the BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 37: 807–16.
 28. Colin P, Gbaleh B, Monnet X et al. Contributions of heart and contractility to myocardial oxygen balance during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284: H676–H682.
 29. Simon L, Gbaleh B, Puybasset L et al. Coronary and hemodynamic effects of S 16257, a new bradycardiac agent, in resting and exercising conscious dog. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275: 659–66.
 30. Vilaine JP, Thollon C, Villeneuve N et al. Procoralan, a new selective If current inhibitor. *Eur Heart J* 2003; 5 (Suppl. G): G26–35.
 31. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG. Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with stable angina. *Eur Heart J* 2005; 26: 2529–36.
 32. Ruzyllo W, Ford I, Tendera M et al. Antianginal and anti-ischemic effects of ivabradine compared to amlodipine in patients with stable effort angina: a 3-month randomized, double-blind, multicentre, non-inferiority trial. *Drugs* 2007; 67: 393–405.
 33. Tendera M, Bores J, Tardif JC. Efficacy of If Inhibition with Ivabradine in Different Subpopulations with Stable Angina Pectoris. *Cardiology* 2009; 114: 116–25.
 34. Fox K, Ford L, Steg PG et al. On behalf of the BEAUTIFUL Investigators. Relationship between ivabradine and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of a randomized, controlled BEAUTIFUL trial. *Eur Heart J*; doi:10.1093/eurheart/ehp358.
 35. Tardif JC, Berry C. From coronary artery disease to heart failure: potential benefits of ivabradine. *Eur Heart J* 2006; 8 (Suppl. D): D24–D29.
 36. Fox KM, Mulcahy D, Findlay I et al. TIBET Study Group The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET): effects of atenolol, nifedipine SR, and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. *Eur Heart J* 1996; 17: 96–103.
 37. Savonitto S, Ardissino D, Egstrup K et al. Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris. Results of international multicenter angina exercise (IMAGE) study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 311–6.
 38. Klein WW, Jackson G, Tavazzi L. Efficacy of monotherapy compared with combined antianginal drugs in the treatment of chronic stable angina pectoris. *Coron Artery Dis* 2002; 13: 427–36.
 39. Knight C, Fox KM. Amlodipine versus diltiazem as additional antianginal treatment to atenolol. Centralised European Study in Angina Research (CESAR) Investigators. *Am J Cardiol* 1998; 81: 133–6.
 40. Pebrsson SK, Ringqvist I, Ekdahl S et al. Monotherapy with amlodipine or atenolol versus their combination in stable angina pectoris. *Clin Cardiol* 2000; 23: 763–70.
 41. Tardif JC, Ponikowski P, Kaban T. For the ASSOCIATE. 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: 440–8.
 42. Глезер М.Г., Сайгилов Р.Т. от имени участников исследования КОНТРОЛЬ. Антиангинальная эффективность и переносимость ивабрадина в терапии пациентов со стабильной стенокардией: результаты исследования КОНТРОЛЬ (Кораксан в комбинированной терапии с бета-адреноблокаторами у пациентов со стабильной стенокардией. Антиангинальная эффективность и переносимость). *Кардиология*. 2010; 11: 65–75.

Оценка выживаемости больных с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования в зависимости от прохождения этапов реабилитации

Л.А.Эфрос¹, И.В.Самородская²

¹ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Челябинск

²Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН, Москва

Резюме. В ретроспективном исследовании на основании регистра больных с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования проанализированы клинико-функциональные особенности и отдаленная выживаемость у 2398 человек, средний возраст которых $54,8 \pm 6,3$ года, в зависимости от прохождения этапов реабилитации за период с 2000 по 2009 г. Результаты показали, что на санаторный этап направляются больные допенсионного возраста (72,5%) с более легким течением коронарной и миокардиальной недостаточности. Летальность в отдаленном периоде от 1 года до 10 лет в группе лиц, прошедших санаторный этап, составила 7,9%, тогда как среди больных, не прошедших санаторный этап реабилитации, уровень летальности был выше – 8,4%. Анализ дожития по методу Каплана–Мейера у больных, прошедших санаторный этап реабилитации, показал, что 3, 5 и 10-летняя выживаемость значимо выше, чем у больных, не прошедших санаторный этап лечения. Два теста – Gehan's Wilcoxon Test ($p=0,01835$) и Cox-Mantel Test ($p=0,02820$) – подтвердили достоверность результатов сравниваемых групп.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, отдаленная выживаемость, регистр.

Evaluation of patients survival with coronary heart disease after coronary bypass surgery depending on the passage of recovery phase

L.A.Efros, I.V.Samorodskaya

South Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk

A.N.Bakulev Research Center of Cardiovascular Surgery, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Summary. In a retrospective study based on the register of patients with coronary heart disease after coronary artery bypass grafting clinical and functional characteristics and long-term survival in 2398 men, age $54,8 \pm 6,3$ were analyzed, depending on the passage of the recovery phase from 2000 to 2009. The results showed that people of pre-retirement age were sent to the sanatorium therapy stage (72,5%) with a mild coronary and myocardial insufficiency. Mortality in the long-term period of 1 year to 10 years in the group after sanatorium therapy stage was 7,9%, whereas among patients who have not undergone sanatorium rehabilitation mortality rate was higher – 8,4%. Analysis of survival by Kaplan-Meier method of patients after sanatorium rehabilitation revealed that 3, 5 and 10-year survival rate was significantly higher than in those that did not pass the sanatorium stage of treatment. Two tests – Gehan's Wilcoxon Test ($p=0,01835$), Cox-Mantel Test ($p=0,02820$) – confirmed the accuracy of the comparison groups.

Key words: ischemic heart disease, coronary artery bypass surgery, long-term survival, the register.

Сведения об авторах

Эфрос Лидия Александровна – канд. мед. наук, асс. каф. госпитальной терапии №2 ГБОУ ВПО ЮУГМУ. E-mail: LLA1905@mail.ru

Самородская Ирина Владимировна – д-р мед. наук, проф., гл. врач ИК и СХ НЦССХ им. А.Н.Бакулева. E-mail: samor2000@yandex.ru

Введение

Среди методов хирургического лечения ишемической болезни сердца (ИБС) наиболее часто используются аортокоронарное (АКШ) и маммарокоронарное шунтирование (МКШ), чрескожные вмешательства на коронарных сосудах (Б.В.Шабалкин, 2001; Р.С.Акчурин, А.А.Ширяев, 2004).

Цель любого из названных кардиохирургических вмешательств заключается в том, чтобы восстановить коронарный кровоток, устранить основные клинические проявления ИБС, повысить качество и продолжительность жизни оперированных больных, повысить их физическую работоспособность (В.Н.Ардашев, 1998; Д.М.Аронов, 2001; Д.М.Аронов, М.Г.Бубнова, 2010; В.И.Бураковский и соавт., 1985). По данным В.М.Клюжева и соавт. (1998 г.), операция АКШ в 75–85% случаев избавляет от болевого син-

дрома, улучшает качество жизни и 5-летний прогноз выживаемости. Вместе с тем коронарное шунтирование (КШ) не устраняет основных причин развития заболевания атеросклеротической природы. Неэффективно проведенная реабилитация, включая недостаточное управление основными факторами кардиоваскулярного риска, может свести на нет результаты выполненной операции (J.G.Motwani, E.J.Topol, 1998; S.M.Grundy и соавт., 1999; A.T.Pearson, 2002; J.C.Fruchart и соавт., 2004).

В свое время была доказана эффективность медицинской, физической, психологической, трудовой, социальной реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда (Е.И.Чазов, 2000, 2010). Однако при увеличивающихся год от года операциях по поводу коронарного атеросклероза возникает необходимость решения ряда организационных и методиче-

ских вопросов по созданию системы поэтапной реабилитации больных после восстановительных операций на коронарных сосудах сердца.

Больным после КШ показано прохождение всех 3 этапов (стационарного, санаторного, амбулаторного) с обращением особого внимания на контроль факторов кардиоваскулярного риска и качество комплексного медицинского лечения.

Важное место в совершенствовании реабилитации больных с ИБС после реконструктивных операций на сосудах сердца и оценки эффективности выполненных операций в ближайшем и отдаленном периодах придается регистрам и базам данных больных, оперированных по поводу ИБС (Р.С.Акчурин, А.А.Ширяев, 2004; П.Р.Солтоски, 2005). Составление регистра является трудоемким и дорогостоящим процессом, что, вероятно, ограничивает широкое внедрение данной формы в медицинскую практику и, соответственно, не решает вопросы информационной поддержки такого рода системы.

В настоящее время активно разрабатываются и внедряются в практическое здравоохранение персонализированные базы данных и регистры для систематизации информации и решения управленческих задач [1–3]. В перспективе сбор, накопление, хранение, обработка и обеспечение необходимыми данными всех участников системы оказания медицинской (в нашем случае кардиохирургической) помощи, а также справочное и информационное обслуживание целесообразно возложить на единый информационный центр – специализированный регистр, функционирующий на базе одного учреждения. Использование такого регистра в практике управления здравоохранением позволит проследить динамику показателей состояния пациентов во временном интервале по разным ключевым точкам (до операции, на стационарном, санаторном и амбулаторном этапах). В связи с этим апробация применения таких систем в практической деятельности является актуальной, в том числе для мониторинга состояния пациентов после проведенного кардиохирургического лечения.

Цель – провести комплексную оценку клинико-функционального статуса больных с ИБС после КШ и определить 10-летнюю выживаемость пациентов с построением кривой дожития Каплана–Мейера в зависимости от прохождения этапов реабилитации.

Материалы и методы

В основу положен анализ материалов регистра больных, прооперированных по поводу ИБС в Челябинском межобластном кардиохирургическом центре (ЧМКЦ) на базе Челябинской областной клинической больницы за период с 2000 по 2009 г. В анализ включены 2398 больных с ИБС, перенесших КШ (в сочетании или без коррекции порока клапанов сердца и/или резекцией аневризмы левого желудочка – ЛЖ), из них 2169 мужчин (90,4%) и 229 женщин (9,6%). Средний возраст больных на момент операции составил $54,8 \pm 6,3$ года, у мужчин – $54,5 \pm 5,8$, женщин – $57,4 \pm 7,5$.

На основании данных регистра были сформированы 2 группы пациентов:

- 1-я – пациенты, перенесшие операцию КШ и прошедшие санаторный этап реабилитации в 2000–2009 гг. в санатории «Кисегач» г. Чебаркуль Челябинской области;
- 2-я – пациенты, перенесшие операцию КШ, но прошедшие только стационарный этап реабилитации в 2000–2009 гг.

Сведения о состоянии здоровья пациентов, зафиксированные в регистре, были получены на основании изучения анамнезов заболевания, жизни, данных физикального осмотра и клинико-инструментального исследования больных. В рамках данного информационного ресурса предусмотрена также регистрация сведений о летальных исходах на основании учета данных, содержащихся в протоколах патологоанатомических вскрытий, журналов регистрации летальности медицинского учреждений, материалов отдела адресно-справочной работы УВД России по Челябинской области, материалов ФГУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы» по Челябинской области». Для учета перечисленной информации о каждом пациенте предусмотрена электронная версия карты сбора информации о больном с ИБС после реконструктивной операции на сосудах сердца, являющейся одной из основных учетных форм в рамках регистра.

В карте каждого пациента предусмотрены регистрация данных о выполненном полном клиническом и инструментальном обследовании, результаты оценки состояния сердечно-сосудистой системы с определением тяжести коронарной недостаточности (функциональные классы – ФК – стенокардии) на основе рекомендаций АСС/АННА и классификации Канадского сердечно-сосудистого общества. Также в этой учетной форме отражены степень хронической сердечной недостаточности (ХСН), оценка степени ее тяжести (стадия, ФК) на основании Российских национальных рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов и Общества специалистов по сердечной недостаточности. Эхокардиографическое и доплеровское исследования выполнены на аппаратах Sonos 100 и Ultramark (США) в М и В-режимах. Определены размеры камер сердца в систолу и диастолу, толщина стенок миокарда, фракция выброса (ФВ), конечный систолический и конечный диастолический объемы ЛЖ. Данные регистра позволяют фиксировать и анализировать индивидуальные факторы риска согласно Российским национальным рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов и Общества специалистов по сердечной недостаточности (2009, 2011).

База данных регистра ассоциирована с программой статистического анализа, что позволяет после регистрации данных в карте производить расчеты основных статистик для любых выборок больных.

Для первичного ввода и создания базы данных использован табличный процессор Microsoft Excel, для последующей обработки – статистический пакет программ SPSS. Усредненные показатели представлены как $M \pm SD$ (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение). Сравнение показателей в группах выполнено с помощью критерия Стьюдента для количественных и χ^2 – для качественных показателей. Выживаемость рассчитана по методу Каплана–Мейера, достоверность различий между кривыми выживаемости оценена на основании log-rank test. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Сопоставление возрастной структуры пациентов показало, что наиболее часто на операцию КШ направляются пациенты в возрасте 45–54 лет. Сравнение двух групп больных (1-я – прошедшие стационарное лечение и санаторный этап, 2-я – прошедшие только стационарный этап) не выявило существенных различий. Однако обращал на себя внимание

Таблица 1. Возрастно-половая структура больных с ИБС после КШ за период с 2000 по 2009 г. (n=2398)

Возраст, лет	Пациенты, прошедшие санаторный этап реабилитации после КШ (n=602)				Пациенты, не прошедшие санаторный этап реабилитации после КШ (n=1796)				Общее число больных			
	муж.		жен.		муж.		жен.		муж.		жен.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<34	2	0,3	–	–	10	0,5	–	–	12	0,5	–	–
35–44	34	5,6	3	0,5	125	6,9	5	0,3	159	6,6	8	0,3
45–54	270	44,8	24	4,0	642	35,7	43	2,4	912	38,0	67	2,8
55–64	217	36,0	19	3,2	657	36,6	97	5,4	874	36,4	116	4,8
>65	30	5,0	3	0,5	182	10,1	35	1,9	212	8,8	38	1,6
Всего...	553	91,9	49	8,1	1616	90,0	180	10,0	2169	90,5	229	9,5

Таблица 2. Распределение больных по трудовому статусу

Возраст	Пациенты, прошедшие санаторный этап реабилитации (n=602)				Пациенты, не прошедшие санаторный этап реабилитации (n=1796)				Общее число больных (n=2398)			
	муж.		жен.		муж.		жен.		муж.		жен.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Допенсионный	470	78,1	27	4,5	1195	66,5	48	2,7	1665	69,4	75	3,1
Пенсионный	83	13,8	22	3,6	421	23,4	132	7,3	504	21,0	154	6,4

тот факт, что среди пациентов, прошедших санаторный этап лечения, было несколько больше больных в возрасте 44–54 года (44,8%), чем в группе не прошедших (35,7%). Кроме того, среди больных 2-й группы было 10,1% пациентов в возрасте старше 65 лет, в то время как среди прошедших санаторный этап реабилитации таких больных было только 5,0% (табл. 1).

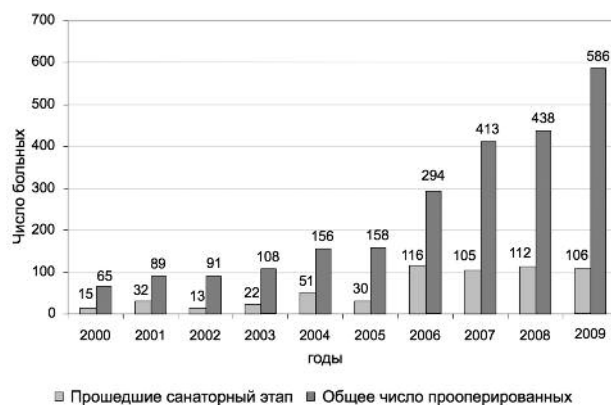
При оценке статуса трудоспособности в 1-й группе больных преобладали пациенты допенсионного возраста как среди мужчин, так и женщин (78,1 и 4,5% соответственно), так как неработающие пенсионеры не включены в программу по санаторному долечиванию – их число составляет 13,8 и 3,6%. Среди пациентов 2-й группы преобладают лица допенсионного возраста у мужчин, однако женщин пенсионного возраста больше, чем допенсионного, внутри группы (7,3% по сравнению с 2,7%), табл. 2.

При анализе по основным немодифицируемым и модифицируемым факторам риска ИБС в 2 группах наблюдения высокую частоту имели ожирение, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия. Возможно, низкая частота доли курящих пациентов в группах и низкий показатель больных с отягощенной наследственностью обусловлены недостаточно качественным сбором анамнеза жизни и заболевания при ретроспективном исследовании (табл. 3).

При проведении исследования выявлены некоторые различия в клинко-функциональных показателях. Как видно из табл. 3, на операцию направлялись больные с перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе: в 1-й группе – 72,7%, 2-й – 78,6% случаев. Больные имели высокий класс стенокардии (III–IV ФК): в 1-й группе – 90,6%, 2-й – 92,2%. При этом во 2-й группе преобладают больные с IV ФК: 28,4% по сравнению с 1-й группой – 23,7%.

Наличие тяжелой сердечной недостаточности у больных, направленных на санаторный этап с ХСН 3 стадией не было. При сравнении двух групп больных с ХСН 26 стадией на стационарном этапе (16,5%) больше по сравнению с больными, направленными на санаторный этап (11,1%). Пациенты с IV ФК по NYHA в 1-й группе составили 13,5% (по сравнению со 2-й – 21,0%). Следует отметить, что чаще всего на санаторный этап реабилитации направлялись больные, имеющие значение ФВ после операции больше 50%, несмотря на наличие в анамнезе перенесенного

Рис. 1. Динамика абсолютного числа больных с ИБС после КШ, прошедших санаторный этап реабилитации.



инфаркта миокарда у большинства больных. Доля больных с ФВ менее 50% после операции была незначительна и составила в 1-й группе 13,4%, 2-й – 16,5%.

Анализ клинко-функциональных показателей выявил различия у больных сравниваемых групп по типам операции. Наиболее часто на санаторный этап направляются пациенты, прошедшие сочетанную операцию АКШ + МКШ, что составляет 69,4% в 1-й группе. Больные с ИБС, прошедшие комбинированные операции по протезированию клапанов и КШ, в 1-й группе составили 2,1% по сравнению со 2-й группой (4,7%), а также комбинированные операции по резекции аневризмы ЛЖ и КШ в 1-й группе составили 8,3% по сравнению со 2-й (12,6%).

Полученные данные свидетельствуют о том, что на санаторный этап реабилитации направлялись преимущественно больные с более легким течением коронарной и миокардиальной недостаточности.

Сопоставление общего числа прооперированных пациентов и числа больных, прошедших санаторный этап реабилитации, показало в целом значительное возрастание обоих показателей в течение периода наблюдения (рис. 1). Так, если в 2000 и 2001 гг. было выполнено 65 и 89 операций КШ соответственно (при этом санаторное лечение прошли 15 и 33 пациента соответственно), то в 2007–2009 гг. вы-

Таблица 3. Клинико-функциональные, социально-демографические характеристики и виды хирургического лечения больных с ИБС в ЧМКЦ в 2000–2009 гг. (n=2398)

Показатели		Пациенты, прошедшие санаторный этап реабилитации (n=602)		Пациенты, не прошедшие санаторный этап реабилитации (n=1796)		p
Факторы риска		абс.	%	абс.	%	
Курящие		86	14,3	252	14,0	>0,05
Отягощенная наследственность		112	18,6	309	17,2	>0,05
Ожирение		491	81,6	1465	81,6	>0,05
Артериальная гипертензия		384	63,8	1190	66,2	<0,001
Сахарный диабет		39	6,5	145	8,1	<0,05
Гиперхолестеринемия		542	90,0	1581	88,0	<0,05
Клинико-функциональные характеристики						
ПИК		438	72,7	1411	78,6	<0,05
Наличие аневризмы		75	12,4	314	17,5	<0,05
ФК стенокардии	I	13	2,1	37	2,1	>0,05
	II	43	7,1	104	5,8	
	III	403	66,9	1145	63,8	
	IV	143	23,7	510	28,4	
Недостаточность кровообращения, стадии	I	181	30,1	475	26,4	<0,05
	1	23	3,8	87	4,8	
	2a	331	55,0	934	52,0	
	2б	67	11,1	297	16,5	
	3	–	–	3	0,2	
ФК сердечной недостаточности (по NYHA)	I	11	1,8	25	1,4	<0,001
	II	117	19,4	268	14,9	
	III	393	65,3	1126	62,7	
	IV	81	13,5	377	21,0	
Ангиографическая характеристика						
Поражение сосудов	1	60	10,0	158	8,8	>0,
	2	116	19,3	335	18,6	05
	3	204	33,9	603	33,6	
	Множественное	222	36,9	700	38,9	
ФВ до операции	<50%	89	14,8	368	20,5	<0,05
	>50%	513	85,2	1428	79,5	
ФВ после операции	<50%	81	13,4	296	16,5	>0,05
	>50%	521	86,5	1453	80,9	
Сведения об операции						
АКШ		60	10,0	210	11,7	<0,05
МКШ		61	10,1	130	7,2	
АКШ + МКШ		418	69,4	1144	63,7	
Протезирование МК (АК) + АКШ, МКШ, МКШ + АКШ		13	2,1	85	4,7	
Резекция аневризмы + АКШ, МКШ, МКШ + АКШ		50	8,3	227	12,6	

полнялось от 413 до 586 операций в год. На санаторное лечение в 2007–2009 гг. было направлено от 105 до 112 пациентов соответственно.

Расчет доли больных, прошедших санаторный этап реабилитации, от общего числа больных, которым было выполнено кардиохирургическое лечение ИБС, показал, что значение этого показателя в течение периода наблюдения колебалось от 14,3 до 40,0% (рис. 2). Тревожным является тот факт, что в течение последних 5 лет доля таких пациентов снизилась с 39,5% в 2006 г. до 18,1% в 2009 г. При этом полученные данные свидетельствуют, что от 60 до 80% больных в разные годы не прошли санаторного этапа реабилитации. С учетом отмеченного увеличения числа больных, которым выполнялось кардиохирургическое лечение, наблюдаемая тенденция свиде-

тельствует о том, что с каждым годом происходит значительное возрастание абсолютного числа пациентов, не получающих важнейшего компонента лечения ИБС – санаторной реабилитации. Общее число таких больных увеличилось с 50–128 человек в год в 2000–2004 гг. до 308–480 больных в год в 2005–2009 гг.

Сравнение показателей летальности в отдаленном периоде после операции показало, что в группе лиц, прошедших санаторный этап, значение показателя составило 7,9%, тогда как среди больных, не прошедших санаторный этап реабилитации, уровень летальности был выше – 8,4% (табл. 4). Соответственно, и оценка выживаемости больных в зависимости от прохождения ими санаторного этапа реабилитации показала в целом более высокие значения показате-

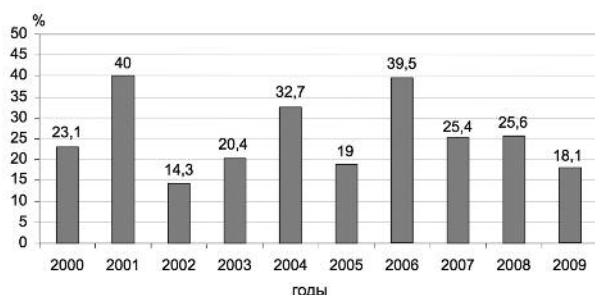
Таблица 4. Показатели летальности и выживаемости больных с ИБС после КШ в 2000–2009 гг.

Характеристики	Пациенты, прошедшие санаторный этап реабилитации (n=602)	Пациенты, не прошедшие санаторный этап реабилитации (n=1796)
Летальность в отдаленном периоде после операции, %	7,9	8,4
Кумулятивная выживаемость, %		
3-летняя	92,0	88,5
5-летняя	89,0	86,2
10-летняя	77,6	73,7

Таблица 5. Инвалидность больных с ИБС после КШ в 2000–2009 гг.

Инвалидность больных	Пациенты, прошедшие санаторный этап реабилитации (n=602)		Пациенты, не прошедшие санаторный этап реабилитации (n=1796)	
	абс.	%	абс.	%
Инвалидность до операции	137	22,8	690	38,4
Инвалидность после операции	223	37,0	400	22,3
Общее число инвалидов (имевших инвалидность до операции и получивших инвалидность после)	360	59,8	1090	60,7

Рис. 2. Доля пациентов, прошедших санаторный этап реабилитации после КШ.



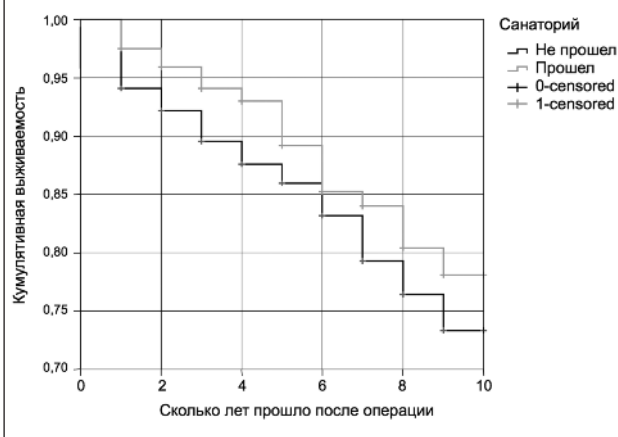
лей у больных 1-й группы: уровни 3, 5 и 10-летней выживаемости у них были значимо выше ($p < 0,05$), чем среди пациентов, не прошедших санаторный этап лечения (см. табл. 4, рис. 3).

С целью проверки достоверности различий применялись 2 теста – Gehan's Wilcoxon Test ($p = 0,01835$) и Cox-Mantel Test ($p = 0,02820$). Оба теста подтвердили достоверно более высокий уровень 3 и 5-летней выживаемости больных, прошедших санаторный этап лечения.

Полагают, что основным показателем, определяющим эффективность кардиохирургического лечения больных, следует считать степень восстановления их трудоспособности и сроки возобновления трудовой деятельности. Возвращение к служебной деятельности после КШ следует рассматривать как самостоятельную задачу реабилитации, решение которой является важнейшим фактором улучшения соматического и психического статуса больных.

Проведенные исследования продемонстрировали различия показателей, характеризующие инвалидность больных в зависимости от прохождения санаторного этапа реабилитации после кардиохирургического лечения. Как представлено в табл. 5, среди пациентов, не прошедших санаторный этап, 38,4% имели инвалидность до операции, в то время как среди 1-й группы было значимо меньше больных, имевших инвалидность до операции (22,8%). Обращал на себя внимание и тот факт, что значительно больше была доля больных, получивших инвалидность после кардиохирургического лечения, среди тех, кто прошел санаторный этап реабилитации – 37% (во 2-й группе таких пациентов было только 22,3%). В итоге общая доля пациентов с инвалидностью в отдален-

Рис. 3. Выживаемость больных в отдаленном периоде после КШ в зависимости от прохождения санаторного этапа реабилитации.



ном послеоперационном периоде после КШ была практически одинаковой в сравниваемых группах пациентов.

Обсуждение результатов

В настоящее время исследователи сходятся в том, что у пациентов, прошедших стационарный, санаторный и диспансерно-поликлинический этапы реабилитации, клинико-функциональные показатели обычно лучше, а возвращаемость к труду выше, чем у пациентов, не прошедших эти этапы [4–7]. К сожалению, в нашей стране «налицо деградация стационарно-санаторной реабилитации кардиальных больных»: в стране функционирует всего около 20 санаториев, выполняющих такие функции [4]. Не используется санаторный этап реабилитации, профсоюзы и предприятия не могут сохранить санатории как одно из важнейших звеньев в системе профилактики и реабилитации.

Анализ современного состояния реабилитации кардиохирургических больных, прошедших лечение в ЧМКЦ, показал, что значительная их часть не проходят санаторный этап реабилитации. В настоящее время в связи с особенностями законодательства бесплатное прохождение данного этапа лечения после перенесенных оперативных вмешательств на сердце предусмотрено лишь для работающего населения. Основную долю больных с ИБС, прошедших лечение в кардиохирургическом центре, составляют

лица допенсионного возраста (72,5%), среди них пациентов в возрасте 44–54 года – 44,8%. Общая доля прошедших санаторный этап от всех прооперированных составила 27,1%, оставшаяся часть не имеют такой возможности и должны проходить реабилитацию по месту жительства либо на платной основе. Санаторный этап несколько чаще проходят пациенты в относительно молодом возрасте, с несколько лучшими клинико-функциональными характеристиками по сравнению с группой тех, кто не прошел санаторный этап реабилитации после кардиохирургического лечения.

Следует отметить, что в целом ряде населенных пунктов региона отсутствуют возможности кардио-реабилитации. В этих условиях специалисты кардиохирургической службы ЧМКЦ вынуждены усиливать возможности госпитального этапа реабилитации, увеличивая сроки пребывания больного в стационаре после кардиохирургического вмешательства.

Анализ ситуации показывает, что в рамках системы здравоохранения региона пока должным образом не налажен амбулаторный этап реабилитации кардиохирургических больных. Нередко пациенты, прошедшие кардиохирургическое лечение, обращаются к специалистам ЧМКЦ по телефону за консультативной помощью, сообщая об отсутствии на местах в городах и селах региона необходимых специалистов, к которым они могли бы обратиться по вопросам реабилитации после проведенного кардиохирургического лечения.

Таким образом, очевидной представляется необходимость налаживания в регионе системы специализированной лечебно-реабилитационной помощи, способствующей активизации пациентов, их возврату к труду и активной жизни. Необходимо отметить, что важнейшей задачей такого рода системы является исключение поздних осложнений, снижение уровня летальности, повышение выживаемости пациентов. Для чего представляется целесообразным повышение возможностей реабилитации больных кардиохирургического профиля по месту их оперативного лечения, поскольку в ходе этого процесса необходим регулярный контроль факторов риска с проведением клинико-лабораторных обследований пациентов с постоянным пополнением данных регистра.

Эффективность реабилитационных программ после КШ подтверждена многими авторами, причем показано, что ее выраженность в условиях реабилитационного центра значительно выше, чем в амбулаторных [2, 3, 8, 9]. При анализе за 10-летний период в исследовании B.Hedback и соавт. (2001 г.) смертность и повторные госпитализации в группе, проходившей восстановительное лечение после КШ по специальной комплексной программе, были значительно ниже, чем в группе стандартного амбулаторного наблюдения [3]. С этим согласуются и результаты нашего исследования.

В целом следует отметить, что методы реабилитации кардиологических больных после хирургических вмешательств за последние годы претерпели значительные изменения [6]. Пересмотрены ранее разработанные критерии ограничения, используются современные более точные и объективные методы контроля за состоянием пациентов на разных этапах реабилитации, более полно используются психофизиологические подходы [4, 5, 8, 9]. Все это необходимо учитывать и при дальнейшей оптимизации программ реабилитации и систем их мониторинга, в

частности представленной в нашей работе в виде регистра кардиохирургических больных.

В то же время наше исследование показало, что до настоящего времени в системе регионального здравоохранения не создана целостная и комплексная система планирования и учета реабилитационных мероприятий в отношении больных, получивших кардиохирургическое лечение, как составной части программы государственных гарантий обеспечения населения бесплатной медицинской помощью. Практически отсутствуют полные и достоверные данные как о потребностях в этом виде помощи в масштабах региона, так и о фактически выполненных объемах такого рода мероприятий в медицинских учреждениях всех форм собственности и ведомственной принадлежности, дифференцированных по видам вмешательств, источникам оплаты и месту жительства больных.

Изменения законодательства Российской Федерации с 1 января 2010 г. привели к тому, что санаторный этап долечивания сразу после операций на сердце стал практически недоступен, а неработающие пенсионеры не включены в программы по санаторному долечиванию. Этот факт, безусловно, должен быть учтен в аспекте дальнейшего совершенствования системы кардиохирургической помощи населению региона. Безусловно, дальнейшее развитие и совершенствование системы этапной медицинской реабилитации будут способствовать повышению уровня выживаемости и качества жизни пациентов, подвергшихся инвазивному вмешательству по поводу заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также их полноценному возврату к трудовой деятельности.

Литература

1. Бокерия ЛА. Хирургическое лечение больных с сосудистой патологией в Российской Федерации. *Здравоохранение: журнал для руководителя и главного бухгалтера*. 2010; 6: 15–24.
2. Arampiatzis CA, Lemos PA, Hoya A et al. Elective Sirolimus-Eluting Stent Implantation for Left Main Coronary Artery Disease: Six-Month Angiographic Follow-up and 1-Year Clinical Outcome. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 62: 292–6.
3. Hedback B, Perk J, Hornblad M, Ohlsson U. Cardiac rehabilitation after coronary artery bypass surgery: 10-year results on mortality, morbidity and readmissions to hospital. *J Cardiovasc Risk* 2001; 8 (3): 153–8.
4. Аронов ДМ, Карпов ЮА. Кардиологическая реабилитация в России нуждается в коренной реорганизации. *Кардиол. вестн*. 2010; V (XVII), 2: 5–11.
5. Корягина НА. Вопросы медицинской реабилитации у больных с нарушениями ритма при ишемической болезни сердца. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. 2007; 2: 21–6.
6. Чазов ЕИ. Кардиологическая реабилитация. *CardioСomатика*. 2010; 1: 9–10.
7. Шакула А. Медицинская реабилитация больных ишемической болезнью сердца после операции аортокоронарного шунтирования. *Врач*. 2007; 5: 76–9.
8. Ардашев ВН, Замотаев ЮН, Антошина ИИ и др. Амбулаторный этап реабилитации в улучшении качества жизни больных ишемической болезнью сердца, перенесших прямую реваскуляризацию миокарда. *Физиотерапия, бальнеология, реабилитация*. 2003; 2: 10–2.
9. Аретинский ВБ, Антюфьев ВФ. Особенности восстановительного лечения пациентов после хирургической реваскуляризации миокарда. *Сб. науч. ст. Современные технологии восстановительной медицины. Медицинская реабилитация пациентов с болезнями сосудов сердца и мозга*. Екатеринбург: УГТА, 2004; с. 38–9.

Клинико-экспериментальное исследование эффективности триметазидина при ишемии миокарда

О.В.Ромашенко

ФГАОУ ВПО Белгородский государственный национальный исследовательский университет

Резюме. Выполнено рандомизированное контролируемое клиническое исследование эффективности триметазидина (Предуктала МВ) у 95 пациентов со стабильной стенокардией напряжения. Обнаружено достоверное повышение эффективности комплексной фармакотерапии ишемической болезни сердца (ИБС) при добавлении триметазидина в сравнении с базисным лечением в 2 раза за счет более выраженного антиангинального эффекта и повышения физической работоспособности. Дополнительное назначение триметазидина при ишемии миокарда способствовало уменьшению энергодиффицита и тканевой гипоксии. Последняя позиция подтвердилась экспериментальными данными: у крыс-самцов линии Вистар при моделированной ИБС введение триметазидина приводило к повышению утилизации углеводов с энергетическими целями в сердечной мышце, что сопровождалось признаками стабилизации мембран клеток сердца и уменьшением степени тканевой гипоксии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, метаболизм, пациенты, крысы, триметазидин (Предуктал МВ).

Cliniko-experimental research of trimetazidine efficiency at the myocardium ischemia

O.V.Romashchenko

The Belgorod state national research university

Summary. The randomized controllible clinical research of Trimetazidine (Preductal MB) efficiency was spent at 95 patients with a stable angina pectoris. There were revealed the authentic increase in 2 times of treatment's clinical efficiency in patients, who in addition to basic therapy appointed Trimetazidine for the account of more expressed antianginal effect and increase of physical working capacity. Additional appointment of Trimetazidine at a myocardium ischemia promoted the reduction of energy deficiency and tissue hypoxia. Last position has proved to be true according to experimental data: at rats - males of line Vistar at experimental IHD the introduction of Trimetazidine led to increase of recycling of carbohydrates with the power purposes in a cardiac muscle that was accompanied by signs of stabilisation of cardiomyocytes' membranes and reduction of degree of tissue hypoxia.

Key words: ischemic heart disease, stable angina pectoris, metabolism, patients, rats, Trimetazidine (Preductal MB).

Сведения об авторе

Ромашенко Олеся Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. биохимии и фармакологии ФГАОУ ВПО НИУ БелГУ.

E-mail: Romashenko@bsu.edu.ru

Введение

Распространенность и смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) в Российской Федерации и странах ближнего зарубежья остается высокой, несмотря на принятые стандарты лечения и внедрение в клиническую практику принципов доказательной медицины [1–4]. Базисное лечение стабильной стенокардии напряжения (СН) предусматривает назначение антиагрегантов, β-адреноблокаторов, статинов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, что имеет определенный доказанный клинический результат и положительное влияние на прогноз [4]. Однако при ишемии миокарда наблюдаются также серьезные метаболические нарушения в кардиомиоцитах, требующие дополнительной медикаментозной коррекции [5, 6]. Единственным кардиоцитопротектором, рекомендованным Европейским обществом кардиологов, Американским обществом кардиологов и Всероссийским научным обществом кардиологов для лечения СН, является триметазидин (Предуктал МВ) – препарат с доказанной антиангинальной эффективностью [4]. Несмотря на достаточно широкую изученность данного препарата, в том числе и в многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях [7–11], представляет интерес проведение клинико-экспериментальных параллелей для выяснения тонких механизмов его эффективности.

Целью настоящего клинико-экспериментального исследования явилось определение клинической эффективности триметазидина (Предуктала МВ) у пациентов с СН, а также экспериментальное обоснование механизма действия данного препарата.

Материалы и методы исследования

Клиническая часть исследования была выполнена на базе кардиологического отделения №1 Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа. Объектом открытого рандомизированного клинического исследования стали 95 пациентов с диагнозом ИБС: имеющие СН I–III функционального класса (ФК), постинфарктный кардиосклероз (69% пациентов) в сочетании с гипертонической болезнью II–III стадии, 2–3-й степени, осложнившиеся хронической сердечной недостаточностью I–IIA стадии, I–III ФК по NYHA (New York Heart Association). У 33% больных сопутствующим заболеванием был сахарный диабет типа 2 разной степени тяжести. Верификация диагноза, комплекс обследований и лечебная тактика проводились согласно Рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (2008 г.) [4]. Больных разделили на 2 группы: 1-ю составили 43 пациента, которые получали только базисное лечение (антиагреганты, β-адреноблокаторы, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фер-

Таблица 1. Показатели энергетического обмена в динамике лечения пациентов со стенокардией напряжения (M±m)

Показатель, мкмоль/л	Базисная терапия (n=43)		Базисная терапия + триметазидин (n=52)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
АТФ сыворотки крови	209,40±5,10	231,88±9,85	219,70±3,89**	236,29±3,91**
АТФ/АДФ сыворотки крови	1,46±0,07*	1,85±0,13*	1,64±0,06***	2,02±0,08***
АДФ сыворотки крови	179,88±34,63	129,01±6,63	139,51±3,40**	120,87±3,57**
2,3-ДФГ эритроцитов	7,40±0,36*	5,77±0,08*	7,64±0,17***	6,21±0,11***

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ – достоверность различий между группами до и после лечения.

мента, при необходимости – диуретики, антиаритмики и гипогликемические средства), 2-ю – 52 пациента, которым дополнительно к базисной терапии назначали триметазидин (Предуктал МВ, «Лаборатории Сервье», Франция) в дозе 35 мг по 1 таблетке 2 раза в день на протяжении 6 нед. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, тяжести течения заболевания. Средний возраст пациентов 1-й группы составил 56,37±1,42 года, 2-й группы – 57,92±1,19 года ($p > 0,05$).

Клиническую эффективность медикаментозной терапии оценивали методом экспертных оценок по субъективным и объективным показателям с расчетом коэффициента эффективности лечения в процентах по разработанному нами способу (патент Украины №58859 А [12]) применительно к пациентам со стенокардией.

Среди показателей эффективности оценивали субъективное (по жалобам) и объективное (по физикальным данным) улучшение состояния больного, снижение ФК стенокардии, улучшение фазы реполяризации на электрокардиограмме (ЭКГ), снижение степени опасности аритмий, снижение артериального давления, улучшение систолической и/или диастолической функции левого желудочка, снижение ФК либо стадии хронической сердечной недостаточности, улучшение физической работоспособности (по тесту 6-минутной ходьбы). Кроме того, у пациентов определяли состояние энергетического обмена по показателям концентрации свободных нуклеотидов – аденозинтрифосфорной и аденозиндифосфорной кислот (АТФ и АДФ) в сыворотке крови с расчетом их соотношения; состояние тканевой гипоксии оценивали по уровню 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ) в эритроцитах биохимическими методами [13, 14].

Экспериментальную часть исследования проводили на базе кафедры биологической химии Харьковского государственного медицинского университета. Объектом исследования явились 16 крыс-самцов линии Вистар в возрасте 10 мес, которых содержали в стандартных условиях вивария. Использовали следующие группы животных:

- 1) интактные крысы (n=6);
- 2) крысы с экспериментальной ИБС (n=5);
- 3) крысы с ИБС, которым вводили триметазидин (n=5).

Возраст животных был выбран из позиции соответствия 10-месячных крыс среднему возрасту человека.

Моделирование ИБС проводили по методу, описанному Д.В.Гаман (2011 г.) [15]: ежедневно в течение 7 дней подкожно крысам вводили 0,1 мл 0,1% раствора адреналина и 1 мл 2,5% эмульсии гидрокортизона. Дозу вводимого с терапевтической целью триметазидина (чистого сухого вещества фирмы Sigma Aldrich) рассчитывали по формуле Ю.Р.Рыболовлева – она составила 0,5 мг на 100 г тела крысы в 2 мл 0,9% раствора NaCl внутривенно 2 раза в сутки, что эквивалентно рекомендуемой дозе триметазидина для человека (35 мг 2 раза в сутки перорально). Животных выводили из эксперимента через 10 дней после вве-

дения триметазидина путем декапитации. Сердце перфузировали охлажденным 0,9% раствором NaCl. Приготовление гомогенатов миокарда и выделение митохондрий производили по методу, описанному Н.П.Мешковой, С.Е.Севериным [16]. Из гепаринизированной крови выделяли эритроциты центрифугированием. Отмытые эритроциты использовали для определения содержания 2,3-ДФГ и свободных нуклеотидов (АТФ и АДФ) [13]. В сыворотке крови определяли содержание АТФ, АДФ, пирувата, лактата, МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ) с помощью наборов реагентов фирмы HBP DAC-SpectroMed (Кишинев, Молдова), активность лактатдегидрогеназы 1-го типа (ЛДГ-1) – с помощью наборов реагентов фирмы LabSystem (Финляндия); в митохондриях исследовали активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ), цитратсинтазы (ЦС) и пируватдегидрогеназы (ПДГ) [16]; в гомогенате миокарда определяли активность гексокиназы, креатинфосфокиназы (КФК), фосфофруктокиназы (ФФК), уровень пирувата, лактата и АТФ [15, 16].

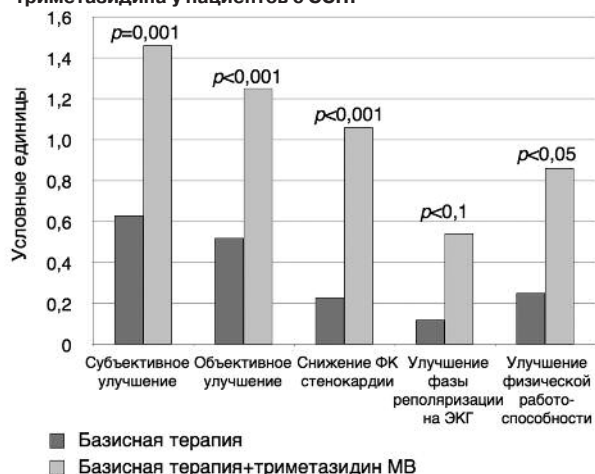
Полученные данные обрабатывали с помощью статистической программы SPSS for Windows 11. Применялся метод сравнения двух средних на основании t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенного клинического исследования пациентов с ССН обнаружена достоверно более высокая эффективность медикаментозной терапии с дополнительным введением триметазидина сравнительно с базисным лечением (см. рисунок).

Так, при дополнительном назначении триметазидина (Предуктала МВ) пациенты к концу периода наблюдения чувствовали себя субъективно гораздо лучше сравнительно со своими «коллегами», не получавшими данный препарат, у них лучше восстанавливался объективный статус по физикальным данным, нормализовалась фаза реполяризации на ЭКГ, наблюдался более отчетливый антиангинальный эффект в виде снижения ФК стенокардии. Кроме того, при дополнительном назначении триметазидина улучшалась физическая работоспособность в виде увеличения расстояния, которое пациенты могли пройти за 6 мин, – с 305,13±18,38 до 404,46±20,28 м ($p < 0,001$), в то время как в контрольной группе данный показатель изменялся незначительно и недостоверно, увеличиваясь с 352,44±18,28 до 365,00±5,01 м ($p > 0,05$). По остальным показателям эффективности (снижение артериального давления, уменьшение ФК сердечной недостаточности) различий между группами не обнаружено, что подтверждает известный факт отсутствия у триметазидина влияния на центральную гемодинамику [8]. Коэффициент эффективности лечения пациентов с ССН средствами базисной терапии составил 15,95±4,21%, а средствами базисной терапии с включением в программу лечения триметазидина (Предуктала МВ) – 31,89±3,48% ($p = 0,005$), что фактически в 2 раза выше.

Сравнительная эффективность базисной терапии и базисной терапии с дополнительным назначением триметазида у пациентов с ССН.



При сравнении влияния групп лечения на показатели энергообмена обнаружили однонаправленные изменения метаболизма в виде уменьшения энергодефицита (повышения уровня АТФ и снижения уровня АДФ в сыворотке крови с возрастанием соотношения данных показателей) и уменьшения степени тканевой гипоксии (снижения концентрации 2,3-ДФГ в эритроцитах). Однако в группе триметазида данные изменения оказались существенно более достоверными (табл. 1).

Для выяснения механизмов влияния триметазида на метаболизм миокарда было выполнено экспериментальное исследование на животных.

При моделировании ишемии миокарда у крыс 10 мес было обнаружено достоверное повышение уровня 2,3-ДФГ и некоторое снижение концентрации АТФ в эритроцитах, что свидетельствует о тканевой гипоксии и развитии энергодефицита (табл. 2). В сыворотке крови обнаружено увеличение уровня лактата и органоспецифических миокардиальных ферментов – КФК-МВ и ЛДГ-1. Увеличение активности данных ферментов свидетельствует о дестабилизации мембран клеток миокарда и утечке ферментов из цитоплазмы. Увеличение лактата в сыворотке свидетельствует об активации гликолиза и снижении захвата лактата миокардом (подтверждение – снижение его уровня в гомогенате сердечной мышцы). В митохондриях обнаружено достоверное снижение активности изучаемых ферментов цикла Кребса – СДГ, ЦС, а также ПДГ, что свидетельствует о снижении интенсивности процессов окислительного фосфорилирования и окислительного декарбоксилирования пирувата. Следствием данного факта является обнаруженное достоверное снижение концентрации АТФ в гомогенате миокарда. Увеличение уровня гексокиназы, КФК и ФФК в гомогенате свидетельствует об активации гликолитических процессов в миокарде, что является отражением метаболической адаптации кардиомиоцитов к ишемии [6].

Результаты нашего исследования согласуются с литературными данными. Так, при недостаточном поступлении кислорода в кардиомиоцитах наступают метаболические нарушения в виде активации анаэробного гликолиза, повышения продукции лактата, снижения окислительного фосфорилирования, в результате чего нарастает энергодефицит, закисляется внутриклеточная среда, накапливаются ионы водорода, натрия, кальция, недоокисленные продукты обмена веществ, что

ОТВЕТЬТЕ НА ЗОВ СЕРДЦА!



Триметазидин 35 мг

НЕОБХОДИМЫЙ КОМПОНЕНТ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

* Приступы стабильной стенокардии

Регистрационный номер П N 013215/01 от 29.12.2010

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

РЕКЛАМА

Таблица 2. Показатели метаболизма миокарда у крыс 10 мес в норме, при экспериментальной ИБС и на фоне введения триметазидина ($M \pm m$)

Показатели		Интakтные крысы (n=6)	Крысы с ИБС (n=5)	Крысы с ИБС + триметазидин (n=5)
Эритроциты	АТФ, мкмоль/л	664,54±14,49***	594,44±5,75**	587,05±6,40**
	АДФ, мкмоль/л	315,11±8,78	330,53±16,05	323,57±5,40
	2,3-ДФГ, мкмоль/л	4,82±0,29dd**	7,21±0,32***	6,12±0,19#
Сыворотка крови	АТФ, мкмоль/л	200,08±3,47***	162,81±4,57**	171,81±1,61**
	АДФ, мкмоль/л	75,92±1,58*	79,31±1,13	85,00±3,22*
	Пируват, мкмоль/л	58,59±2,26	59,95±1,02**	53,65±0,78#
	Лактат, мкмоль/л	0,50±0,03**	0,62±0,14	0,54±0,04**
	КФК-МВ, мккатол/л	0±0***	0,25±0,04***	0,11±0,02***
	ЛДГ-1, мккатол/л	0,02±0,002***	0,09±0,01***	0,05±0,03***
Митохондрии	СДГ, нмоль/мин/мг	17,82±1,10***	11,83±0,47***	10,77±0,68***
	ЦС, нмоль/мин/мг	3,94±0,23***	2,38±0,21**	3,08±0,27**
	ПДГ, мкмоль НАД/мин/мг	31,04±0,89***	21,68±0,90**	22,32±0,57**
Гомогенат миокарда	Гексокиназа, мкмоль/мг/ч белка	27,38±1,20***	36,22±0,54***	40,02±0,47***
	КФК, мккатол/г/ч белка	106,13±18,71	138,95±1,24*	131,25±2,63#
	ФФК, ммоль/мг/ч белка	12,97±0,54***	16,38±0,71**	18,46±0,75**
	Пируват, мкмоль/г ткани	0,16±0,01**	0,19±0,01	0,20±0,003**
	Лактат, мкмоль/г ткани	3,10±0,34**	2,09±0,24*	1,81±0,17*
	АТФ, мкмоль/л	3,08±0,24***	1,18±0,08***	2,00±0,05***

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – достоверность различий в сравнении с интактными крысами; # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$ – в сравнении с группой ИБС; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – в сравнении с группой ИБС + триметазидин.

дестабилизирует мембраны кардиомиоцитов и вызывает утечку внутриклеточных ферментов [5].

Введение триметазидина крысам с ишемией миокарда приводило к достоверному снижению уровня 2,3-ДФГ в эритроцитах, небольшому повышению концентрации АТФ в сыворотке крови, достоверному снижению активности КФК-МВ и ЛДГ-1, что свидетельствует об уменьшении степени тканевой гипоксии, улучшении энергообмена и стабилизации мембран кардиомиоцитов (см. табл. 2). В митохондриях под влиянием триметазидина активность ЦС и ПДГ достоверно увеличилась, а СДГ практически не изменилась, что отражает процесс повышения использования углеводов с энергетическими целями. По-видимому, менее выраженное влияние триметазидина на активность СДГ (по сравнению с активацией ЦС) связано со снижением потока метаболитов в цикле трикарбоновых кислот (снижение окисления жирных кислот). В гомогенате миокарда под действием триметазидина повысилась активность гексокиназы и ФФК – ключевых ферментов гликолиза, снизилась активность КФК, достоверно увеличилось количество АТФ, хотя и не до уровня интактных крыс. Полученные нами данные свидетельствуют о преимущественном стимулирующем влиянии триметазидина на процесс гликолиза, который является низкоэнергетическим, и в меньшей мере – на процессы окислительного фосфорилирования. Это оказывается достаточным для стабилизации мембран кардиомиоцитов и накопления АТФ в сердечной мышце у крыс с экспериментальной ишемией миокарда в возрасте 10 мес.

Наши исследования подтверждают особенности влияния триметазидина на метаболизм в сердечной мышце. Известно, что триметазидин способствует переключению энергетического метаболизма с окисления жирных кислот на окисление глюкозы за счет ингибирования 3-кетоацил-КоА-тиолазы, ключевого фермента окисления жирных кислот в митохондриях [5, 7]. Фармакологическое подавление окисления жирных кислот в митохондриях ускоряет

окисление пирувата и снижает продукцию лактата, что влечет за собой уменьшение закисления внутриклеточной среды, снижение накопления ионов водорода, натрия, кальция, стабилизации мембран кардиомиоцитов.

В клиническом исследовании A.Labrou и соавт. [17] изучалась эффективность применения триметазидина (Предуктала МВ) в профилактике повреждения миокарда после транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики, было показано достоверное влияние данного препарата на снижение уровня тропонина I и КФК-МВ как маркеров повреждения миокарда. Возможно, триметазидин уменьшает выход ферментов из кардиомиоцитов в кровь благодаря эффекту предупреждения накопления жирных кислот и их недоокисленных продуктов в цитоплазме клеток, что способствует стабилизации мембран и уменьшению повреждения кардиомиоцитов.

Выявленные механизмы действия триметазидина на кардиомиоциты в условиях экспериментальной ишемии миокарда, на наш взгляд, объясняют полученный нами положительный клинический эффект применения препарата Предуктал МВ у пациентов с ССН.

Выводы

1. В рандомизированном клиническом исследовании пациентов с ССН обнаружено достоверное повышение эффективности комплексной фармакотерапии при добавлении триметазидина (Предуктала МВ по 35 мг 2 раза в сутки на протяжении 6 нед) в сравнении с базисным лечением в 2 раза за счет более выраженного антиангинального эффекта и повышения физической работоспособности.
2. Дополнительное назначение триметазидина пациентам с ССН способствовало уменьшению энергодефицита и тканевой гипоксии.
3. Использование триметазидина у крыс с моделированной ИБС сопровождалось снижением выраженности гипоксии, повышением использования углеводов с энергетическими целями, стабилизацией мембран кардиомиоцитов.

Работа выполнена при поддержке гранта НИУ БелГУ:

Проект №419112011 от 17 января 2012 г. «Клинико-фармакологические подходы к персонализации назначения препаратов метаболического ряда при лечении пациентов с ишемической болезнью сердца», выполняемый вузом в рамках государственного задания.

Благодарность

Выражаю свою благодарность доценту кафедры биологической химии ХГМУ Горбач Татьяне Викторовне за неоценимую помощь в проведении экспериментальной части исследования, благодарю заведующего отделением кардиологии №1 Белгородской ОКБ Святителя Иоасафа, кандидата медицинских наук Алферова Петра Константиновича за помощь в проведении клинической части исследования, а также благодарю доцента кафедры математического и программного обеспечения информационных систем НИУ БелГУ Румбешта Вадима Валерьевича за помощь в статистической обработке данных.

Литература

1. Харченко В.И., Кагорина Е.П., Корякин М.В. и др. Сверхсмертность населения Российской Федерации от болезней системы кровообращения по сравнению с развитыми странами. Проблемы прогнозирования. 2006; 12 (5): 138–51.
2. Ратманова А. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность – статистика по европейским странам (2008). Med. Review. 2009; 6 (1): 6–12.
3. Шальнова С.А., Деев А.Д. Ишемическая болезнь сердца в России: распространенность и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований). Терапевт. арх. 2011; 1: 7–12.
4. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2008; (Прил. 4), 7 (8).

5. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Метаболические цитопротекторы и механизмы их действия. Энергетический обмен сердца. М., 2009; 1.
6. Асташкин Е.И. Коррекция энергетического обмена в миокарде – новое направление в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Сердце и метаболизм. 2008; 21: 1–3.
7. Kantor PF, Lucein A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. Circ Res 2000; 86: 580–8.
8. Глезер М.Г., Предуктал М.В. в эпоху доказательной медицины. Уроки клинических исследований. М.: Медицина, 2009.
9. Оганов Р.Г., Глезер М.Г. Результаты Российского исследования ПАРАЛЛЕЛЬ: программа выявления пациентов с неэффективной терапией b-адреноблокаторами и сравнительной оценки эффективности добавления к терапии Предуктала М.В. или изосорбида динитрата при стабильной стенокардии. Кардиология. 2007; 3: 4–13.
10. Scived H, Sadowski Z, Elikowski W et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). Trimetazidine in Poland. Eur Heart J 2001; 22: 2267–74.
11. Chazov EI, Lepakchin VK, Zharova EA et al. Trimetazidine in angina combination therapy – the TACT study: trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study. Am J Ther 2005; 12: 35–42.
12. Гейченко В.П., Мужичиль (Ромашенко) О.В. Способ оценки клинической эффективности лечения сердечной недостаточности у больных гипертензивной болезнью в сочетании с ишемической болезнью сердца. Пат. 58859 А Украины, МПК 7A61B5/00 №2002118983, заяв. 12.11.2002; опубл. 15.08.2003. Бюл. №8.
13. Мранова И.С. Определение 2,3-ДФГ и АТФ в эритроцитах. Лаб. дело. 1975; 7: 652–4.
14. Методы биохимических исследований. Под ред. проф. М.И. Прохоровой. Ленинград: Ленинградский университет, 1982.
15. Гаман Д.В., Конопенко М.И., Тюбка Т.Ю. Особенности морфофункциональной ультраструктуры сердца при экспериментальной ишемии миокарда. Укр. биофармацевт. журн. 2011; 10 (5): 16–20.
16. Практикум по биохимии. Под ред. проф. Н.П. Мешиковой, С.Е. Северина. М.: МГУ, 1979.
17. Labrou A, Giannoglou G, Ziota D et al. Trimetazidine administration minimizes myocardial damage and improves left ventricular function after percutaneous coronary intervention. Am J Cardiovasc Drugs 2007; 7: 143–50.
18. Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев П.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности. Докл. АН СССР. 1979; 6: 1513–6.

ФАКТОРЫ РИСКА: АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ И ГИПЕРЛИПИДЕМИЯ

Оптимизация фармакотерапии у больного резистентной артериальной гипертензией (клинический разбор)

А.В. Родионов

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

Резюме. В статье рассматриваются особенности ведения пациента с резистентной артериальной гипертензией и сочетанной патологией (сахарный диабет, подагра) в соответствии с современными клиническими рекомендациями.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, резистентная артериальная гипертензия, подагра, лечение, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, антагонисты кальция.

The optimization of the drug therapy in patients with resistant hypertension (clinical analysis)

A.V. Rodionov

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

Summary. The article (case history) discusses the strategy of management of the patient with resistant hypertension and comorbidity (diabetes, gout) according to current clinical guidelines.

Key words: hypertension, resistant hypertension, gout, treatment, angiotensin receptor blockers, calcium channel blockers.

Сведения об авторе

Родионов Антон Владимирович – доц. каф. факультетской терапии №1 лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Введение

Несмотря на множество антигипертензивных препаратов (АГП), имеющихся в арсенале практикующе-

го врача, до сих пор во всем мире число больных артериальной гипертензией (АГ), достигающих целевого артериального давления (АД), далеко от идеаль-

ного. По данным отечественных исследований, нормотензии на фоне лечения достигают лишь у 30% больных [1], при этом автор на основании опыта работы в регионах Крайнего Севера полагает, что даже эти показатели излишне оптимистичны. Причины недостижения целевого АД нередко кроются в стандартных ошибках антигипертензивной терапии (АГТ) – переоценке возможностей монотерапии, назначении нерациональных комбинаций и использовании препаратов в неоптимальных дозах. Немаловажной причиной является и несоблюдение пациентами рекомендуемой схемы лечения, особенно при бессимптомном течении АГ.

Тем не менее даже у больных, получающих комбинированную терапию современными препаратами в адекватных дозах, в 15–20% не удается достичь целевого АД. Такая клиническая ситуация получила название резистентной АГ. В 2008 г. Американская ассоциация сердца (АНА) опубликовала соглашение, согласно которому резистентную АГ определяют как повышение АД, при котором целевое АД не достигается назначением 3 и более АГП разных классов, один из которых, как правило, диуретик. Понятие резистентной АГ включает также пациентов, у которых контроль над АД достигается при назначении 4 и более АГП [2].

Этот документ, вне всякого сомнения, заслуживает внимательного изучения, так как в нем детально рассматриваются возможные факторы резистентности, а также описываются принципы ведения таких пациентов.

Рассмотрим клиническое наблюдение пациента, у которого первоначально АГТ вызывала определенные трудности.

Клинический случай

Мужчина 64 лет госпитализирован в ревматологическое отделение (Центр суставной боли) Первого МГМУ им. И.М.Сеченова по поводу подагры. В связи с особенностями течения сердечно-сосудистой патологии был направлен на консультацию кардиологом.

При обращении предъявлял жалобы на боли, припухание и ограничение движений в правом коленном суставе, повышение АД до 180/100 мм рт. ст.

Анамнез заболевания: болен подагрой около 2 лет, периодически получал терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), аллопуринол не назначали. В течение 14 лет страдает сахарным диабетом (СД) типа 2, получает метформин 1700 мг/сут и инсулинотерапию. На протяжении 4 лет отмечает повышение АД, на момент обращения регулярно принимал периндоприл 8 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут, нитроглицерин 2,5 мг/сут, однако АД сохранялось на уровне 180–160/100–90 мм рт. ст. Не курит.

Объективно: состояние удовлетворительное. Индекс массы тела – 32 кг/м². Кожные покровы чистые. Признаки синовита правого коленного сустава, боли и ограничения движений в правом коленном суставе. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, АД 160/90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 52 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный. Периферических отеков нет.

При поступлении в клинику больному по поводу подагры был назначен мелоксикам 15 мг/сут.

Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования.

Общий анализ крови: гемоглобин – 172,2 г/л, эритроциты – 5,4 млн/мл, лейкоциты – 6,48 тыс./мл, форм

ула не изменена, тромбоциты – 178,6 тыс./мл, СОЭ – 5 мм/ч.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 14,9 ммоль/л, креатинин – 1,21 мг/дл, скорость клубочковой фильтрации – СКФ (по MDRD) – 71 мл/мин/1,73 м², мочевая кислота – 512,5 мкмоль/л, общий белок – 81,8 г/л, альбумин – 42,5 г/л, общий билирубин – 6,4 мкмоль/л, аспартатаминотрансфераза – 32 ед/л, аланинаминотрансфераза – 48 ед/л, натрий – 141 мэкв/л, калий – 4,8 мэкв/л, липидный спектр: триглицериды – 20,73 ммоль/л, общий холестерин – 6,44 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности – 4,15 ммоль/л.

Суточная экскреция альбумина – 250 мг/сут.

На электрокардиографии (ЭКГ) в день поступления в стационар: ритм синусовый. ЧСС – 49/мин. Атриовентрикулярная (АВ) блокада 1-й степени, 4 эпизода АВ-блокады 2-й степени 2:1, максимальная пауза – 2,3 с.

В связи с наличием на ЭКГ покоя АВ-блокады 2-й степени бисопролол был отменен. На повторной ЭКГ на следующий день: ритм синусовый. ЧСС 52 уд/мин, АВ-блокада 1-й степени.

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (после отмены бисопролола): синусовый ритм. АВ-блокада 1-й степени (PQ максимально 0,280 с). АВ-блокада 2-й степени I и II типа (2:1; 3:1) с урежением ЧСС до 33 уд/мин с образованием пауз: всего 3 (максимально 2,6 с), преимущественно в ночное время). ЧСС днем 74–108 уд/мин, ночью 33–89 (в среднем ночью 61 уд/мин). Суправентрикулярные экстрасистолы – всего 6. Желудочковые экстрасистолы – всего 27. ST–T: без диагностически значимой динамики.

Эхокардиография: полость левого желудочка (ЛЖ) – диастолический диаметр 4,8 см, конечный диастолический объем – 122 мл, конечный систолический объем – 28 мл. Толщина стенок ЛЖ: межжелудочковая перегородка, задняя стенка – 1,4 см. Глобальная сократительная функция ЛЖ не нарушена: фракция выброса 65%. Нарушения локальной сократимости нет. Диастолическая функция снижена: E/A 0,56. Полость правого желудочка (ПЖ) 2,3 см, толщина свободной стенки ПЖ: 0,5 см, характер движения стенок не изменен. Левое предсердие: 86 мл. Правое предсердие: 55 мл. Межпредсердная перегородка без особенностей. Нижняя полая вена коллабирует после глубокого вдоха более чем на 50%. Кровоток в легочных венах: преобладание систолической фазы наполнения. Митральный клапан: уплотнение фиброзного кольца. P_{max} – 3,2 мм рт. ст., митральной регургитации нет. Аортальный клапан: уплотнение створок и фиброзного кольца, P_{max} – 6,1 мм рт. ст. Аортальной регургитации нет. Трикуспидальный клапан не изменен. Трикуспидальной регургитации нет. Клапан легочной артерии: признаков легочной гипертензии нет, легочной регургитации нет. Диаметр корня аорты – 4,1 см. Стенки аорты уплотнены. Наличие жидкости в полости перикарда нет.

Заключение: уплотнение стенок аорты, аортального клапана, фиброзных колец, выраженная гипертрофия стенок ЛЖ, снижение его диастолической функции, умеренное расширение полости ЛЖ.

В связи с нарушением проводимости сердца (АВ-блокада 1-й степени, преходящая АВ-блокада 2-й степени I и II типа), в том числе высокой степени с эквивалентами приступов Морганьи–Эдемса–Стокса и брадикардией до 33 уд/мин, пациенту рекомендована имплантация электрокардиостимулятора в плановом порядке.

Кардосал®

Олмесартана медоксомил

**Уверенная
стабилизация АД
и надежная защита
сосудов¹⁻³**



¹Fliser D. et al. Circulation 2004; 110, 1103-7

²Smith D.H. et al., J Am Soc Hypertens, 2008;2: 165-172

³Stumpe O. et al., Ther Asv Cardiovasc Dis 2007; 1; 97-106

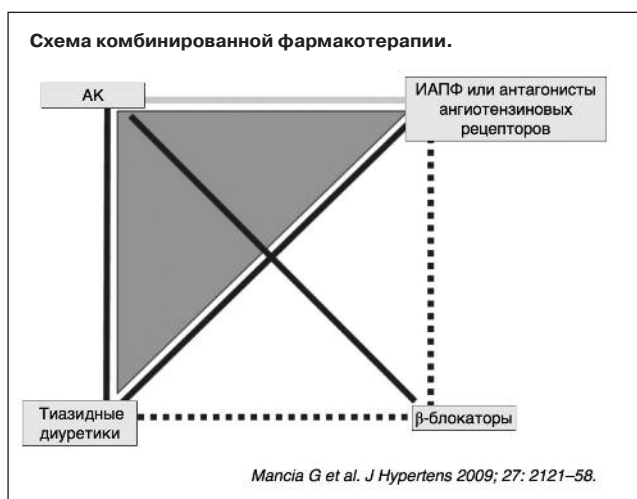


**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

По лицензии Daiichi Sankyo Europe GmbH

ООО «Берлин-Хеми / А.Менарини», 123317, Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Полная информация содержится в инструкции по применению.



Разбор клинического случая

У этого пациента существовал определенный ряд сложностей в подборе АГТ. Формально ситуация укладывалась в критерии резистентной АГ – комбинация 3 препаратов была неэффективна. Кроме того, назначение тиазидов этому больному крайне нежелательно из-за подагры, а терапия β-блокаторами абсолютно противопоказана с учетом нарушений проводимости.

Что могло послужить причиной неэффективности исходной терапии?

В качестве факторов, ассоциированных с резистентностью АГ, называют пожилой возраст, ожирение, избыточное потребление соли, необратимые поражения органов-мишеней (хроническая болезнь почек, гипертрофия ЛЖ), а также СД [2]. Очевидно, что все эти факторы у больного присутствовали. Кроме того, пациент принимал НПВП (мелоксикам 15 мг/сут), что также можно рассматривать как дополнительную причину резистентности. Как известно, все НПВП, будучи антипростагландиновыми препаратами, могут вызывать задержку жидкости, а следовательно, отеки и повышение АД. Механизм прогипертензивного действия НПВП связан с подавлением синтеза простагландина E_2 и простагличина I_2 , задержкой натрия и воды, почечной вазоконстрикцией [3].

Кроме того, обращала внимание определенная нерациональность исходной терапии – комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), диуретика и β-блокатора у больного СД без ишемической болезни и систолической сердечной недостаточности не обладает достаточным аддитивным действием.

В качестве первого этапа ведения больных резистентной АГ следует попытаться отменить или снизить дозы препаратов, обладающих потенциальным прогипертензивным действием. Очевидно, что у пациента с клинически выраженным суставным синдромом одномоментная отмена НПВП невозможна, однако по мере стихания интенсивности болей определенно следовало уменьшать дозу мелоксикама вплоть до его полной отмены. Кроме того, нужно помнить, что не все НПВП в одинаковой степени повышают АД [4], и в дальнейшем выбирать обезболивающие препараты с учетом этих особенностей.

Вторым этапом должно быть создание рациональной схемы комбинированной фармакотерапии, состоящей из препаратов, обладающих как максимально аддитивным, так и доказанным органопротективным действием (рис. 1). Согласно рекомендациям

ESC/ESH–2007, а также пересмотру рекомендаций ESH–2009, для большинства больных в качестве начальной комбинации следует рассматривать сочетание блокатора ренин-ангиотензиновой системы (ингибитора АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина – БРА) с антагонистом кальция (АК) или тиазидным диуретиком [5, 6], при этом в отсутствие сердечной недостаточности у больных высокого риска преимущество отмечено у пациентов, получающих комбинацию блокатора ренин-ангиотензиновой системы с АК (исследование ACCOMPLISH – Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy In Patients Living With Systolic Hypertension, 2010) [7].

Очевидно, что в нашей клинической ситуации, при невозможности применения β-блокаторов и нежелательности применения тиазидов именно такая комбинация должна рассматриваться в первую очередь.

Здесь же уместно вспомнить, что двойная блокада ренин-ангиотензиновой системы (т.е. сочетание в любой комбинации ингибитора АПФ, БРА и блокатора ренина) нецелесообразна, так как связана с ухудшением прогноза (исследования ONTARGET, 2007 и ALTITUDE, 2011) [8, 9].

Больному назначена следующая терапия: олмесартан (Кардосал) 40 мг 1 раз в день, лерканидипин (Леркамен) 20 мг 1 раз в день, аторвастатин 40 мг/сут, метформин 1700 мг/сут, инсулинотерапия (лантус 38 ЕД), мелоксикам 15 мг/сут, аллопуринол 100 мг/сут с последующим наращиванием дозы.

Обоснование терапии

Выбор олмесартана как препарата для базовой гипотензивной терапии был основан на том, что на сегодняшний день это один из самых эффективных препаратов среди 2 классов блокаторов ренин-ангиотензиновой системы. В исследовании ESPORT (2010 г.) показано, что олмесартан превосходил рамиприл, один из эталонных ингибиторов АПФ, по своему антигипертензивному действию: через 12 нед терапии в группе олмесартана снижение офисного систолического АД и диастолического АД было достоверно более выраженным ($p < 0,01$) по сравнению с группой рамиприла – 17,8/9,2 мм рт. ст. по сравнению с 15,7/7,7 мм рт. ст. соответственно. В группе олмесартана чаще достигали нормализации АД (52,6% по сравнению с 46,0%; $p < 0,05$) [10].

В серии сравнительных исследований также показано, что олмесартан обладает более выраженным антигипертензивным действием по сравнению с лозартаном, валсартаном, ирбесартаном и кандесартаном [11, 12], что, по-видимому, обусловлено оригинальными фармакокинетическими свойствами препарата, имеющего 4 сайта связывания с AT_1 -рецептором [13].

В то же время при назначении любой терапии важны и органопротективные свойства препарата, особенно у больных СД. В исследовании ROADMAP показано выраженное антиальбинурическое действие олмесартана – через 2 года терапии среди больных, получавших олмесартан, альбуминурия возникала на 23% реже, чем в группе плацебо [14].

Олмесартан более эффективно уменьшает ранние признаки нефропатии по сравнению с другими БРА. Это было показано в исследовании у больных СД типа 2 и АГ с начальной нефропатией, у которых через 3 мес после перехода с других БРА (валсартан, лозартан, кандесартан, телмисартан) на олмесартан отношение альбумин/креатинин мочи снижалось на 28,4% [15].

На сегодняшний день накоплено множество данных об антипротеинурическом и антиальбинурическом действии дигидропиридиновых АК в сравнительных исследованиях с ингибиторами АПФ и БРА. Обобщенные результаты этих исследований свидетельствуют не в пользу АК, поскольку блокаторы ренин-ангиотензиновой системы обладают более выраженным антипротеинурическим действием [16]. Влияние АК на почечные сосуды заключается в преимущественном расширении афферентных артериол при небольшом действии на эфферентные артериолы [17, 18]. Этот эффект противоположен тому, что наблюдается при использовании ингибиторов АПФ и БРА, которые преимущественно расширяют эфферентные артериолы, уменьшают клубочковую гипертензию и за счет этого осуществляют нефропротекцию [19, 20].

Таким образом, можно сделать вывод, что если депрессорное действие АК приводит к уменьшению клубочковой гипертензии и обуславливает нефропротекцию [21], то преимущественное действие этих препаратов на прегломерулярные сосуды может вызывать клубочковую гипертензию и быть причиной прогрессирования нефропатии [22]. В клинических исследованиях показано, что амлодипин и нифедипин практически не влияют на альбинурию [23, 24], а фелодипин может даже ее увеличивать [25].

Последние исследования позволяют предполагать, что новое поколение АК, которые расширяют как афферентные, так и эфферентные артериолы клубочков, могут обладать нефропротективным действием [16].

Так, в исследовании DIAL (Diabetes Ipertensione Albuminuria Lercanidipina) изучали эффективность лерканидипина (10–20 мг/сут) по сравнению с рамиприлом (5–10 мг/сут) в отношении суточной экскреции адриналина (СЭА) и АД у больных мягкой и умеренной АГ, СД типа 2 и персистирующей микроальбинурией. В это многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование с активным контролем в параллельных группах включены 180 пациентов, рандомизированных для лечения лерканидипином или рамиприлом. Через 9–12 мес наблюдения снижение СЭА составило $17,4 \pm 65$ мкг/мин ($p < 0,05$) и $19,7 \pm 52,5$ мкг/мин ($p < 0,05$) в группах лерканидипина и рамиприла соответственно, без существенных различий между группами [26].

Таким образом, выбор лерканидипина для лечения пациента был не случайным. Это обусловлено необходимостью достичь максимальной нефропротекции у пациента с высоким риском прогрессирования хронической болезни почек.

На фоне назначенной 2-компонентной терапии олмесартаном 40 мг и лерканидипином 20 мг в течение 7 дней у пациента было достигнуто целевое АД. Следовательно, «резистентность» была преодолена только назначением рациональной высокодозовой комбинации эффективных современных препаратов.

Тактика при резистентной АГ

Как можно было бы оптимизировать терапию, если назначение этой комбинации не привело бы к достижению положительного результата? Одним из хороших способов преодоления резистентности является назначение и/или усиление диуретической терапии. Этому пациенту вполне оправданно было бы назначение невысоких доз петлевых диуретиков (например, торасемида в дозе 5 мг) в сочетании со спиронолактоном. Последний препарат, согласно согла-

сительному документу АНА по резистентной АГ, также относится к числу рекомендуемых назначений больным резистентной АГ [2, 27].

Наконец, в последние годы появились немедикаментозные методы лечения АГ. Во многих странах мира, в том числе в России, уже внедрена и активно используется симпатическая почечная денервация, которая показана больным с резистентностью к 3-компонентной и более терапии при относительно сохраненной функции почек (СКФ ≥ 45 мл/мин/1,73 м²) [28].

Лечение резистентной АГ требует назначения многокомпонентной терапии с применением наиболее эффективных препаратов в адекватных дозах. Терапия должна быть направлена не только на снижение АД, но и на достижение адекватной органопротекции, особенно у больных СД, у которых препаратами выбора для начала терапии должны быть блокаторы ренин-ангиотензиновой системы.

Литература

1. Конради А.О. Ключевые достижения в комбинированной антигипертензивной терапии последних лет. Артериальная гипертензия. 2012; 18 (6): 1–5.
2. Calhoun DA, Jones D, Textor S et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation and treatment – a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Circulation 2008; 117 (25): 1403–19.
3. Sudano I, Flammer AJ, Roas S et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen and hypertension. Curr Hypertens Rep 2012; 14 (4): 304–9.
4. Sowers JR, White WB, Pitt B et al. The effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis and type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med 2005; 165: 161–8.
5. Mancia G, Backer De G, Dominiczak A et al. ESH-ESC task force on the management of arterial hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 2007; 25 (9): 1751–62.
6. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. European society of hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management – a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009; 27 (11): 2121–58.
7. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008; 359 (23): 2417–28.
8. Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358 (15): 1547–59.
9. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ et al. ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. N Engl J Med 2012; 367 (23): 2204–13.
10. Malacco E, Omboni S, Volpe M et al. ESPORT Study Group. Antihypertensive efficacy and safety of olmesartan medoxomil and ramipril in elderly patients with mild to moderate essential hypertension: the ESPORT study. J Hypertens 2010; 28 (11): 2342–50.
11. Zannad F, Fay R. Blood pressure-lowering efficacy of olmesartan relative to other angiotensin II receptor antagonists: an overview of randomized controlled studies. Fundam Clin Pharmacol 2007; 21 (2): 181–90.
12. Oparil S, Williams D, Chrysant SG et al. Comparative efficacy of olmesartan, losartan, valsartan and irbesartan in the control of essential hypertension. J Clin Hypertens 2001; 3: 283–91.
13. Mire DE, Silfani TN, Pugsley MK. A review of the structural and functional features of olmesartan medoxomil, an angiotensin receptor blocker. J Cardiovasc Pharmacol 2005; 46 (5): 585–93.
14. Haller H, Ito S, Izzo JL et al. ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med 2011; 364: 907–17.
15. Ikeda H, Hamamoto Y, Honjo S et al. Olmesartan reduced microalbuminuria in Japanese subjects with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2009; 83 (1): 117–8.
16. Robles NR. Calcium antagonists and renal failure: new properties for new generations. Med Hypotheses Res 2006; 3 (2): 709–25.
17. Carmines PK, Navar LG. Disparate effects of Ca channel blockers on afferent and efferent arteriolar responses to ANG II. Am J Physiol 1989; 256: f1015–20.

18. Loutzenbiser R, Epstein M. Renal hemodynamic effects of calcium antagonists. In: M. Epstein, R. Loutzenbiser (ed.). *Calcium Antagonists and the Kidney* 1990. Philadelphia, Hanley & Belfus; p. 33–74.
19. Kon V, Fogo A, Ichikawa I. Bradykinin causes selective efferent arteriolar dilation during angiotensin I converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 1993; 44: 545–50.
20. Ichikawa I. Will angiotensin II receptor antagonists be renoprotective in humans? *Kidney Int* 1996; 50: 684–92.
21. Dworkin LD. Effects of calcium channel blockers on glomerular injury on experimental glomerular injury. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: s21–7.
22. Griffin KA, Picken MM, Bakris GL, Bidani AK. Class differences in the effects of calcium channel blockers in the rat remnant kidney model. *Kidney Int* 1999; 55: 1849–60.
23. Praga M, Fernandez Andrade C, Lu LQ, et al. Antiproteinuric efficacy of losartan in comparison with amlodipine in non-diabetic proteinuric renal diseases: a double-blind, randomised clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1806–13.
24. Crepaldi G, Carta Q, Deferrari G et al. Effects of lisinopril and nifedipine on the progression to overt albuminuria in IDDM patients

- with incipient nephropathy and normal blood pressure. *The Italian Microalbuminuria Study Group in IDDM. Diabetes Care* 1998; 21: 104–10.
25. Herlitz H, Harris K, Risler T et al. The effect of an ACE inhibitor and a calcium antagonist in the progression of renal disease. *The Nephros Study. Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2158–65.
26. Dalla Vestra M et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL Study (Diabetes, Ipertensione, Albuminuria, Lercanidipina). *Diab Nutr Metab* 2004; 17: 259–66.
27. Bobrie G, Frank M, Azizi M et al. Sequential nephron blockade vs sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study. *J Hypertens* 2012; 30 (8): 1656–64.
28. Esler MD, Krum H, Schlaich M et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment resistant hypertension (Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903–9.

Соль и артериальная гипертензия. Возможности немедикаментозной профилактики артериальной гипертензии коррекцией питания в организованной популяции у мужчин и женщин от 25 до 49 лет в течение 3-летнего периода

О.В.Молчанова, А.Н.Бритов, Г.Ф.Андреева

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

Резюме. Существует много доказательств взаимосвязи между потреблением соли и уровнем артериального давления (АД). Ограничение потребления натрия значительно снижает АД. Целью настоящего исследования было изучение эффективности снижения АД при ограничении потребления соли у мужчин и женщин с высоким нормальным АД. После 3-летнего диетического вмешательства выявлено достоверное снижение систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) у мужчин и женщин в группе вмешательства ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой, в которой отмечена естественная динамика АД, наблюдалось достоверное увеличение АД в течение 3-летнего периода ($p < 0,05$). Кроме того, отмечено достоверное снижение массы тела в группе вмешательства по сравнению с группой контроля. Снижение потребления соли достоверно снижает САД и ДАД у мужчин и женщин с высоким нормальным АД в течение длительного периода наблюдения по сравнению с контрольной группой.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, профилактика, соль, проспективное популяционное исследование.

Salt and hypertension. Possibilities of the non-drug prevention of hypertension by dietary correction in an organized population of 25-to-49-year-old men and women for 3 years

O.V.Molchanova, A.N.Britov, G.F.Andreeva

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

Summary. There is much evidence for a relation between sodium intake and blood pressure (BP). The aim of this study was to investigate the efficiency of a BP reduction when sodium was limited in men and women with high normal BP. Three-year dietary intervention significantly lowered systolic and diastolic BP (SBP and DBP) in the men and women from the intervention group ($p < 0,05$) as compared to those in the control group that showed natural BP changes and a significant increase in BP during the 3-year period ($p < 0,05$). Furthermore, there was a significant weight loss in the intervention group as compared to the control one. In the long-term follow-up, lower salt consumption significantly reduces SBP and DBP in the men and women with high normal BP as compared with the control group.

Key words: hypertension, prevention, sodium, prospective population study.

Сведения об авторах

Молчанова Ольга Викторовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. применения амбулаторных диагностических методов в профилактике неинфекционных заболеваний ФГБУ ГНИЦ ПМ. E-mail: ovnm-337@mail.ru

Бритов Анатолий Николаевич – д-р. мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ ГНИЦ ПМ. E-mail: anbritov@yandex.ru

Андреева Галлия Фатиховна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. применения амбулаторных диагностических методов в профилактике неинфекционных заболеваний ФГБУ ГНИЦ ПМ. E-mail: galiya-61@mail.ru

Немедикаментозные подходы являются важным аспектом в профилактике и лечении гипертонической болезни [1–4]. В рекомендациях уделено внимание именно нелекарственной терапии артериальной гипертонии (АГ), а точнее, ограничению потребления натрия, так как эта мера уже давно считается эффективной. Хотя, конечно, нельзя не отдать должное мощному воздействию медикаментозной терапии на артериальное давление (АД), что является одним из величайших достижений медицины XX в.

Положительная взаимосвязь между потреблением соли и АД впервые описана около 100 лет назад. А уже в 1948 г. W.Kempner [5] предложил немедикаментозное лечение больных гипертонией бессолевой рисово-фруктовой диетой. И сейчас существует множество доказательств причинно-следственной связи между потреблением соли и АД, которая продемонстрирована во многих эпидемиологических, экспериментальных и клинических исследованиях [6–8]. Около 5 тыс. лет назад соль стали использовать в качестве консерванта для хранения продуктов питания, пик потребления соли пришелся на 1870 г. Теоретически с изобретением морозильных камер и холодильников потребление соли должно было бы снизиться, но, по данным крупного международного исследования Intersalt [9], в настоящее время потребление соли во многих странах колеблется между 9 и 12 г/сут. Тогда как предки человека в течение нескольких миллионов лет питались исключительно натуральными продуктами, без добавления соли, их диета содержала приблизительно 0,5 г соли, или 0,2 г натрия, в день [10]. В недавнем обзоре метаанализа, включившего 167 исследований [11], подтверждается, что ограничение соли снижает АД. В дополнение к снижению АД уменьшение потребления натрия может предотвратить развитие АГ и улучшить контроль АД при антигипертензивной терапии. Подсчитано, что сокращение потребления соли до 6 г (2400 мг натрия) в день может уменьшить риск заболевания инсультом на 24% и ишемической болезни сердца (ИБС) – на 18% в год и предотвратить 2,5 млн случаев смерти от инсульта и ИБС во всем мире. Целью настоящего исследования было изучение возможностей профилактики АГ направленной коррекцией питания в течение 3-летнего периода в организованной популяции у мужчин и женщин с высоким нормальным АД и факторами риска (ФР) развития АГ.

Материалы и методы исследования

Было выполнено когортное проспективное 3-летнее исследование. Обязательным условием являлось выделение 2 популяций: вмешательства (Пвм) и сравнения (Пср). Они были сравнимы по полу, возрасту, профессиональному составу и числу участников. Для осуществления диетического вмешательства требовалось сотрудничество ряда учреждений общественного питания, обеспечивших определенные изменения в технологии приготовления пищи, предлагаемой в столовых для сотрудников – участников Пвм. Изменения были направлены на ограничение

поваренной соли при приготовлении пищи до 0,5 г на порцию отобранных по картотеке блюд для общественного питания. Был принят один из возможных вариантов осуществления первичной профилактики АГ, базирующийся на организованных популяциях среди работающего населения. Практическая работа проводилась среди рабочих и служащих крупных московских издательств. Для обследования по спискам отдела кадров были отобраны мужчины и женщины в возрасте от 25 до 54 лет.

Программа исследования состояла из нескольких этапов: 1-го скринирующего обследования (исходный визит – ИВ), ежегодных проспективных визитов (ПВ) и заключительного обследования (табл. 1). Первичное обследование проводилось в популяциях по идентичной программе, включающей заполнение краткой анкеты с паспортными данными, сведениями семейного анамнеза в отношении АГ и данными о приеме антигипертензивных средств, двукратное измерение АД на правой руке ртутным сфигмоманометром, подсчет частоты пульса (ЧП) и измерение роста и массы тела (МТ). Лица, ответившие «да» на анкетный вопрос о желании изменить питание, направлялись к диетологу для индивидуальной консультации по питанию с разъяснением цели назначенной диеты. В результате этого визита были сформированы 2 группы: группа вмешательства (ГВ) в Пвм и группа сравнения (ГС) в Пср по следующим критериям:

1. Лица от 25 до 39 лет, у которых на ИВ АД=130–139/85–89 мм рт. ст., и лица 40–49 лет с АД=135–139/85–89 мм рт. ст.
2. Лица от 25 до 39 лет с АД<130/85 мм рт. ст. и 40–49 лет с АД<130/85 мм рт. ст., но с ЧП>85 уд/мин (сидя в покое).
3. Лица от 25 до 39 лет с АД<130/85 мм рт. ст. и 40–49 лет с АД<135/85 мм рт. ст. с ЧП<85 уд/мин, но с положительным семейным анамнезом в отношении АГ.

Наряду с показаниями включения в группу первичной профилактики АГ существовали определенные противопоказания. К ним относились наличие АГ, ИБС и другие серьезные сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, выраженное ожирение (индекс МТ – ИМТ≥40 кг/м²) и выраженные изменения липидного профиля, беременность, злоупотребление алкоголем, неконтактное поведение, невозможность по разным причинам соблюдать назначенную диету и проходить периодические обследования.

В группе немедикаментозного лечения проводилась диетическая программа вмешательства и проспективное наблюдение за ее участниками. Индивидуальные консультации получили 203 человека. Проспективные визиты были необходимы для поддержания мотивации по соблюдению диеты с ограничением соли. В ГС (252 человека) сведения о лицах с аналогичными характеристиками были переданы в поликлинику цеховым врачам, у которых они наблюдались в процессе обычной ежегодной диспансеризации.

Таблица 1. Схема исследования

Пвм и Пср (мужчины и женщины от 25 до 54 лет) Данные ИВ	
Пвм ИВ (n=1197) Опрошены по питанию 924 человека	Пср ИВ (n=1008) Опрошены по питанию 25% выборки
ГВ (n=287), из них пожелали изменить питание 203 человека	ГС (n=252)
Динамическое наблюдение ПВ 1 раз через 6 мес, затем через 1 год	Наблюдение в порядке диспансеризации
Заключительный скрининг через 3 года (n=182)	Заключительный скрининг через 3 года (n=192)

Методы исследования

1. Опрос по специально разработанной анкете, которая выдавалась на руки участникам для самостоятельного заполнения накануне ИВ. Анкета включала паспортные данные, сведения о перенесенных заболеваниях, наличии АГ и наследственности в отношении этого заболевания, вопросник для выявления стенокардии напряжения, сведения о потреблении алкоголя и курении.
2. Измерение АД проводилось в положении сидя, через 10–15 мин после отдыха, ртутным сфигмоманометром. Оценивалось среднее арифметическое 2 измерений.
3. Электрокардиограмма регистрировалась в положении лежа в 12 стандартных отведениях. Анализ ее проводился по Миннесотскому коду (J.Rose, H.Blackburn, 1968).
4. Подсчет ЧП проводился сидя в покое за 30 с.
5. Антропометрическое обследование проводилось 1 раз, в положении стоя без обуви, с точностью до 1 см. МТ определяли 1 раз с точностью до 0,1 кг. Оценка МТ проводилась по ИМТ в кг/м².
6. Фактическое питание изучалось стандартным методом суточного диетического опроса с использованием пищевых муляжей (Н.Г.Халтаев и Б.Деннис, 1976). Проводился анкетный опрос о привычке досаливать пищу во время еды (для учета всей потребляемой поваренной соли в течение суток).

Статистический анализ проводился на базе пакета программ SAS. Применялись стандартные методы вариационной статистики: вычисление средних, стандартных ошибок ($M \pm m$). Для оценки результатов использовался дисперсионный анализ показателей. Достоверность различий между средними величинами оценивали с помощью t-Стюдента и χ^2 . Различия, при которых $p < 0,05$, рассматривались как статистически значимые.

Результаты исследования

Протокол исследования отражен на табл. 1, где указано число осмотренных пациентов на ИВ (всего в 2 популяциях были осмотрены 1104 женщины и 1101 мужчина в возрасте от 25 до 54 лет). 924 человека в Пвм и 25% репрезентативная выборка в Пср были опрошены по питанию методом суточного диетического опроса и ответили на вопросы анкеты о привычке досаливать пищу во время еды.

В результате опроса и заполненных анкет выявилось, что потребление соли в двух популяциях составило 12 г, что соответствует 480 мг натрия. На последний визит через 3 года в ГВ пришли 182 человека (отклик 90%), в ГС – 192 человека (отклик 76%).

Характеристика Пвм и Пср по данным ИВ у мужчин и женщин от 25 до 54 лет представлена на рисунке. Результаты анализа показали: 31,8% в Пср и 33,2% в Пвм составили лица, имеющие высокое нормальное АД, 3,3 и 4,5% – доля лиц с тахикардией в покое (частота сердечных сокращений – ЧСС > 85 уд/мин). 5,5 и 6,2% составили лица, имевшие повышение АД в анамнезе (АД > 140/90 мм рт. ст.). 17,3 и 12,9% – лица с

нормальным АД, но положительным семейным анамнезом в отношении АГ.

23% в Пвм и 22,1% в Пср составили лица с нормальными цифрами АД. 21,3% в Пвм и 17,9% составили лица с АГ. Эффективное лечение АГ отмечено у 16,1% в Пвм и 14,5% в Пср. 2,8% в Пвм и 3,3% в Пср составили лица с АД 160–179/95–104 мм рт. ст. Лица с АД > 180/105 мм рт. ст. в Пвм составили 16,1%, в Пср – 10,1%.

В обследованных организованных популяциях у мужчин преобладают такие ФР АГ, как курение, потребление алкоголя и повышенный ИМТ, у женщин – отягощенная наследственность и повышенный ИМТ.

При пошаговом регрессионном анализе выявлена высокозначимая связь АД с потреблением соли у мужчин и женщин ($p < 0,001$).

Анализ влияния значимых показателей на уровни АД представлен в табл. 2 и 3. Обнаружена высокозначимая связь ($p = 0,001$) между возрастом и САД как у мужчин, так и у женщин (см. табл. 2). Так, при увеличении возраста на 1 год у женщин САД возрастает на 0,5, у мужчин – на 0,4 мм рт. ст. 24% изменчивости САД объясняются возрастом у женщин и 9% – у мужчин. ИМТ следующим образом связан с САД – зависимость также высокозначима у женщин ($p = 0,0001$) и мужчин ($p = 0,0045$): при увеличении ИМТ на 1 кг/м² САД увеличивается на 1,3 мм рт. ст. у женщин и на 0,7 мм рт. ст. у мужчин. 19% изменчивости САД можно объяснить влиянием массы тела у женщин и 27% – у мужчин. Частота потребления алкоголя у женщин не влияет на уровень САД ($p = 0,0991$), а у мужчин 12% изменчивости САД объясняются частотой потребления алкоголя. Отягощенная наследственность в отношении АГ не влияет на уровень САД ни у женщин, ни у мужчин (у женщин $p = 0,81$, у мужчин $p = 0,08$).

Показатели, связанные с уровнем ДАД, см. в табл. 3. На уровень ДАД как у женщин, так и у мужчин оказывает влияние возраст (у женщин $p = 0,0001$, у мужчин $p = 0,001$). При увеличении возраста на 1 год ДАД возрастает на 0,2 мм рт. ст. и у тех, и у других. 20% вариабельности ДАД можно объяснить возрастом у женщин и 13% – у мужчин. Влияние массы тела, выраженное в таблицах как ИМТ, высокозначимо ($p = 0,0001$) и у женщин, и у мужчин. При увеличении ИМТ на 1 кг/м² ДАД возрастает на 0,7 мм рт. ст. у женщин и на 0,9 мм рт. ст. у мужчин. 17% вариабельности ДАД можно объяснить изменением МТ у женщин и 11% – у мужчин. Частота потребления алкоголя не оказывает влияния на ДАД ни у мужчин ($p = 0,053$), ни у женщин ($p = 0,013$). Наследственность связана с уровнем ДАД только у женщин ($p = 0,013$), так как у мужчин эта связь незначима ($p = 0,097$). 21% вариабельности ДАД у женщин можно объяснить отягощенной наследственностью. Отмеченные корреляции позволяют говорить о разном распределении ФР АГ между мужчинами и женщинами. Одни и те же ФР по-разному влияют на уровни АД в обследованной популяции и зависят от пола.

Результаты 3-летнего диетического вмешательства по ограничению потребления соли отражены в табл. 4. Измеренные на ИВ показатели САД¹, ДАД¹ и МТ¹ до-

Таблица 2. Показатели, значимо связанные с уровнем САД

Показатель	Женщины (n=1104)			Мужчины (n=1101)		
	β	R ²	p	β	R ²	p
	68,11			90,78		
Возраст, лет	0,524	0,241	0,0001	0,391	0,092	0,0001
ИМТ, кг/м ²	1,368	0,198	0,0001	0,799	0,279	0,0045
Алкоголь (частота потребления)	2,671	0,018	0,0991	6,855	0,124	0,0123
Наследственность	2,848	0,291	0,8101	2,986	0,0230	0,0784
ЧП	0,0770	0,0320	0,0012	0,0640	0,1730	0,0041

Примечание. Здесь и в табл. 3: R² – коэффициент множественной регрессии, β – коэффициент уравнения регрессии, p – вероятность, что $\beta=0$.

Таблица 3. Показатели, значимо связанные с уровнем ДАД

Показатель	Женщины (n=1104)			Мужчины (n=1101)		
	β	R ²	p	β	R ²	p
	59,41			48,91		
Возраст, лет	0,293	0,202	0,0001	0,235	0,137	0,0013
ИМТ, кг/м ²	0,755	0,170	0,0001	0,990	0,111	0,0001
Алкоголь (частота потребления)	2,635	0,049	0,0991	3,742	0,143	0,0538
Наследственность	0,982	0,021	0,8101	1,989	1,196	0,0971
ЧП	0,059	0,074	0,0012	0,075	0,037	0,0422

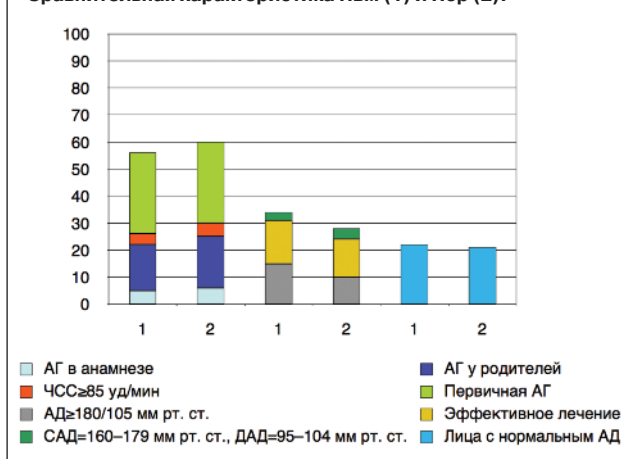
стоверно не отличаются ни у мужчин, ни у женщин в ГС и ГВ ($p>0,05$), т.е. группы сравнимы между собой по этим показателям. На последнем – заключительном – визите показатели САД³, ДАД³ и МТ³ достоверно отличались от измерений на ИВ, до начала вмешательства. ($p<0,05$). Так, отмечено достоверное снижение САД у женщин в ГВ на 3,27 мм рт. ст., у мужчин – на 1,92 мм рт. ст. ДАД в ГВ у женщин достоверно снизилось на 2,09 мм рт. ст., у мужчин – на 1,91 мм рт. ст. МТ достоверно снизилась у женщин на 2,43 кг, у мужчин – на 2,63 кг. В ГС произошла естественная динамика АД и МТ. Так, САД достоверно увеличилось у женщин на 2,97 мм рт. ст., у мужчин – на 2,56 мм рт. ст. ДАД достоверно увеличилось у женщин в ГС на 1,29 мм рт. ст., у мужчин – на 2,39 мм рт. ст. МТ достоверно увеличилась на 4,02 кг у женщин и на 6,16 кг у мужчин.

Выводы

1. Результаты анализа распространенности ФР АГ в организованной популяции показали, что около 60% лиц нуждаются в немедикаментозном контроле АГ, из них 33,2% в Пвм и 33,8% в Пср – лица, имеющие высокое нормальное АД, 3,3 и 4,5% соответственно – с тахикардией в покое, 5,5 и 6,2% – имевшие повышенные АД в анамнезе. 17,3 и 12,9% – лица с нормальным АД, но положительным семейным анамнезом в отношении АГ. Найдены достоверные гендерные различия во взаимосвязях ФР АГ с уровнем АД, который положительно коррелирует с возрастом и ИМТ у мужчин и у женщин, с потреблением алкоголя – только у мужчин и с наследственностью – только у женщин.
2. В результате 3-летнего диетического вмешательства по ограничению потребления натрия до 2,4 г (6 г соли) определены возможности немедикаментозного подхода к профилактике АГ в популяции: достоверное снижение АД и МТ в ГВ по сравнению с группой контроля.

Обсуждение

В 2003 г. Седьмой доклад Объединенного национального комитета по профилактике, диагностике, оценке и лечению высокого АД (JNC-7) изложил последнее руководство по профилактике и лечению ги-

Сравнительная характеристика Пвм (1) и Пср (2).


пертонии [4], в котором одним из главных вопросов стало создание новой категории АД – предгипертонии, которая включала лиц с САД от 120 до 139 мм рт. ст. или ДАД – от 80 до 89 мм рт. ст. Было доказано, что пациенты с высоким нормальным АД имеют повышенный риск развития и прогрессирования АГ (в 2 раза выше, чем у лиц с более низкими значениями) в течение краткосрочного периода и повышенный риск возникновения сердечно-сосудистых событий [12, 13]. В 2007 г. ESH/ESC комитет принял решение против использования термина «предгипертония» по ряду причин [3]. В настоящем исследовании основные группы ГВ и ГС были сформированы именно из лиц с высоким нормальным АД или предгипертонией. При изучении потребления соли в обследуемых нами популяциях (Пвм и Пср) выявлено, что среднее значение составляет 12 г (4,8 г натрия). В этом наши данные согласуются с данными эпидемиологических исследований во всем мире, а оптимальное суточное потребление соли равняется 6–7 г, примерно 1/2 существующего среднего потребления соли [14], тогда как, например, в каменном веке люди потребляли примерно 1/20 часть соли, потребляемой современными людьми. P.Elliott, J.Stamler и соавт. [15] предполагают, что люди сегодня потребляют

Таблица 4. Результаты 3-летнего диетического вмешательства

Показатель	ГВ (n=203)		ГС (n=252)	
	Женщины (n=114)	Мужчины (n=96)	Женщины (n=138)	Мужчины (n=114)
САД ¹	135,79±1,48	136,12±2,26	136,12±2,26	136,27±1,20
САД ³	132,52±1,16	134,70±2,67	139,09±1,24	138,83±2,07
	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
ДАД ¹	86,82±0,59	86,66±0,63	86,94±1,12	85,96±0,61
ДАД ³	84,73±2,23	84,75±0,67	88,23±1,95	88,35±2,22
	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
МТ ¹	77,45±1,24	72,19±1,11	78,05±1,01	69,17±1,90
МТ ³	75,02±1,17	69,56±0,68	82,07±3,08	75,33±2,89
	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05

примерно в 20 раз больше натрия (соли), чем минимально требуется организму человека.

С целью предупреждения развития АГ коррекцией питания в основном за счет ограничения потребления соли (натрия) на 50%, т.е. в ГВ, лица, согласившиеся изменить свой пищевой рацион, после индивидуальной консультации по питанию перешли на режим ограничения соли до 6 г (2,4 г натрия). Несмотря на регулярные консультации для поддержания приверженности диетическим рекомендациям (см. табл. 1), снижение потребления натрия потребовало усилий и со стороны пациентов. J.Fitzsimons [16] считает, что прилагаемые пациентами усилия по ограничению соли связаны с развитием мощного солевого аппетита, поскольку в течение длительного времени люди жили в условиях дефицита натрия, и это врожденное желание соленой пищи делает труднодостижимым резкое сокращение потребления соли.

Результаты настоящего исследования продемонстрировали эффективность ограничения натрия у лиц с высоким нормальным АД (см. табл. 4). Ограничение соли снижает АД за счет снижения объема внеклеточной жидкости, подобное патофизиологическое действие оказывает диуретическая терапия [17]. Универсальная рекомендация заключается в потреблении 10 г соли в день, и чем ниже, тем лучше. Всемирная организация здравоохранения рекомендует 5 г или менее, особенно в популяциях, известных чрезмерным потреблением соли и высокой распространенностью АГ [1]. J.Culter и соавт. [18] в анализе 23 рандомизированных контролируемых исследований показал, что сокращение соли до 100 ммоль (2,3 г) в день было связано со снижением САД на 5,7 мм рт. ст., ДАД на 2,7 мм рт. ст. при гипертензии и САД на 2,2 мм рт. ст., ДАД на 1,3 мм рт. ст. у лиц без гипертензии. В недавно опубликованном обзоре [11], упоминавшемся ранее, среднее снижение САД составило 5,5 мм рт. ст., ДАД – 2,8 мм рт. ст. у больных АГ и 1,3 мм рт. ст. для САД, 0,1 мм рт. ст. для ДАД у лиц с нормальным АД.

Этот метаанализ поднимает вопрос о целесообразности рекомендации по ограничению потребления соли абсолютно для всех. Авторы отметили неблагоприятные последствия ограничения соли на другие ФР сердечно-сосудистых заболеваний, кроме АД: было отмечено значительное увеличение активности ренина и альдостерона, а также увеличение катехоламинов и липидов. В настоящем исследовании также выявлена высокозначимая взаимосвязь между потреблением соли и АД методом пошагового регрессионного анализа. В обзоре отмечена линейная зависимость между потреблением соли и АД, и, как подчеркивают авторы, игнорируется возможность неблагоприятных эффектов снижения потребления соли, а именно: значимого увеличения холестерина в плазме на 2,5% и триглицеридов – на 7%.

Особенно тревожным является рост уровня ренина и альдостерона, так как они играют важную роль в регуляции АД и связаны с увеличением сердечно-сосудистой смертности, что отмечено в более поздних продолжительных исследованиях. M.Gonzalez и соавт. [19] недавно сообщили о значимой связи между активностью ренина плазмы и всеми причинами сердечно-сосудистой смертности в течение чуть более 16 лет. Кроме того, высокая симпатическая активность и повышение уровня липидов, что наблюдается при ограничении соли, являются известными ФР сердечно-сосудистых событий [20]. В исследованиях DASH [21] и ТОНР [22] отмечена высокая эффективность снижения АД при ограничении потребления соли. Кроме того, в исследовании ТОНР II [22] была продемонстрирована эффективность ограничения соли и уменьшения массы тела у пациентов с ожирением в отношении предупреждения развития АГ. В настоящем исследовании (см. табл. 4) также проанализировано изменение массы тела в ГВ и ГС. Перечисленные исследования по вмешательству были краткосрочными и длились от 1 мес до 1 года (тогда как настоящее исследование продолжалось в течение 3 лет), и снижение АД в них можно определить как скромное. Тем не менее сокращение потребления соли у лиц на антигипертензивной терапии улучшает контроль АД и уменьшает потребность в медикаментозной терапии. По мнению H.Blackburn [23], снижение АД в популяции на 1–3 мм рт. ст. окажет на заболеваемость и смертность от мозгового инсульта такое же воздействие, как все, вместе взятые антигипертензивные средства, назначаемые в настоящее время больным гипертензией. Так, уже в 2010 г. опубликованы рекомендации Консультативного агентства по здоровью при правительстве Великобритании по сокращению потребления соли среди населения до 3 г в день к 2025 г. [24].

Литература

1. World Health Organization – Primary prevention of essential hypertension report of a WHO Scientific Group. Geneva, Switzerland: World Health Organization; Technical Report Series 1982; 678.
2. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). Eur Heart J 2012; 33: 1635–701.
3. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2007; 28: 1462–536.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003; 42: 1206–52.
5. Kempner W. Treatment of hypertensive vascular disease with rice diet. Am J Med 1948; 4: 545–77.
6. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Dietary sodium intake and mortality: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). Lancet 1998; 351: 781–5.

7. He J, Klag MJ, Whelton PK et al. Migration, blood pressure pattern, and hypertension: the Yi Migrant Study. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 1085–101.
8. Forte JG, Miguel JM, Miguel MJ et al. Salt and blood pressure: a community trial. *J Hum Hypertens* 1989; 3: 179–84.
9. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ* 1988; 297: 319–28.
10. Brown IJ, Tzoulaki I, Candeias V, Elliott P. Salt intakes around the world: implications for public health. *Int J Epidemiol* 2009; 38: 791–813.
11. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jürgens G. Effects of low-sodium diet vs. high-sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride (Cochrane Review). *Am J Hypertens* 2012; 25: 1–15.
12. Vasan RS, Larson MG, Leip EP et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1682–6.
13. Vasan RS, Larson MG, Leip EP et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 45: 1291–7.
14. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 1117–24.
15. Elliott P, Stamler J, Nichols R et al. Intersalt revisited: further analyses of 24h sodium excretion and blood pressure within and across populations. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ* 1996; 312: 1249–53.
16. Fitzsimons JT. Angiotensin, thirst, and sodium appetite. *Physiol Rev* 1998; 78: 583–686.
17. Dustan HP, Tarazi RC, Bravo EL. Diuretic and diet treatment of hypertension. *Arch Intern Med* 1974; 133: 1007–11.
18. Cutler JA, Follmann D, Elliott P and Subli I. An overview of randomized trials of sodium reduction and blood pressure. *Hypertension* 1991; 17 Suppl. 1, (1): 27–33.
19. Gonzalez MC, Cohen HW, Sealey JE et al. Enduring direct association of baseline plasma renin activity with all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2011; 24: 1181–6.
20. Furberg CD. Public Health Policies: No Place for Surrogates. *Am J Hypertens* 2012; 25: 21.
21. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001; 344: 3–10.
22. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E et al. for the Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ* 2007; 334: 885.
23. Blackburn H. Primary Prevention of High Blood Pressure. A Population Approach. *Ann Clin Res* 1983; 16 (Suppl. 43): 11–7.
24. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Guidance on the prevention of cardiovascular disease at the population level; <http://guidance.nice.org.uk/PH25> (Access verified 14 July 2010).

Сравнительный анализ эффективности применения селективного β-адреноблокатора небиволола и блокатора рецепторов ангиотензина II валсартана у мужчин с артериальной гипертонией, метаболическим синдромом и эректильной дисфункцией

С.В.Недогода, А.С.Саласюк, И.Н.Барыкина, А.А.Ледяева, В.В.Цома, Е.В.Чумачек
Волгоградский государственный медицинский университет

Резюме. Целью исследования была оценка антигипертензивной эффективности и влияния на метаболические показатели и эректильную функцию небиволола и валсартана у больных артериальной гипертензией, метаболическим синдромом и эректильной дисфункцией. **Материалы и методы.** В слепое, рандомизированное, контролируемое, сравнительное исследование в параллельных группах (небиволол против валсартана на протяжении 12 нед) было включено 40 больных артериальной гипертензией, метаболическим синдромом и эректильной дисфункцией. **Результаты.** Достоверных различий между препаратами по антигипертензивной эффективности выявлено не было. На показатели кардио- и ангиопротекции и показатели липидного и углеводного обмена более выраженное положительное влияние оказал небиволол. Не было отмечено отрицательного влияния β-адреноблокаторов небиволола на метаболические показатели. Терапия небивололом в отличие от валсартана оказала выраженное положительное влияние на содержание андрогенов в крови и степень эректильной дисфункции. Кроме того, показатели качества жизни в группе небиволола также достоверно улучшились. При оценке переносимости и побочных эффектов в 2 группах побочных эффектов не зарегистрировано.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, эректильная дисфункция, небиволол, валсартан.

Comparative analysis of the efficiency of the selective β-blocker nebivolol and the angiotensin II receptor blocker valsartan in men with hypertension, metabolic syndrome, and erectile dysfunction

S.V.Nedogoda, A.S.Salasyuk, I.N.Barykina, A.A.Ledyaeva, V.V.Tsoma, E.V.Chumachek
The Volgograd State Medical University

Summary. Objective: to evaluate the antihypertensive efficacy and effect of nebivolol and valsartan on metabolic parameters and erectile function in patients with hypertension, metabolic syndrome, and erectile dysfunction. **Subjects and methods.** A 12-week randomized, blind, controlled, parallel-group, comparative (nebivolol versus valsartan) trial enrolled 40 patients with hypertension, metabolic syndrome, and erectile dysfunction. **Results.** There were no significant differences between the drugs in their anti-

hypertensive efficiency. Nebivolol exerted a more pronounced positive effect on cardio- and angioprotection and lipid and carbohydrate metabolic parameters. It had no negative effect on metabolic parameters. Therapy with nebivolol versus valsartan produced a pronounced positive effect on blood androgen levels and erectile function. Moreover, the quality-of-life indicators also showed a significant improvement in the nebivolol group. Evaluation of the tolerability and adverse reactions of the drugs demonstrated no side effects in both groups.

Key words: hypertension, metabolic syndrome, erectile dysfunction, nebivolol, Binelol, valsartan.

Сведения об авторах

Недогода Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., проректор по лечебной работе ГБУЗ ВПО ВолгГМУ, зав. каф. терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ.

Саласюк Алла Сергеевна – аспирант, ассистент каф. терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ.

E-mail: solarheart7@gmail.com

Барыкина Ирина Николаевна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ.

E-mail: irinbarykin@yandex.ru

Ледяева Алла Александровна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ.

E-mail: ledy-alla@yandex.ru

Цома Вера Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ

Чумачек Елена Валерьевна – аспирант, ассистент каф. терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ.

E-mail: elena-chumachek@yandex.ru

Факторы, вызывающие метаболический синдром (МС), артериальную гипертензию (АГ) и эректильную дисфункцию (ЭД), связаны между собой. Так, снижение уровня тестостерона является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Многочисленные корреляционные исследования не смогли прояснить, что является первичным – андрогенный дефицит или увеличение массы висцеральной жировой ткани. Проспективные исследования подтверждают, что андрогенный дефицит у мужчин является предиктором развития висцерального ожирения [28] и что низкий уровень тестостерона имеет достоверную обратную связь с уровнем АД, тощачковой глюкозы, ТГ, и индекса массы тела (ИМТ), а также положительно коррелирует с уровнем липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) у мужчин [33]. Пятилетнее исследование, проведенное в Швеции, выявило, что низкий уровень тестостерона у мужчин ассоциирован с увеличением риска сердечно-сосудистых событий и риска развития сахарного диабета типа 2 (СД2) [28].

Одновременно с этим доказано, что тестостерон опосредованно стимулирует выработку NO [38].

Выяснение биологических механизмов является необходимым компонентом понимания связи между ЭД и МС.

Предполагается, что поражение сосудистой системы полового члена является основным патофизиологическим механизмом развития ЭД при МС. Так как эрекция полового члена критически зависит от функции эндотелия, то в результате эндотелиальной дисфункции может возникать ЭД. Таким образом, коррекция компонентов МС, в особенности АГ, должна проводиться с учетом влияния препарата на эндотелий и показатели углеводного и липидного обмена.

Кроме того, терапия АГ у мужчин может быть неэффективна из-за низкой комплаентности пациентов в результате нарушений сексуальной функции на фоне терапии. Практикующие врачи часто не уделяют должного внимания данной проблеме, фокусируясь на основных целях и задачах лечения [27].

Таким образом, антигипертензивные препараты, применяемые у пациентов с МС, должны отвечать следующим требованиям:

- 1) оказывать пролонгированное действие в течение суток (улучшение суточного профиля АД со снижением как дневного, так и ночного АД);
- 2) способствовать регрессу поражения органов-мишеней (в частности, уменьшению гипертрофии левого желудочка);

3) обладать метаболически положительными эффектами. Кроме того, необходимо учитывать тот факт, что до 40% нелеченых пациентов и до 60% пациентов с АГ на фоне лечения имеют нарушения сексуальной функции разной степени выраженности [10]. Препараты, применяемые у мужчин с АГ и МС, должны дополнительно корректировать ЭД и уровень тестостерона.

Позитивное влияние на сексуальную функцию ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецептора ангиотензина II (БРА II) было продемонстрировано в российских и зарубежных исследованиях.

Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов препаратами первой линии коррекции АГ у лиц с МС, сахарным диабетом (СД) и ЭД обоснованно являются именно данные группы препаратов, а также антагонисты кальция в сочетании с тиазидными диуретиками [47]. Однако, наличие при МС повышенной активности симпатической нервной системы (СНС) ставит вопрос о необходимости применения β -адреноблокаторов (БАБ) у данной категории пациентов [35]. АГ как компонент МС имеет специфические особенности. Они обусловлены влиянием гиперинсулинемии: нарушением транспорта ионов, активацией симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, усиленным синтезом свободных жирных кислот и дисфункцией эндотелия.

В ряде исследований показано, что применение БАБ I–II поколения, равно как и диуретиков и препаратов центрального действия (метилдопа, клонидина) сочетается с большей частотой половой дисфункции, в особенности у мужчин [15].

Известно, что неселективные БАБ I поколения неблагоприятно влияют на углеводный [19] и липидный [20] обмен. Другим нежелательным побочным эффектом терапии БАБ I–II поколения является их способность вызывать прибавку массы тела [29]. Данная особенность этой группы препаратов хорошо изучена [5, 32]. Кроме того, многие селективные β_1 -адреноблокаторы утрачивают свою селективность в больших дозах и их антагонизм проявляется и в отношении β_2 -адренорецепторов. При блокаде β_2 -адренорецепторов поджелудочной железы может происходить уменьшение высвобождения инсулина.

Однако появление высокоселективного БАБ III поколения небиволола значительно расширило границы применения БАБ за счет благоприятных метаболических и сосудистых эффектов.

Небиволол отличается от других БАБ способностью оказывать самостоятельное сосудорасширяющее действие, которое не связано с β -блокирующей активностью препарата, а является результатом высвобождения эндотелийзависимого релаксирующего фактора (EDRF). Механизм данного эффекта связан с тем, что небиволол, соединяясь с L-аргинином, способствует высвобождению NO эндотелием сосудов, с последующей физиологической вазодилатацией [6]. Эта же особенность небиволола позволяет говорить о нем как об одном из приоритетных препаратов для лечения больных СД и МС. Кроме того, его выраженный вазодилатирующий эффект вследствие повышения NO-зависимой вазодилатации приводит к снижению общего периферического сопротивления сосудов и улучшению чувствительности периферических рецепторов к инсулину, что вызывает улучшение обменных процессов.

В настоящее время известны следующие механизмы влияния небиволола на функцию эндотелия [14, 16, 18, 37, 39, 44, 48]:

- увеличение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS);
- замедление снижения NO супероксидными радикалами;
- активация β_3 -адренорецепторов в коронарных микрососудах, опосредуя увеличение ионов кальция, необходимого для активации eNOS;
- взаимодействие с рецепторами к эстрадиолу, расположенными на эндотелиальных клетках, активация простагландинового пути за счет индукции PGI₂;

- стимуляция пуриновых рецепторов, ведущая к высвобождению NO из эпителия микрососудов почечных клубочков;
- устранение оксидативного стресса, повышение содержания адипонектина и снижение Р-селектина.

Применение небиволола приводит к нормализации функции эндотелия и устранению окислительного стресса, при этом улучшается чувствительность периферических тканей к инсулину, снижается уровень глюкозы на 16%, инсулина – на 10–20%, инсулинорезистентность – на 18–20%.

Кроме того, в нескольких исследованиях отмечено положительное влияние на уровень андрогенов и эректильную функцию у пациентов при терапии небивололом. Небиволол, модулируя выработку NO эндотелием, приводит к мягкой вазодилатации периферических сосудов, в том числе сосудов кавернозных тел и половых желез у мужчин, что усиливает выработку андрогенов железами как напрямую, так и за счет активации гипоталамо-гипофизарной оси вследствие улучшения эректильной функции [45]. Небиволол не содержит в инструкции указаний на снижение эректильной функции и либидо, что уменьшает риск отказа мужчин от ежедневного приема антигипертензивных препаратов.

Наличие гиперсимпатикотонии при МС и АГ требует оценить возможность применения в этой клинической ситуации нового высокоселективного β_1 -адреноблокатора III поколения, обладающего, помимо гипотензивного, дополнительными независимыми

БИНЕЛОЛ®

**ВСЕ преимущества
терапии артериальной
гипертензии у мужчин**



- ▶ Эффективный контроль АД более 24 часов в сутки¹
- ▶ Повышение уровня тестостерона²
- ▶ Улучшение углеводного и липидного обмена²
- ▶ Снижение уровня тревожности²
- ▶ Улучшение эректильной функции²

1. Инструкция по применению препарата Бинелол
2. Журнал «Кардиосоматика №3, 2013 С.В. Недогода, А.С. Саласюк, И.Н. Барыкина, А.А. Ледяева, В.В. Цома, Е.В. Чумачек. «Сравнительный анализ эффективности применения селективного β_1 -блокатора небиволола и блокатора рецепторов ангиотензина II валсартана у мужчин с артериальной гипертензией, метаболическим синдромом и эректильной дисфункцией».

otdavleniya.ru



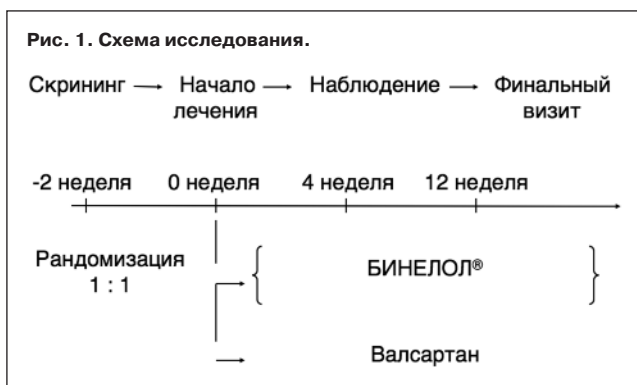
**1 таблетка
в день**

Реклама



Представительство компании БЕЛУПО, лекарства и косметика д.д., Республика Хорватия.
Представительство в России: 119330, Москва, Ломоносовский просп., 38, кв. 71-72
Телефон: +7(495)933-72-13, факс: +7(495)933-72-15
e-mail: belupo@belupo.ru

Регистрационный номер ЛСП-009000/09.
Получено 9.11.2009.



ми плейотропными эффектами и способностью улучшать выработку NO.

При исследовании нами эффективности терапии АГ у мужчин с МС был проведен сравнительный анализ эффектов селективного БАБ небиволола и БРА II валсартана.

Валсартан был выбран в качестве препарата, доказавшего свою эффективность, метаболическую нейтральность и положительное действие на сексуальную функцию у данной группы больных [43].

Материалы и методы

Для изучения влияния небиволола и валсартана на уровень АД, степень выраженности ЭД, уровень андрогенов у мужчин с МС нами было проведено открытое, рандомизированное, контролируемое, сравнительное исследование в параллельных группах.

В исследование было включено 40 больных АГ 1–2-й степени, у которых не достигнут целевой уровень АД в течение не менее 3 мес предшествующей антигипертензивной монотерапии.

Больные были рандомизированы на 2 группы в соотношении 1:1. Рандомизация «методом конвертов». В итоге по 20 пациентов получали терапию небивололом в дозе 5/7,5 мг или валсартаном в дозе 80/120 мг. Увеличение дозы производилось при необходимости через 4 нед после начала терапии.

Пациент включался в исследование при соблюдении правил Качественной клинической практики (Good clinical practice – GCP), при условии подписания информированного согласия и соответствия критериям включения, а также при отсутствии критериев исключения.

Критерии включения

1. Возраст: мужчины в возрасте от 30 до 60 лет (включительно).
2. Наличие АГ 1–2-й степени с уровнем систолического АД 140–160 мм рт. ст. и проведение антигипертензивной монотерапии любым классом антигипертензивных препаратов не менее 3 мес.
3. Наличие МС по критериям Европейского института метаболического синдрома.
4. Наличие ЭД: снижение показателей по шкале МИ-ЭФ-5 > 21 балла.
5. Письменное согласие больного на участие в программе.

Критерии исключения

Пациенты, имеющие по крайней мере один из нижеперечисленных признаков, не могут быть включены в исследование:

1. Возраст моложе 30 лет и старше 60 лет.
2. Наличие противопоказаний или отмеченной ранее непереносимости БАБ, БРА.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

	Небиволол n=20	Валсартан n=20
Возраст, лет	50,95±8,97	50,85±8,99
Масса тела, кг	99,15±21,08	99,00±13,7
ИМТ, кг/м ²	32,06±5,98	31,39±3,98
ОТ, см	112,4±12,62	110,85±9,04
САД средн., мм рт. ст.	148,15±8,15	150,9±6,10
ДАД средн., мм рт. ст.	92,3±5,26	93,5±6,13
ЧСС, уд/мин	70,9±7,16	77,10±11,33
СПВ CF, м/с	9,31±2,79	10,35±3,01
Общий тестостерон, нмоль/л	11,38±2,94	11,13±2,90
СССГ, нмоль/л	33,23±12,8	32,90±11,70
Мочевая кислота, мкмоль/л	368,55±57,66	357,65±63,20
ОХ, ммоль/л	5,85±1,3	5,31±0,83
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,15±1,06	5,41±0,95
Гликемический показатель	4,53±0,62	4,84±1,44

#_p < 0,05 – при сравнении групп между собой.

3. Симптоматическая АГ.

4. Заболевания, нарушающие кишечную непроходимость и/или абсорбцию.

5. СД типа 1 и некомпенсированный инсулинзависимый СД типа 2.

6. Любые тяжелые заболевания с развитием печеночно-почечной недостаточности.

7. Злокачественные новообразования.

8. Клинически значимая бронхиальная обструкция.

9. Неспособность понять суть программы и дать обоснованного согласия на участие в ней.

Схема исследования

Схема программы представлена на рис. 1.

Исходно на визите 0 была проведена оценка клинического состояния больных, критериев включения и исключения, оценка регулярности антигипертензивной терапии и подписано согласие на участие в исследовании. Дозы антигипертензивных препаратов были стабильны на протяжении всего двухнедельного периода скрининга.

После периода скрининга больные (визит 1) были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа – на терапии небивололом (Бинелол®, BELUPO d.d) по 5 мг в день, 2-я группа – на терапии валсартаном по 80 мг в день.

Контрольные визиты с оценкой клинического состояния обследуемых проводились через 4 нед (визит 2) и 12 нед (визит 3) после начала лечения.

Прием другой гипотензивной терапии, средств, влияющих на эрекцию (ингибиторы фосфодиэстеразы-5, заместительная терапия препаратами тестостерона), и коррекция доз гиполипидемических препаратов были критерием исключения из исследования.

Всем пациентам было проведено общеклиническое обследование, включающее физикальный осмотр, анализ жалоб, анамнеза, выяснялось наличие наследственности и вредных привычек, фиксировались все принимаемые лекарственные препараты. Определялись рост, масса тела, окружность талии (ОТ), рассчитывался ИМТ по формуле: ИМТ = масса тела в кг/(рост в м)².

Для определения количества жировых отложений методом биоэлектрического импеданса будет использоваться жиросанализатор OMRON BF-306, BF-400.

Таблица 2. Динамика показателей АД и ЧСС через 12 нед терапии в исследуемых группах

Показатель	Небиволол Исходно/12 нед	% изменения	Валсартан Исходно/12 нед	% изменения
САДср, мм рт. ст.	148,15±8,15/132,05±4,77	-12,2*	150,9±6,10/132,65±3,80	-13,7*
ДАДср, мм рт. ст.	92,3±5,26/82,8±5,48	-11,5*	93,5±6,13/82,95±4,33	-12,7*
ЧСС, уд/мин	70,9±7,16/62,25±3,06	-13,9*#	77,10±11,33/73,1±6,69	-5,4*#

Здесь и далее в табл. 4, 6–9 и на рис. 3: * $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями; # $p < 0,05$ при сравнении групп между собой.

Таблица 3. Динамика показателей СМАД исходно/через 12 нед терапии в группе валсартана

Показатель	Небиволол Исходно/12 нед	% изменения	Валсартан Исходно/12 нед	% изменения
САД дневн., мм рт. ст.	146,1±7,3/125,50±4,11	-16,4#	146,7±7,92/128,20±6,09	-14,4*
ДАД дневн., мм рт. ст.	90,35±6,85/77,15±3,92	-17,1*	90,45±11,71/76,55±4,87	-18,2*
САД ночн., мм рт. ст.	130,55±13,75/117,20±4,48	-11,4*	132,2±11,04/117,30±4,95	-12,7*
ДАД ночн., мм рт. ст.	80,0±10,82/68,60±3,99	-16,6*	77,05±8,31/68,90±4,34	-11,8*

Уровни общего тестостерона и сексстероидсвязывающего глобулина (ССГГ) исследовались на автоматическом анализаторе «IMMULITE 1000» (США) стандартным иммунохемилюминесцентным способом. Забор крови проводился в пробирки типа «вакутейнер» в утреннее время натошак из локтевой вены. Для исключения влияния пульсирующей секреции гормона на определение результата забор крови производился трехкратно с интервалом в 20 мин, в качестве результата брался наименьший показатель. Уровень свободного тестостерона определяли расчетным методом по известным математическим формулам (патент №2439578 от 10.01.2012).

Также гормональное обследование включало определение пролактина, тиреотропного гормона (ТТГ), С-пептида которое проводилось на автоматическом анализаторе «ARCHITECT 2000» (Германия). Биохимический анализ крови с определением уровней холестерина, ТГ, ЛПВП, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), глюкозы проводился на биохимическом анализаторе «ARCHITECT 8000» (Германия) фотокolorиметрическим методом.

В настоящей работе исследование суточного профиля АД проводили с помощью суточного регистратора АД BR-102 plus фирмы SchillerAG (Швейцария), в основу работы которого положены два принципа работы: по Короткову/аускультативный (главный) с осциллометрическим дублированием. Регистрация АД осуществлялась в течение 25–26 ч, так как первые 1–2 ч в анализ не включаются.

Влияние на углеводный обмен оценивали с помощью анализа показателей суточного профиля мониторинга уровня глюкозы, регистрируемого с помощью глюкометра One Touch Select, Johnson & Johnson, минимум в 12 точках измерения в сутки, и систем обработки результатов самоконтроля пациентов «Глюкопринт», ФГБУ ЭНЦ РФ.

Также для выявления психологических нарушений и оценки качества жизни проводились тесты оценки (шкала МИЭФ-5, шкала HADS, опросник AMS).

Все обследуемые получали устные и письменные рекомендации по изменению пищевого поведения и усилению физической активности (рекомендовалось как минимум 150 мин в неделю умеренной физической активности).

Длительность наблюдения больного в исследовании составляла 12 нед.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc, США, версия 10.0). Абсолютные значения исследованных показателей представлены в виде средних значений и их стандартного отклонения ($M \pm s$).

Для анализа вида распределений применялись критерии Шапиро–Уилка и Лиллиефорса, дисперсии распределений признаков оценивались с помощью F-критерия в процедуре дисперсионного анализа ANOVA. Сравнение двух несвязанных между собой групп по количественным признакам осуществлялось непараметрическим методом с использованием U-критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Анализ связи (корреляции) двух количественных признаков осуществлялся непараметрическим методом ранговой корреляции по Спирмену.

Для качественных признаков был применен либо точный критерий Фишера (Fisher), либо тест х-квадрат, в зависимости от количества наблюдений в каждой ячейке таблицы сопряженности.

Результаты исследования

Клинико-демографические характеристики больных, включенных в исследование, представлены в табл. 1. Как видно из представленных данных, по основным показателям сравниваемые группы достоверно не различались между собой.

Обследуемые были рандомизированы в соотношении 1:1:

- Пациенты 1-й группы получали небиволол 5 мг 1 раз в сутки, после оценки достижения целевого уровня АД доза могла быть увеличена до 7,5 мг 1 раз в сутки (БинелолR, BELUPO d.d.).
- Пациенты 2-й группы получали валсартан 80 мг 1 раз в сутки, после оценки достижения целевого уровня АД доза могла быть увеличена до 120 мг 1 раз в сутки (Валз, Actavis Ltd.).

После процедуры рандомизации провели оценку изучаемых параметров исходно и спустя 12 нед терапии. На визите 4-й нед оценивалась степень эффективности антигипертензивной терапии и при необходимости осуществлялось увеличение дозы препарата в рамках протокола исследования.

Пациенты считались «достигшими целевого уровня», если достигалось снижение уровня артериального давления до менее 140/90 мм рт. ст. спустя 4 нед терапии. В группе небиволола целевых уровней АД достигли 45% пациентов, в группе валсартана – 35%. При недостижении целевых уровней АД обследуемым на визите 2 увеличивали дозу небиволола до 7,5 мг, валсартана до 120 мг.

Увеличение дозы потребовалось 9 (45%) пациентов в группе небиволола и 13 (65%) пациентов в группе валсартана (рис. 2).

Все пациенты, которым потребовалась коррекция первоначальной дозы антигипертензивных препаратов, в 2 группах исходно имели ИМТ > 25 кг/м² и имели более выраженную степень абдоминального ожи-

Рис. 2. Процент достижения целевого АД у пациентов исследуемых групп спустя 4 нед терапии.

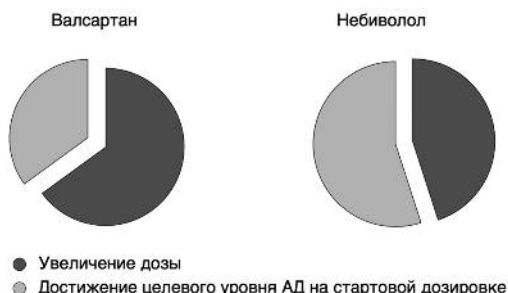


Таблица 4. Достижение целевых уровней АД по данным СМАД в исследуемых группах

Показатель	В группе небиволола, %	В группе валсартана, %
САД/ДАД дн., мм рт. ст.	75	30
САД/ДАД ноч., мм рт. ст.	60	30

рения по сравнению с пациентами, которым коррекция дозы не потребовалась.

Более высокий процент тестируемых, которым потребовалась увеличение дозы в группе валсартана, связан, возможно, с тем, что терапия небивололом, положительно влияющая на андрогенный профиль, способствует улучшению ответа на гипотензивную терапию у пациентов с МС и андрогенным дефицитом.

После этого на визите 12 нед оценили показатели контроля АГ (табл. 2).

После коррекции терапии целевых уровней АД удалось достичь у 95% пациентов в группе небиволола и у 95% – в группе валсартана.

В ходе лечения небивололом по сравнению с лечением валсартаном были выявлены достоверные различия в коррекции частоты сердечных сокращений (ЧСС). Средняя ЧСС сидя на фоне терапии небивололом снизилась за 12 нед на 13,9% ($p < 0,05$), в то время как в группе валсартана средняя ЧСС значимо не изменилась, снижение составило 5,4%.

При анализе данных СМАД отмечалась следующая динамика (табл. 3):

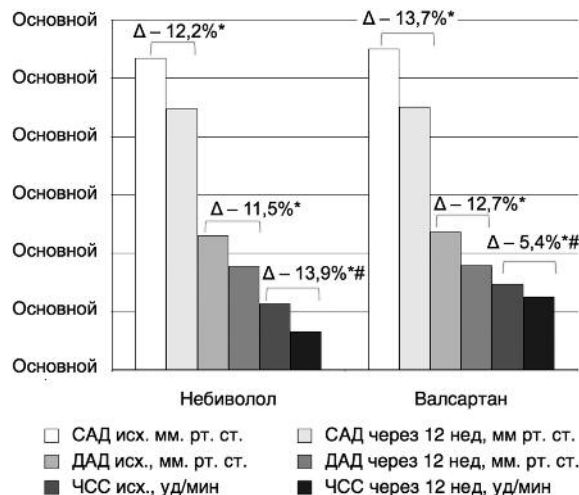
Данные суточного мониторинга артериального давления (СМАД) подтверждают отсутствие достоверных различий между группами небиволола (БинелолR) и валсартана (Валз®) по снижению дневного среднесуточных показателей систолического (САД) и диастолического АД (ДАД). Степень снижения средних показателей САД и ДАД в ночные часы также статистически значимо не различались.

Целевых уровней АД в дневные часы по данным СМАД (менее 130/85 мм рт. ст.) в группе небиволола достигли 75% пациентов, в группе валсартана – 60%, в ночные часы (менее 120/70 мм рт. ст.) – в 2 группах 30% (табл. 4).

Динамика антропометрических показателей за 12 нед терапии в 2 группах не отличалась между собой ($p > 0,05$), незначительное изменения массы тела, ОТ и данных импедансометрии было обусловлено изменением образа жизни под воздействием проводимых с пациентами бесед и не отличалось от такового у здоровых добровольцев при соблюдении диеты и увеличении уровня физической активности (табл. 5).

Был проведен анализ динамики изменений биохимических показателей на различных вариантах лечения (табл. 6).

Рис. 3. Динамика показателей АД и ЧСС исходно/через 12 нед терапии в группе небиволола и валсартана.



При терапии небивололом достоверно ($p < 0,05$) и клинически значимо снизились уровни общего холестерина (ОХ), ЛПНП на 3,5 и 6,4% соответственно. В группе валсартана также отмечалось достоверное, однако клинически мало выраженное снижение данных показателей.

В группах небиволола и валсартана отмечены положительные изменения липидного спектра. При оценке влияния на уровень триглицеридов (ТГ) отмечалось равнозначное и достоверное по сравнению с исходными показателями снижение ТГ на 19,7 и 15,4% в группах небиволола и валсартана соответственно. Обращает на себя внимание статистически значимое ($p = 0,00031$) увеличение уровня ЛПВП (на 9,1%) в группе небиволола. По влиянию на ЛПВП небиволол превосходил валсартан.

По влиянию на уровень мочевой кислоты были выявлены достоверные различия. В группе валсартана было выявлено снижение ее уровня на 10,4% против 6,8% в группе терапии небивололом ($p < 0,05$), что является классифицирующим эффектом для препаратов группы БРА II.

При анализе влияния различных режимов терапии на углеводный обмен выявлено незначительное, но статистически достоверное снижение среднесуточной гликемии в 2 группах, что, по-видимому, связано со стабилизацией показателей АД. В отличие от валсартана в группе небиволола отмечено достоверное снижение амплитуды гликемии на 17,3% ($p < 0,05$). В группе валсартана также отмечалось снижение амплитуды гликемии, однако оно было статистически недостоверным. В последнее время большее внимание уделяется неблагоприятному эффекту колебаний гликемии, поэтому положительное влияние на этот показатель является важным критерием при подборе антигипертензивной терапии.

Анализируя динамику изменений содержания общего, свободного и биодоступного тестостерона в крови, нужно отметить, что в группе валсартана статистически значимые изменения отсутствовали ($p > 0,05$), тогда как в группе небиволола прирост уровня общего тестостерона составил 3,11%, свободного – 7,87%, биодоступного – 6,9% ($p < 0,001$ во всех трех случаях); табл. 7.

По-видимому, этот эффект связан с тем, что небиволол, модулируя выработку NO эндотелием, приво-

Таблица 5. Динамика антропометрических показателей за 12 нед терапии в исследуемых группах

Показатель	Небиволол Исходно/12 нед	Валсартан Исходно/12 нед
Масса тела, кг	99,15±21,08/97,1±18,8	99,00±13,7/98,65±13,74
ИМТ, кг/м ²	32,06±5,98/31,4±5,4	31,39±3,98/31,29±4,04
ОТ, см	112,4±12,62/110,3±10,9	110,85±9,04/109,75±8,40
Жировая масса, верх, %	33,43±5,85/32,9±5,5	32,82±4,38/32,49±4,41
Жировая масса, верх, %	33,23±5,75/32,9±5,5	32,93±4,53/32,61±4,41

Таблица 6. Динамика изменений биохимических показателей на различных вариантах лечения

Показатель	Небиволол Исходно/12 нед	% изменения	Валсартан Исходно/12 нед	% изменения
Мочевая кислота, мкмоль/л	368,55±57,66/345,05±39,99	-6,8*#	357,65±63,20/324,10±44,27	-10,4*#
ОХ, ммоль/л	5,85±1,3/5,65±1,21	-3,5*	5,31±0,83/5,28±0,82	-0,7*
ЛПВП, ммоль/л	0,89±0,17/0,98±0,12	9,1*#	0,94±0,27/0,96±0,21	2,1*#
ТГ, ммоль/л	2,37±1,18/1,98±1,02	-19,7*	2,32±1,00/2,01±0,72	-15,4*
ЛПНП, ммоль/л	4,01±1,15/3,77±1,09	-6,4*	3,31±0,78/3,40±0,71	2,6*

Рис. 4. Динамика уровня свободного и биодоступного тестостерона на терапии в группе небиволола и валсартана, исходно/12 нед; * $p<0,001$ по сравнению с исходными данными.

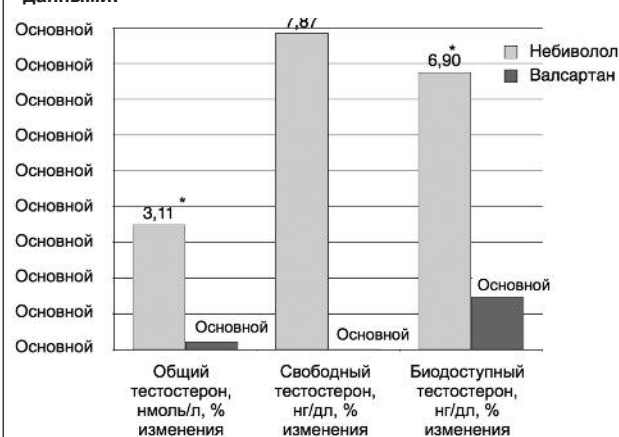
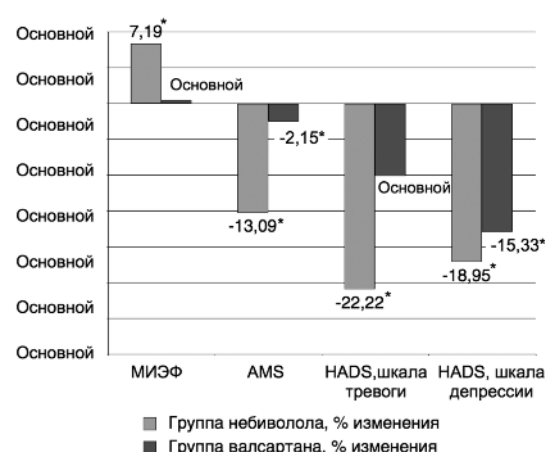


Рис. 5. Динамика изменения показателей уровня жизни в группе небиволола и валсартана, исходно/12 нед; * $p<0,001$ по сравнению с исходными данными.



дит к мягкой вазодилатации периферических сосудов, в том числе сосудов кавернозных тел и половых желез у мужчин, что усиливает выработку тестостерона железами как напрямую, так и за счет активации гипоталамо-гипофизарной оси вследствие улучшения эректильной функции.

При изучении динамики изменений эмоционального состояния обследуемых по данным опросников МИЭФ, AMS и HADS на различных вариантах лечения получены следующие данные: см. табл. 8.

Отмечено статистически значимое различие между группами по шкалам, отражающим степень ЭД и возрастных изменений у мужчин – увеличение количества баллов по шкале МИЭФ-5 в группе небиволола составило 7,19% против 0,34% в группе валсартана, снижение по шкале AMS – 13,9% против 2,15% соответственно ($p<0,05$). Эти данные подтверждают положительные изменения уровня андрогенов на фоне приема небиволола, приведенные выше.

Особое внимание обращает на себя изменение уровня тревоги по шкале HADS – отмечено достоверное ($p<0,05$) снижение уровня тревоги в группе небиволола на 22,2%. В группе валсартана достоверных изменений по данному показателю выявлено не было.

По шкале депрессии отмечается достоверное снижение показателя в 2 группах ($p<0,05$), различий между группами по степени снижения уровня депрессии не выявлено.

За все время приема пациентами небиволола и валсартана не было зарегистрировано нежелательных явлений и побочных реакций. По данным электрокардиограммы (ЭКГ) не было зарегистрировано нарушений проводимости и выраженной брадикардии.

Обсуждение результатов

Анализ полученных нами данных показал, что лечение АГ у больных с МС как небивололом, так и валсартаном привело к хорошему мягкому гипотензивному эффекту с улучшением суточного профиля АД. При исследовании влияния небиволола и валсартана на АД при приеме этих препаратов на протяжении 12 нед выявлено, что оба препарата в одинаковой степени снижают АД и одинаково хорошо переносятся, однако небиволол более выражено влияет на ЧСС, при этом не было отмечено чрезмерной брадикардии и нарушения проводимости при анализе ЭКГ. Средняя ЧСС сидя на фоне терапии небивололом снизилась за 12 нед на 13,9% ($p<0,05$), в то время как в группе валсартана средняя ЧСС значимо не изменилась. Полученные данные можно объяснить действием небиволола на симпатикотонию, отсутствующим у валсартана.

Это различие небиволола и валсартана особенно важно для больных с МС, которые характеризуются симпатикотонией вследствие инсулинорезистентности. Следствием различного влияния на уровень ЧСС можно объяснить и тот факт, что увеличение дозы по-

Таблица 7. Динамика показателей уровня ОТ, СТ, БТ и СССГ в 2 группах терапии, исходно/через 12 нед терапии				
Показатель	Небиволол Исходно/12 нед	% изменения	Валсартан Исходно/12 нед	% изменения
Общий тестостерон, нмоль/л	11,38±2,94/11,74±2,82	3,11*#	11,13±2,90/11,15±2,89	0,2#
СССГ, нмоль/л	33,23±12,8/30,82±10,07	-7,8*#	32,90±11,70/32,48±12,16	-1,3#
Свободный тестостерон, нг/дл	0,23±0,05/0,25±0,05	7,87*#	0,23±0,05/0,23±0,05	0,02#
Свободный тестостерон, %	2,07±0,44/2,14±0,39	3,4*#	2,06±0,37/2,09±0,43	1,4#
Биодоступный тестостерон, нг/дл	5,38±1,24/5,78±1,22	6,9*#	5,29±1,28/5,36±1,27	1,3#
Биодоступный тестостерон, %	48,47±10,21/50,2±9,29	3,4*#	8,25±8,65/48,88±10,02	1,3#

Таблица 8. Динамика изменений эмоционального состояния пациентов по данным опросников МИЭФ, AMS и HADS на различных вариантах лечения				
Показатель	Небиволол Исходно/12 нед	% изменения	Валсартан Исходно/12 нед	% изменения
МИЭФ	15,3±2,96/16,4±2,39	7,19*#	14,55±2,98/14,6±2,66	0,34#
AMS	48,5±8,41/42,15±7,63	-13,09*#	51,05±8,49/49,95±7,61	-2,15*#
HADS, шкала тревоги	8,1±3,82/6,3±3,25	-22,22*#	7,5±3,63/6,85±2,8	-8,67#
HADS, шкала депрессии	7,65±3,66/6,2±3,16	-18,95*	6,85±3,83/5,8±2,88	-15,33*

требовалось меньшему количеству пациентов в группе небиволола: 9 (45%) и 13 (45%) пациентам в группе валсартана. Это подтверждает роль ЧСС как показателя активности СНС и самостоятельного фактора риска сердечно-сосудистых осложнений.

Базальная активность СНС, как важного регулятора кардиоваскулярного гомеостаза, определяется генетикой, образом жизни, а также специфическими особенностями лекарственной терапии. Стимуляция СНС происходит при воздействии стресса, холода, боли, физической активности и некоторых заболеваний. Достоверно выяснено, что в большинстве случаев АГ сопровождается гиперсимпатикотонией. Результаты последних исследований свидетельствуют о том, что у 2/3 больных АГ отмечена тахикардия, как основной маркер гиперактивности СНС [52, 53].

Кроме того, показано, что степень реакции СНС в ответ на раздражение обусловлено наследственной предрасположенностью [54].

Доказано что концентрация медиаторов СНС в крови обратно пропорциональна выживаемости [55]. Еще большую важность данному показателю придает тот факт, что была выявлена достоверная зависимость между ЧСС и степенью выраженности коронарного атеросклероза [57, 58], а также риском разрыва атеросклеротической бляшки [59]. Таким образом, одной из важнейших задач антигипертензивной терапии становится снижение активности СНС.

В национальных клинических исследованиях [60] также была показана прямая зависимость между продолжительностью жизни и ЧСС и, соответственно, снижение сердечно-сосудистого риска и смертности при приеме ЧСС-снижающих препаратов, в частности БАБ [61, 62]. В исследованиях BEAUTIFUL (Mor Bidity-mortality EvAlUaTion of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricULar dysfunction) [63] и INVEST (INternational VErampil-SR/trandolapril STudy) [64], одной из основных задач стало определение зависимости между этими параметрами. Результаты данных исследований показали, что превышение риска кардиоваскулярной смерти и госпитализации по поводу СН, увеличение госпитализации по поводу ИМ (фатального и нефатального) и частота коронарной реваскуляризации были напрямую связаны с ЧСС.

Классическими препаратами для снижения симпатической активности и ЧСС в последние десятилетия справедливо считают БАБ, однако они обладают наименьшей комплаентностью среди всех антигипертензивных препаратов в связи с вызываемыми ими

побочными эффектами. Полученные нами данные соответствуют имеющимся свидетельствам о положительной корреляции между уровнем ЧСС и течением заболевания у пациентов с АГ [26]. Кроме того, более высокий процент обследуемых, которым потребовалась коррекция дозы в группе валсартана, возможно связан с тем, что терапия небивололом, положительно влияющая на андрогенный профиль, способствует улучшению ответа на гипотензивную терапию у пациентов с МС и андрогенным дефицитом.

Помимо этого, отмечено статистически значимое положительное влияние небиволола на уровень андрогенов и психоэмоциональное состояние мужчин с ЭД и АГ. Анализируя динамику изменений содержания общего, свободного и биодоступного тестостерона в крови, было отмечено, что в группе валсартана статистически значимые изменения отсутствовали, тогда как в группе небиволола отмечался достоверный прирост уровня общего тестостерона на 3,11%, свободного тестостерона на 7,87%, биодоступного тестостерона на 6,9% ($p < 0,001$ во всех трех случаях).

Вышеописанные данные подтверждает также динамика психоэмоционального состояния мужчин. Отмечено статистически значимое различие между группами по шкалам, отражающим степень ЭД и возрастных изменений у мужчин – увеличение количества баллов по шкале МИЭФ в группе небиволола составило 7,19% против 0,34% в группе валсартана, снижение по шкале AMS – 13,9% против 2,15% соответственно ($p < 0,05$). Было отмечено достоверное снижение уровня тревоги в группе небиволола, в группе валсартана достоверных изменений по данному показателю выявлено не было. По шкале депрессии отмечался достоверное снижение показателя в 2 группах.

В нашем исследовании за 12 нед выявлены достоверные положительные метаболические эффекты двух препаратов. При оценке влияния на уровень ТГ отмечалось равнозначное и достоверное по сравнению с исходными показателями снижение ТГ в 2 группах. При этом в группе небиволола, в отличие от валсартана, произошло более значимое достоверное повышение ЛПВП. Разница в изменении данного показателя связана, по-видимому, с влиянием на симпатикотонию, эндотелиальную функцию и уровень андрогенов, и, как следствие, улучшением метаболических процессов на фоне приема небиволола.

Как известно, БАБ I–II поколений повышают уровень ТГ, снижают содержание ЛПВП и повышают или не изменяют концентрацию ЛПНП [20].

В нашем исследовании при терапии БАБ III поколения небивололом достоверно ($p < 0,05$) и клинически значимо снизились уровни ОХ, ЛПНП на 3,5 и 6,4% соответственно. В группе валсартана также отмечалось достоверное, однако клинически мало выраженное снижение данных показателей.

Полученные данные подтверждают, что небивололу не присущи классспецифические для БАБ неблагоприятные воздействия на углеводный [19] и липидный [20] обмен. Также, в отличие от классических БАБ, вызывающих прибавку массы тела [29], небиволол, как и валсартан, нейтрален в отношении антропометрических показателей.

Таким образом, результаты нашей работы показали большую эффективность небиволола у мужчин с АГ, МС и ЭД, в сравнении с валсартаном. Полученные нами результаты можно объяснить высокой селективностью небиволола, превышающую все другие известные препараты этой группы и его дополнительным механизмом действия, способным стимулировать синтез NO эндотелием сосудов.

Небиволол в настоящее время является высоко эффективным и безопасным представителем класса БАБ для лечения АГ у больных с нарушением углеводного и липидного обмена и андрогенным дефицитом. С клинической точки зрения небиволол показан в первую очередь мужчинам с симпатикотонией и метаболическими нарушениями.

Выводы

1. При исследовании влияния небиволола и валсартана на АД у мужчин с МС показано, что оба препарата в одинаковой степени снижают АД. Однако небиволол более выражено влияет на ЧСС и реже требует повышения дозы для достижения целевого АД у данной группы пациентов (избыточная масса тела).
2. Отмечено статистически значимое и клинически выраженное положительное влияние небиволола на уровень андрогенов, ЭД и психоэмоциональное состояние мужчин с АГ и МС.
3. Отмечено статистически значимое и более выраженное положительное влияние небиволола на уровень ЛПВП.

Список использованной литературы

1. Andersen P, Seljeflot I, Herzog A et al. Effects of doxazosin and atenolol on atherothrombotic risk profile in hypertensive middle-aged men. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31: 677–83.
2. Ayta LA, McKinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *BJU Int* 1999; 84 (1): 50–6.
3. Basaria S, Muller DC, Carducci MA et al. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy. *Cancer* 2006; 106 (3): 581–8.
4. Braun M, Wassmer G, Klotz T et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the Cologne Male Survey. *Int J Impot Res* 2000; 12 (6): 305–8.
5. Davis BR, Oberman A, Blaufox MD et al. Effect of antihypertensive therapy on weight loss: the Trial of Antihypertensive Interventions and Management Research Group. *Hypertension* 1992; 19: 393–9.
6. De Boer RA, Voors LA, van Veldhuisen DJ. Nebivolol: third-generation β -blockade. *Exp Opin Pharmacother* 2007; 8 (10): 1539–50.
7. Della Chiesa A, Pfiffner D, Meier B, Hess OM. Sexual activity in hypertensive men. *J Hum Hypertens* 2003; 17 (8): 515–21.
8. Dusing R. Effect of the angiotensin II antagonist valsartan on sexual function in hypertensive men. *Blood Press Suppl* 2003; 2: 29–34.
9. Fagard R, Van Den Enden M, Leeman M, Warling X. Survey on treatment of hypertension and implementation of World Health Organization/International Society of Hypertension risk stratification in pri-

- mary care in Belgium. *J Hypertens* 2002; 20 (7): 1297–302.
10. Ferrario CM, Levy P. Sexual dysfunction in patients with hypertension: implications for therapy. *J Clin Hypertens Greenwich* 2002; 4 (6): 424–32.
11. Fogari R, Preti P, Derosa G et al. Effect of antihypertensive treatment with valsartan or atenolol on sexual activity and plasma testosterone in hypertensive men. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58 (3): 177–80.
12. Fogari R, Zoppi A, Corradi L et al. Sexual function in hypertensive males treated with lisinopril or atenolol: a cross-over study. *Am J Hypertens* 1998; 11 (10): 1244–7.
13. Fogari R, Zoppi A, Poletti L et al. Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: a crossover study. *Am J Hypertens* 2001; 14 (1): 27–31.
14. Garban HJ, Buga GM, Ignarro LJ. Estrogen – receptor mediated vascular responsiveness to nebivolol: a novel endothelium-related mechanism of therapeutic vasorelaxation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 43: 638–44.
15. Grimm RH Jr, Grandits GA, Prineas RJ et al. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Hypertension* 1997; 29 (1 Pt. 1): 8–14.
16. Ignarro LJ. Experimental evidences of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebivolol, a third-generation β -blocker. *Blood Press Suppl* 2004; 1: 2–16.
17. Julius S et al. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension. *J Hypertens* 1991; 9 (II): 983–6.
18. Kalinowski L et al. Third – generation β -blockers stimulate nitric oxide release from endothelial cells through ATP efflux: a novel mechanism for antihypertensive action. *Circulation* 2003; 107 (21): 2747–52.
19. Kaplan NM. Effects of antihypertensive therapy on insulin resistance. *Hypertension* 1992; 19 (Suppl. I): I-116–I-118.
20. Kasiske B, Ma JZ, Kalil RSN, Louis TA. Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. *Ann Intern Med* 1995; 122: 133–41.
21. Khaw KT, Barrett-Connor E. Endogenous sex hormones, high density lipoprotein cholesterol and other lipoprotein fractions in men. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 489–94.
22. Llisterri JL, Lozano Vidal JV et al. Sexual dysfunction in hypertensive patients treated with losartan. *Am J Med Sci* 2001; 321 (5): 336–41.
23. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council Working Party. *Br Med J Clin Res Ed* 1985; 291 (6488): 97–104.
24. NIH Consensus Conference: Impotence. *JAMA* 1993; 270: 83–90.
25. Oblstein E, Brooks D, Feuerstein G, Ruffolo RJr. Inhibition of sympathetic outflow by the angiotensin II receptor antagonist, eprosartan, but not losartan, valsartan or irbesartan: relationship to differences in prejunctional angiotensin II receptor blockade. *Pharmacology* 1997; 55: 244–51.
26. Palatini P. Impact of increased heart rate on clinical outcomes in hypertension: implications for antihypertensive drug therapy. *P. Palatini, A Benetos, S Julius. Drugs* 2006; 66: 133–44.
27. Rosen RC. Sexual dysfunction as an obstacle to compliance with antihypertensive therapy. *Blood Press Suppl* 1997; 1: 47–51.
28. Rosmond R, Wallerius S, Wanger P et al. A 5-year follow-up study of disease incidence in men with an abnormal hormone pattern. *J Int Med* 2003; 254 (4): 386–90.
29. Rossner S, Taylor CL, Byington RP, Furberg CD. Long term propranolol treatment and changes in body weight after myocardial infarction. *BMJ* 1990; 300: 902–3.
30. Sharma AM, Pischon T, Hardt S et al. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain. A systematic analysis. *Hypertension* 2001; 37: 250–4.
31. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts Male Aging Study. *Diabetes Care* 2000; 23 (4): 490–4.

32. Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial. *J Hypertens* 1987; 5: 561–72.
33. Zmuda JM, Cauley JA, Kriska A et al. Longitudinal relation between endogenous testosterone and cardiovascular disease risk factors in middle-aged men: a 13-year follow-up of former multiple risk factor intervention trial participants. *American Journal of Epidemiology* 1997; 146 (8): 609–17.
34. Бойцов СА. Особенности органопротективных свойств блокаторов рецепторов ангиотензина II. *Сердце*. 2008; 6 (4).
35. Верткин АЛ, Лоран О.Б., Тополянский АВ. и др. Клиническая эффективность и влияние б-адреноблокаторов на копулятивную функцию у больных с артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2002; 42 (9): 39–42.
36. Гапон Л.И., Прилепова АА, Цыгольник М.Д. Оценка влияния небиволола на показатели церебральной гемодинамики и суточный профиль артериального давления у больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2005; 45 (10): 18–22.
37. Конради А.О., Бернгардт Э.Р., Смирнова Е.Н. б-Адреноблокаторы при артериальной гипертензии: взгляд третьего тысячелетия. *Cons. Med.* 2005; 11 (1): 13–6.
38. Мазо Е.Б., Гамидов С.И., Сотникова Е.М., Коротеев Р.В. Влияние андрогенов на эндотелиальную функцию у больных эректильной дисфункцией и возрастным андрогенным дефицитом. VI Международная медицинская выставка «Мужское здоровье и долголетие», Москва, 19–20 февраля 2008; с. 63.
39. Маколкин В.И. Определено ли место б-адреноблокаторов при лечении артериальной гипертензии. *Cons. Med.* 2006; 4: 43–7.
40. Мамедов М.Н., Горбунов В.М., Джахангиров Т.Ш. Суточный профиль АД при метаболическом синдроме: сравнительный анализ эффективности монотерапии эналаприлом и неконтролируемой гипотензивной терапии. *РФК*. 2006; №1.
41. Мамедов М.Н. Артериальная гипертензия в рамках метаболического синдрома: особенности течения и принципы медикаментозной коррекции. *Кардиология*. 2004; 44 (4): 95–100.
42. Маркова Л.И., Самсонова И.В., Самойленко Т.Н., Радзевич А.Э. Влияние небиволола на микроциркуляцию, гемореологию, липидный спектр крови у больных артериальной гипертензией. *Мед. пом.* 2009; 1: 34–6.
43. Мравян С.Р., Калинин А.П. Патогенез артериальной гипертензии при сахарном диабете и побочные действия применяемых гипотензивных средств. *Российский кардиологический журнал*. 2001; 1: 66–70.
44. Небиеридзе Д.В. Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии. *Cons. Med. Прил. Системные гипертензии*. 2005; 1: 31–8.
45. Нурмамедова Г.С., Гумбатов Н.Б., Мустафаев И.И. Уровень гормонов гипоталамико-гипофизарно-гонадной оси, пенильный кровоток и половая функция у мужчин с артериальной гипертензией при монотерапии бисопрололом и небивололом. *Кардиология*. 2007; 47 (6): 50–3.
46. Ольбинская Л.И., Вартанова О.А., Хамаев Б.А. Антигипертензивная эффективность и безопасность долгосрочной терапии β₁-кардиоселективным адреноблокатором небивололом при монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 1999.
47. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). 2010.
48. Савенков М.П., Волков А.С., Иванов С.Н. и др. Уродинамические эффекты бета-адреноблокаторов: преимущества небиволола. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2008; 3: 60–5.
49. Фогарти Р., Прети П., Дероза Г. Влияние антигипертензивной терапии валсартаном или атенололом на сексуальную активность и уровни тестостерона в плазме у мужчин с гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2011; 1 (15).
50. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Бета-адреноблокаторы с уникальными характеристиками – небиволол. *Системные гипертензии*. 2008; 3: 55–8.
51. Шестакова М.В., Бутрова С.А., Сухарева О.Ю. Метаболический синдром как предвестник развития сахарного диабета типа 2 и сердечно-сосудистых заболеваний. *Тер. архив*. 2007; 10: 5–8.
52. Farnham E, DellaValle E, Ferrantino G. Plasma lipids and cardiovascular risk: lesions in the community. *Ann Ital Med Int* 1995; 10 (Suppl): 31–4.
53. Kollock R, Legler U, Champion A et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST). *Eur Heart J* 2008; 29: 1327–34.
54. Mo R, Nordrehaug J, Omvik P, Lund-Johansen P. The Berg blood pressure study: prehypertensive changes in cardiac structure and function in offspring of hypertensive families. *Blood Pressure* 1995; 4: 1017–27.
55. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819–23.
56. Shell W, Sobel B. Deleterious effects of increased heart rate on infarct size in the conscious dog. *Am J Cardiol* 1973; 31: 474–9.
57. Levy RL, White PD, Strod WD, Hillman CC. Transient tachycardia: prognostic significance alone and in association with transient hypertension. *JAMA* 1945; 129: 585–8.
58. Perski A, Hamsten A, Lindvall K, Theorell T. Heart rate correlates with severity of coronary atherosclerosis in young postinfarction patients. *Am Heart J* 1988; 116: 1369–73.
59. Heidland UE, Stauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 2001; 104: 1477–82.
60. САШальнова, АДДеев, Р.Г. Оганов и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. *Кардиология*. 2005; 10: 45–50.
61. Palatini P. Heart rate as a risk factor for atherosclerosis and cardiovascular mortality: the effect of antihypertensive drugs. *Drugs* 1999; 57: 713–24.
62. CIBIS II Investigators and committees. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
63. Fox K, Ford I, Steg PG et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 817–21.
64. Kollock R, Legler U, Champion A et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST). *Eur Heart J* 2008; 29: 1327–34.

Гипогликемия – предиктор сердечно-сосудистых катастроф

Е.В.Доскина¹, Б.М.Танхилевич²

¹ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава РФ, Москва; ²ГУЗ ГКБ им. С.П.Боткина ДЗ г. Москвы

Резюме. Сахарный диабет 2 типа является не только хроническим заболеванием, но и относится к группе постоянно прогрессирующих патологий. Независимо от уровня развития медицины и используемых терапевтических подходов, смертность от сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете превышает показатели общей популяции. По результатам исследования Veterans Affairs Diabetes Trial было выявлено, что тяжелые гипогликемии являются предикторами развития инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения. Залогом успешного лечения пациентов с сахарным диабетом типа 2 являются адекватный выбор целевых значений гликемии и поддержание его посредством сочетания лечебных (соблюдение диетологических рекомендаций, прием сахароснижающих препаратов и др.) и немедикаментозных (в первую очередь активный самоконтроль гликемии) мероприятий.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, гипогликемия, самоконтроль, HbA_{1c}, сердечно-сосудистые заболевания.

Hypoglycaemia as predictor of cardiovascular accidents

E.V.Doskina, B.M.Tankhilevich

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow
S.P.Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department

Summary. Diabetes mellitus type 2 is not only a chronic disease, but also refers to a group of constantly progressing pathologies. Regardless of the level of development of medicine and used therapeutic approaches, mortality from cardio-vascular complications of diabetes exceeds the figures of the General population. According to the results of Veterans Affairs Diabetes Trial it was revealed that severe hypoglycemia are predictors for the development of myocardial infarction and acute disturbance of cerebral blood circulation. Pledge of successful treatment of patients with type 2 diabetes is the adequate choice of target values of glycaemia and maintaining it by means of a combination of curative (observance of dietary recommendations, reception of hypoglycemic drugs, etc.) and not drug-induced (by which primarily active self-monitoring of blood glucose) activities.

Key words: diabetes type 2, hypoglycemia, self-control, HbA_{1c}, cardiovascular diseases

Сведения об авторах

Доскина Елена Валерьевна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО.

E-mail: Elena-doskina@rambler.ru

Танхилевич Борис Марленович – канд. мед. наук, зав. отд-нием реанимации для кардиологических больных ГУЗ ГКБ им. С.П.Боткина

Если бы не разрушительные последствия гипогликемии, лечение сахарного диабета было бы очень легким.

Ф.Крейер

Сахарный диабет (СД) типа 2 является не только хроническим заболеванием, но и относится к группе постоянно прогрессирующих патологий. В основном это обусловлено снижением секреторного потенциала β-клеток поджелудочной железы. В Российской Федерации, как и в большинстве стран, отмечается рост числа больных СД, преимущественно типа 2.

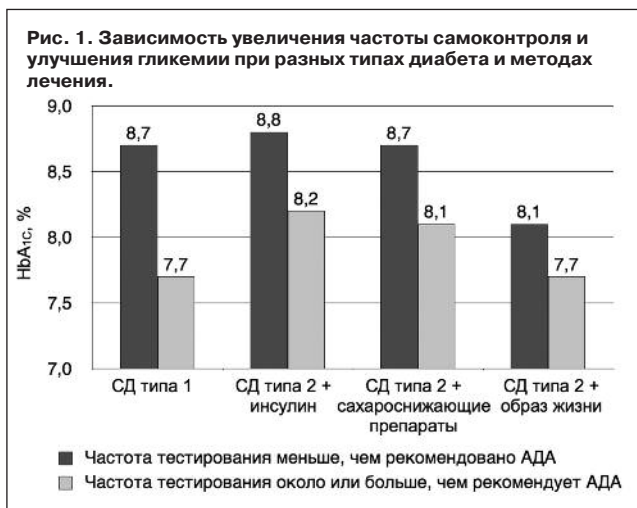
Независимо от уровня развития медицины и используемых терапевтических подходов смертность от сердечно-сосудистых осложнений при СД превышает показатели общей популяции [1–3]. Исследователи сходятся во мнении, что у 75–80% пациентов с СД типа 2 основной причиной летальности являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [4–6]. При СД значительно повышается риск развития кардиомиопатий в результате миокардиальной дисфункции, активации окислации жирных кислот и других метаболических нарушений, активность которых зависит от интенсивности клеточного метаболизма и нарушений утилизации глюкозы, сопровождающих гипогликемические состояния. Следствием кардиомиопатии

являются нарушение сократительной функции миокарда и развитие сердечной недостаточности.

Постулировано, что повышение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) на 1% ассоциировано с увеличением риска ССЗ на 18% [7], что предопределяет целесообразность интенсивной гипогликемизирующей терапии с достижением целевых «близко-нормальных» значений гликемии. Неоспоримым фактом является то, что «золотым стандартом» контроля гликемии признано определение HbA_{1c} – стабильного соединения гемоглобина с глюкозой, которое образуется в результате неферментативной химической реакции гемоглобина А, содержащегося в эритроцитах, с глюкозой крови. Многочисленные проспективные и эпидемиологические исследования, в частности DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) и UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), убедительно доказали четкую взаимосвязь между уровнем HbA_{1c} и риском развития осложнений СД. Также показано, что содержание HbA_{1c} отражает средний уровень гликемии за предшествующие 3 мес. Результаты метаанализа 10 исследований, в которых было обследовано суммарно более 7 тыс. пациентов с СД, продемонстрировали, что повышение HbA_{1c} сопряжено с увеличением риска развития всех осложнений диабета на 21%, ССЗ – 18%, инфаркта миокарда (ИМ) – 13%, ИМ с летальным исходом – 16%, острого нарушения мозгового кровообращения – 17%, пора-

Таблица 1. Влияние уровня компенсации на прогноз при СД [8–12]

Исследование	HbA _{1c} (интенсивное)	HbA _{1c} (стандарт)	Снижение общего риска для ССЗ
UKPDS (инсулин/препараты группы сульфонилмочевины), %	7,0	7,9	16
UKPDS (метформин), %	7,4	8,0	39
Kumamoto, %	7,1	9,4	46
ADVANCE, %	6,5	7,3	12
UGDP	Тошачковая гликемия 130–146 мг/мл	Тошачковая гликемия 170–186 мг/мл	9%



жения периферических сосудов – 28%. При анализе данных крупномасштабных исследований – UKPDS, ADVANCE, UGDP и др. – было отмечено снижение общего риска развития ССЗ на 9–46% в зависимости от вида терапии, типа достижения и уровня целевого значения HbA_{1c} (табл. 1).

Однако следует отметить, что определение HbA_{1c} не должно заменить рутинное исследование – определение гликемии натощак и постприандиально. Особенно важным является самоконтроль, проводимый самим пациентом. Так, в исследовании, проведенном группой под руководством A.Karter, наглядно продемонстрировано, что увеличение частоты самостоятельного тестирования способствует улучшению гликемии – снижению HbA_{1c} на 0,4–1% (рис. 1).

Важно отметить, что при СД типа 2 необходимо проводить самоконтроль гликемии с частотой от 2 раз и более. Так, согласно рекомендациям L.Monnier (2008 г.) пациентам с СД типа 2 необходимо проводить тестирование гликемии 2–4 раза в сутки как натощак, так и постприандиально (рис. 2). Однако частота контроля для каждого пациента должна быть установлена индивидуально в зависимости от интенсивности и вида терапии (при инсулинотерапии может быть рекомендован самоконтроль от 3 до 8 раз в сутки), течения диабета (наличие гипогликемий в анамнезе), сопутствующих заболеваний (сердечно-сосудистые патологии и др.) и прочих дополнительных факторов.

Так, ряду пациентов, особенно получающих инсулинотерапию, пожилого возраста с интеркуррентными заболеваниями или в стадии обострения может быть рекомендован более частый режим самоконтроля для выявления и оценки степени тяжести гипогликемий (особенно бессимптомной). Доказано, что гипогликемические реакции являются лимитирующим фактором в достижении длительной нормогликемии. Несмотря на доступные методы самоконтроля гликемии и большое разнообразие групп сахароснижающих препаратов, частота развития гипоглике-

Рис. 2. Рекомендации по проведению самоконтроля у больных СД типа 2.


мических состояний остается крайне высокой. На протяжении длительного времени было распространено мнение о том, что тяжелые гипогликемии относительно редко встречаются при СД типа 2, в частности у больных, получающих инсулинотерапию. Широко цитируемые результаты UKPDS не позволили в достаточной мере оценить частоту гипогликемий. Недооценка этих событий, скорее всего, была обусловлена выбранным методом регистрации эпизодов и дизайном самого исследования. Однако, несмотря на то что количество тяжелых гипогликемий у этих пациентов ниже, чем при СД типа 1, она существенно увеличивается с длительностью стажа как диабета, так и инсулинотерапии. Так, от 7 до 25% всех пациентов испытывают по меньшей мере один эпизод тяжелой гипогликемии в год. Частота гипогликемий не зависит от вида диабета (СД типа 1 или 2), стажа и дозы инсулина. В срочной медицинской помощи нуждаются некоторые пациенты с тяжелыми эпизодами гипогликемии, однако в большинстве ситуаций последние успешно купируются родственниками или друзьями. Исследование, проведенное в Шотландии, показало, что распространенность событий, купируемых сотрудниками служб скорой помощи, практически не отличается среди пациентов с СД типа 1 и 2 на инсулинотерапии, однако срочная медицинская помощь втрое чаще требуется именно пациентам с СД типа 2. Гипогликемии, связанные с приемом препаратов сульфонилмочевины, также распространены гораздо шире, чем принято считать. В британском исследовании гипогликемии у пациентов с СД типа 2 (UK Hypoglycaemia Study) и удовлетворительным контролем гликемии (средний уровень HbA_{1c} в течение года наблюдения не превышал 7,4%) частота тяжелых эпизодов составила 7% в год, что значительно превышало ожидаемую цифру. Многие эпизоды гипогликемий у пожилых пациентов могут ошибочно приниматься за цереброваскулярную патологию или деменцию, несмотря на то что достаточно хорошо были разработаны критерии диагностики и ведения пациентов с гипогликемическими состояниями. Рабочая группа Американской диабе-

Таблица 2. Классификация гипогликемий по АДА [13]

Вид гипогликемии	Основные характеристики
Тяжелая гипогликемия	Состояние, требующее помощи посторонних лиц для введения углеводов, глюкагона или других мероприятий
	Может привести к коме
	Измерение глюкозы плазмы может быть доступно/недоступно
	Неврологическое восстановление связано с повышением уровня глюкозы до нормального
Подтвержденная симптоматическая гипогликемия	Типичные симптомы гипогликемии
	Зафиксированный уровень глюкозы плазмы 3,9 ммоль/л и менее
Бессимптомная гипогликемия	Уровень глюкозы плазмы 3,9 ммоль/л и менее
	Отсутствие клинических симптомов гипогликемии
Вероятная симптоматическая гипогликемия	Есть симптомы гипогликемии
	Нет измерения глюкозы плазмы (многие пациенты купируют симптомы углеводами без измерения глюкозы плазмы)
	Предположительно симптомы гипогликемии вызваны уровнем глюкозы плазмы 3,9 ммоль/л и менее
Относительная гипогликемия	Есть симптомы гипогликемии
	Измеренная глюкоза плазмы более 3,9 ммоль/л



тической ассоциации (АДА) включает в понятие «гипогликемия» все эпизоды снижения уровня глюкозы, которые могут причинить потенциальный вред организму не только путем прямого воздействия, но и вследствие нарушения контррегуляции и чувствительности к гипогликемиям [13]. При этом выделено 5 основных групп гипогликемии (табл. 2).

Важно отметить, что одним из достоинств данной классификации является то, что в ней отражаются не только показатели гликемии, но и выраженность основных ее проявлений. В то же время общеизвестный факт – некоторые пациенты с постоянным неудовлетворительным гликемическим контролем испытывают те или иные симптомы гипогликемии при уровне глюкозы плазмы более 3,9 ммоль/л. Европейское агентство по регистрации лекарственных средств, рекомендовало считать нижним порогом глюкозы крови для определения гипогликемии 3,0 ммоль/л при оценке возможного риска всех сахароснижающих препаратов [14]. Важно отметить, что данные симптомы вызывают состояние дистресса и ограничивают достижение оптимального гликемического контроля. Поэтому в отечественных рекомендациях по ведению пациентов, страдающих СД, гипогликемия характеризуется снижением глюкозы плазмы менее 2,8 ммоль/л, которая сопровождается определенной клинической симптоматикой или ниже 2,2 ммоль/л вне зависимости от наличия симптомов. Так, уже начиная с уровня 4,6 ммоль/л отмечаются ответные реакции в виде ингибирования эндогенного инсулина разной выраженности и интенсивности (рис. 3).

Для гипогликемической болезни патогномичной является триада Уиппла [15]:

1. Возникновение приступов гипогликемии после длительного голодания или физической нагрузки.
2. Снижение содержания сахара в крови во время приступа ниже 1,7 ммоль/л у детей до 2 лет, ниже 2,2 ммоль/л – старше 2 лет.
3. Купирование гипогликемического приступа внутривенным введением глюкозы или пероральным приемом растворов глюкозы.

Симптомы гипогликемии обусловлены 2 основными факторами:

- стимуляцией симпатoadреналовой системы, в результате чего усиливается секреция катехоламинов;
- дефицитом снабжения глюкозой головного мозга (нейрогликемия), что равносильно снижению потребления кислорода нервными клетками.

Такие симптомы, как обильное потоотделение, постоянное чувство голода, ощущение покалывания в губах и пальцах, бледность, сердцебиение, мелкая дрожь, мышечная слабость и утомляемость, обусловлены возбуждением симпатoadреналовой системы. Это ранние предвестники приступа гипогликемии.

Нейрогликемические симптомы проявляются головной болью, зевотой, невозможностью сосредоточиться, утомляемостью, неадекватностью поведения, галлюцинациями. Иногда возникают и психические симптомы в виде депрессии и раздражительности, дремотного состояния днем и бессонницы по ночам. Из-за разнообразия симптомов гипогликемии, среди которых часто доминирует реакция тревоги, многим больным ставят ошибочные диагнозы невроза или депрессии. Длительная и глубокая гипогликемическая кома может вызвать отек и набухание головного мозга с последующим необратимым повреждением центральной нервной системы. Частые приступы гипогликемии приводят к изменению личности у взрослых, снижению интеллекта у детей. Отличие симптомов гипогликемии от настоящих неврологических состояний – положительный эффект приема пищи, обилие симптомов, не укладывающихся в клинику неврологического заболевания. Наличие выраженных нервно-психических нарушений и недостаточная осведомленность врачей о гипогликемических состояниях часто приводят к тому, что вследствие диагностических ошибок больные с органическим гиперинсулинизмом длительно и безуспешно лечатся под самыми разными диагнозами.

Рис. 4. Клинические последствия гипогликемии.



Нераспознанная гипогликемия у больных с длительным СД может возникать во сне (феномен Сомоджи [15]). В ответ на снижение уровня глюкозы отмечается гиперсекреция контринсулярных гормонов. В утренние часы показатели глюкозы крови значительно возрастают, и их неправильно оценивают как следствие недостаточной дозы инсулина или перорального сахароснижающего препарата. В связи с этим увеличивается доза препарата, тем самым ухудшается течение СД. В этом случае заболевание протекает с резкими колебаниями гликемии в течение суток.

Важно понимать, что «запуск» контринсулярной секреции реализуется в следующем порядке: происходит выброс глюкагона, далее адреналина, соматотропного гормона и кортизола. В основе патогенеза начальных симптомов лежит гипоксия корковых отделов головного мозга. В дальнейшем происходит мощная стимуляция автономной нервной системы, высвобождение большого количества катехоламинов, что в совокупности оказывает выраженный гемодинамический эффект, потенцирование гемостаза и коагуляции. С одной стороны, эти процессы могут приводить к изменениям регионарного кровотока и провоцировать миокардиальную или церебральную ишемию, вызывая ИМ, сердечную недостаточность или инсульт. Исследованиями экспериментальной гипогликемии и повышением уровня адреналина в результате контринсулярного ответа показано снижение уровня калия, которое связывают с прямым действием высоких доз инсулина при гипогликемии на Na^+/K^+ -АТФазу кардиомиоцитов. Значение гипогликемии обусловлено ролью ионов калия в трансмембранном потенциале действия кардиомиоцитов. Адреналин, в свою очередь, оказывает действие на кардиомиоциты, вызывая раннюю и отсроченную следовую деполяризацию в миоцитах животных либо опосредованное путем воздействия на препараты группы β -адреноблокаторов с задержкой инактивации входящих кальциевых потоков, что также приводит к удлинению потенциала действия. В то же время высвобождение катехоламинов в ответ на гипогликемию ведет к снижению уровня калия плазмы, что отражается на изменениях электрокардиографии, включая удлинение интервала QT, и процессах реполяризации миокарда, что у ряда пациентов может приводить к возникновению аритмий, а это также может служить триггерным механизмом для развития острых ССЗ. Удлинение интервала QT, наблюдаемое при СД, обуславливает повышение чувствительности миокарда к аритмогенным воздействиям, включая перегрузку кальцием. Именно перегрузка кальцием, обусловленная снижением активности Na^+/K^+ -АТФазы, в этой ситуации определяет изме-

нение в саркоплазме и миоплазме, приводящее к нарушениям соотношения внутриклеточного натрия и кальция и формирования электрических импульсов в миокарде. Удлинение интервала QT у пациентов с СД встречается чаще, чем в общей популяции. По данным исследования EURODIAB IDDM (на примере когорты, состоящей из 3250 взрослых пациентов, больных СД типа 1, из 16 стран Европы) было выявлено, что удлинение данного интервала было зарегистрировано у 16% больных (среди детей и подростков этот показатель выявлялся чаще у 23%), в то же время в контрольной группе удлинение QT встречалось только у 3,2% больных.

Изменение процессов реполяризации, ухудшение миокардиальной перфузии на фоне гипогликемии, а также снижение барорефлекторной чувствительности и симпатического ответа на стресс могут значительно увеличить риски развития аритмии, такие как фибрилляция предсердий, полиморфная желудочковая тахикардия, которые могут приводить к внезапной смерти.

По результатам Veterans Affairs Diabetes Trial [4] выявлено, что тяжелые гипогликемии являются предикторами развития ИМ и острого нарушения мозгового кровообращения. В другом масштабном проекте – рандомизированном двухфакториальном исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) показано, что смертность была выше у пациентов с зарегистрированными гипогликемическими эпизодами независимо от терапевтической стратегии. Основные клинические последствия гипогликемии у больных СД систематизированы и представлены на рис. 4.

Патофизиологические эффекты гипогликемий, определяющие риск сердечно-сосудистых событий, включают контринсулярный ответ (активация выброса кортикостероидов, адренокортикотропного, соматотропного гормона, глюкагона) на гипогликемию, в том числе избыточную секрецию катехоламинов и соответствующие кардиальные адренергические эффекты, среди которых повышение риска аритмий сердца и внезапной смерти. Результаты исследования ACCORD наглядно продемонстрировали, что общий показатель смертности у больных СД типа 2 без гипогликемических эпизодов составляет 1,2%, а при их наличии увеличивается до 3,3%. Анализ результатов этого исследования установил также связь возникновения гипогликемии с методом терапии (интенсивный или стандартный). Количество зарегистрированных эпизодов гипогликемии, требующих медицинской помощи, было значительно выше в группе интенсивного гликемического контроля (10,5% против 3,5%). Исследование NICESUGAR продемонстрировало, что поддержание более жесткого контроля гликемии (целевой уровень 4,5–6,1 ммоль/л) в условиях отделений неотложной терапии сопровождается увеличением показателя летальности. В соответствии с данным фактом в Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным СД [16] терапевтические цели для пациентов СД индивидуализированы в зависимости от наличия осложнений и/или гипогликемических состояний (табл. 3).

Следующим важным фактором, ограничивающим снижение уровня HbA_{1c} до целевых значений, является наличие связи гипогликемий с когнитивными нарушениями и деменцией. Причем повторные эпизоды гипогликемий повышают риск развития деменции. Гипогликемия является причиной смерти больных СД в 2–4% случаев, включая самоубийства при помощи передозировки инсулина.

Таблица 3. Алгоритм индивидуализированного выбора целевых значений HbA_{1c}

Состояние	Возраст, %		
	молодой	средний	пожилой или ожидаемая продолжительность жизни менее 5 лет
Нет тяжелых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии	<6,5	<7,0	<7,5
Есть тяжелые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии	<7,0	<7,5	<8,0

Скорее всего, этот процент значительно выше, так как гипогликемию нельзя определить после смерти. Многим больным, умершим не в больнице, просто не ставится такой диагноз. Кроме того, уже было указано на то, что гипогликемия может спровоцировать такие опасные события, как ИМ, инсульт. Из-за острой гипокалиемии гипогликемия может вызвать сердечную аритмию и быть причиной смерти в постели молодых людей, больных СД. При тяжелых гипогликемических комах нейрпатологические изменения мозга зависят от выраженности нейрогликопении и отека мозга.

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений у больных СД, склонных к развитию гипогликемий, может быть осуществлена ужесточением и учащением самоконтроля гликемии с использованием современных средств самоконтроля. В настоящее время для самоконтроля гликемии используются фотометрические и электрохимические приборы. Ферменты тест-полосок в фотометрических глюкометрах реагируют с глюкозой исследуемой крови, в результате чего пропорционально гликемии меняется цвет тестовой зоны. Данное изменение окраски регистрируется с помощью спектрометра. В более современных приборах (например, глюкометрах Контур ТС) используется электрохимический метод. В большинстве электрохимических систем применяется технология амперометрии, в ходе которой измеряется сила тока, возникающая в ходе химической реакции между ферментом тестовой зоны и глюкозой крови испытуемого. В современных глюкометрах Контур ТС используется фермент нового поколения – FAD-GDH. Он подавляет интерферирующее воздействие неглюкозных сахаров, кислорода, некоторых лекарственных препаратов и др. Это позволяет увеличить точность измерений, которая является очень важным фактором эффективности самоконтроля. На этот показатель могут оказывать влияние следующие факторы:

- значение гематокрита (например, повышенный гематокрит может наблюдаться при обезвоживании, у пациентов с сопутствующей хронической obstructивной болезнью легких, беременных и др.);
- интерферирующие действия различных агентов;
- температура и влажность среды;
- общее состояние пациента;
- прием лекарственных препаратов. Такие препараты, как парацетамол, аскорбиновая кислота, витамин С, ацетилсалициловая кислота и другие, могут значительно исказить значение гликемии, особенно при высокой концентрации перечисленных агентов в крови;
- сопутствующие заболевания. Так, мочевиная кислота, билирубин, липиды и т.д. могут исказить результаты измерения.
- и другие.

В то же время ошибочные значения при исследовании гликемии могут также быть обусловлены следующими факторами:

- неправильной кодировкой прибора самим пациентом. Было выявлено, что неправильная кодировка

тест-полосок приводит к искажению показателей гликемии как в сторону завышения результатов, так и занижения (в пределах 37–29%) [17]. Данный факт способствовал созданию приборов с технологией No Coding, в частности глюкометров Контур ТС;

- ошибками при калибровке прибора. Важным достижением современных глюкометров является автоматическая калибровка, которая проводится каждый раз, когда тест-полоски вставляются в прибор;
- ошибками при получении исследуемого материала – крови;
- нарушениями алгоритма при проведении анализа и др.

Таким образом, залогом успешного лечения пациентов с СД типа 2 является, с одной стороны, адекватный выбор целевых значений гликемии, с другой – поддержание гликемии посредством сочетания лечебных (соблюдение диетологических рекомендаций, прием сахароснижающих препаратов и/или инсулинотерапия и др.) и немедикаментозных (регулярная физическая нагрузка, активный самоконтроль гликемии) мероприятий.

Литература

1. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *NEJM* 1996; 335 (18): 1342–9.
2. Balkau B, Simon D. Survival in people with type 2 diabetes as a function of HbA_{1c}. *Lancet* 2010; 375 (9713): 438–40.
3. Balkau B. New diagnostic criteria for diabetes and mortality in older adults. *DECODE Study Group. European Diabetes Epidemiology Group. Lancet* 1999; 353 (9146): 68–9.
4. Becker A, Bos G, Vegt F et al. Cardiovascular events in type 2 diabetes: comparison with nondiabetic individuals without and with prior cardiovascular disease. 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Eur Heart J* 2003; 24 (15): 1406–13.
5. Lee CD, Folsom AR, Pankow JS et al. Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109 (7): 855–60.
6. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32 (1): 193–203.
7. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141 (6): 421–31.
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
9. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28 (2): 103–17.
10. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *NEJM* 2008; 358: 2560–72.
11. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *NEJM* 2009; 360 (2): 129–39.
12. Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE, Klimt CR. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes* 1970; 19 (Suppl. 2): 789–830.
13. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes – 2011. *Diabetes Care* 2011; 34 (Suppl. 1).
14. Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25: 245–54.
15. Доскина ЕВ. Эндокринологические эпонимические синдромы и симптомы. М.: Энциклопедия, 2008.
16. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М., 2011; с. 9.
17. Raine CH, Schrock LE, Edelman SV, Mudaliar SRD et al. Significant insulin dose errors may occur if blood glucose results are obtained from miscoded meters. *J Diabetes Science Technology* 2007; 1: 205–10.

Влияние разных доз розувастатина на липиды и липопротеиды крови, показатели функции эндотелия и мозгового кровотока у больных с гиперлипидемией и артериальной гипертонией, осложненной ишемическим мозговым инсультом

М.Г.Бубнова¹, Е.Г.Семенова², Д.М.Аронов¹, Т.Т.Батышева³

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

²ГБУЗ Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины филиал №6 ДЗ г. Москвы

³ГКУЗ Научно-практический центр детской психоневрологии ДЗ г. Москва

Резюме. Цель: изучить дозозависимое влияние розувастатина на липиды и липопротеиды (ЛП) крови, показатели функциональной активности эндотелия и коагуляции, состояние мозгового кровотока и параметры безопасности у больных гиперлипидемией (ГЛП) и артериальной гипертонией (АГ), перенесших ишемический мозговой инсульт (ИМИ).

Материал и методы: в исследование были включены 34 больных (средний возраст 59,4±7,4 года) с ГЛП IIa и IIb типов и АГ, осложненной ИМИ. Больные рандомизировались на 2 группы: 1-я группа принимала розувастатин в дозе 10 мг, 2-я группа – розувастатин в дозе 20 мг. Продолжительность исследования составила 12 нед. Доза розувастатина на протяжении исследования не менялась. Оценивалось влияние терапии на липиды и ЛП крови, концентрацию фибриногена, конечные метаболиты оксида азота (NO), эндотелин-1 (ЭТ-1), состояние мозгового кровотока по данным ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) магистральных артерий головы (МАГ), а также параметры, отражающие безопасность терапии.

Результаты: через 12 нед на терапии розувастатином 10 и 20 мг отмечалось достоверное снижение уровня общего холестерина (ХС) на 30 и 35% соответственно, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на 40 и 45%, триглицеридов на 18 и 26%. Увеличение дозы розувастатина сопровождалось достоверным ростом (на 18%) числа больных с целевым уровнем ХС ЛПНП. Под влиянием терапии розувастатином не было обнаружено изменений исходно высокого уровня фибриногена. В то же время выявлялось повышение концентрации конечных метаболитов NO при дозе розувастатина 10 мг на 14,3% и 20 мг на 12,4%. Вазопротективный эффект розувастатина при дозе 20 мг проявлялся уже к 6-й неделе терапии. Достоверное снижение уровня ЭТ-1 было обнаружено при приеме 10 мг розувастатина, и это напрямую зависело от исходной концентрации ЭТ-1. У больных, имевших уровень ЭТ-1 > 0,51 фмоль/мл, его снижение составляло 22,5% ($p < 0,05$). У больных после перенесенного ИМИ только на фоне средней дозы (20 мг) розувастатина можно было ожидать улучшение некоторых скоростных показателей мозгового кровотока во внутренней сонной артерии и в сегментах V₂/V₃ позвоночной артерии. Следует отметить хорошую переносимость терапии изучаемых доз розувастатина и отсутствие нежелательных явлений.

Заключение. У больных ГЛП и АГ, перенесших ИМИ, показана антиатерогенная и плеiotропная эффективность 2 доз розувастатина (10 и 20 мг). Установлено, что такая плеiotропная активность розувастатина как увеличение биодоступности NO и снижение концентрации ЭТ-1 проявляется при назначении как начальной (10 мг), так и средней (20 мг) дозы розувастатина. В то же время у розувастатина прослеживаются дозозависимые эффекты в отношении снижения уровня ХС ЛПНП, повышения биодоступности NO и улучшения скоростных показателей мозгового кровотока.

Ключевые слова: розувастатин, ишемический мозговой инсульт, гиперлипидемия, артериальная гипертония, мозговой кровоток.

Effects of different doses of rosuvastatin on blood lipids and lipoproteins, endothelial function, and cerebral blood flow in patients with hyperlipidemia and cerebral ischemic stroke-complicated hypertension

M.G.Bubnova¹, E.G.Semenova², D.M.Aronov¹, T.T.Batysheva³

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

²Branch Six, Moscow Research-and-Practical Center for Medical Rehabilitation, Regenerative and Sport Medicine, Moscow Healthcare Department

³Research-and-Practical Center for Pediatric Psychoneurology, Moscow Healthcare Department

Summary. Objective: to study the dose-dependent effect of rosuvastatin on blood lipids and lipoproteins (LP), endothelial functional activity, coagulation, and safety parameters in patients with hyperlipidemia (HLP) and hypertension after cerebral ischemic stroke (CIS).

Subjects and method. The trial included 34 patients (mean age 59,4±7,4 years) with types IIa or IIb HLP and CIS-complicated hypertension. The patients were randomized to 2 groups: 1) rosuvastatin 10 mg and 2) rosuvastatin 20 mg. The trial lasted 12 weeks. The dose of rosuvastatin remained unchanged throughout the trial. The authors evaluated the impact of therapy on the blood concentration of lipids, LP, fibrinogen, end products of nitric oxide (NO) metabolism, and endothelin-1 (ET-1), cerebral blood

flow by great cerebral artery Doppler ultrasound data, as well as the parameters reflecting the safety of the therapy.

Results. After 12-week therapy with rosuvastatin 10 and 20 mg, there was a significant decrease in the level of cholesterol by 30 and 35%, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol by 40 and 45%, and triglycerides by 18 and 26%, respectively. Increasing the dose of rosuvastatin was attended by a significant rise (by 18%) in the number of patients with target LDL cholesterol levels. Rosuvastatin therapy caused no changes in the high baseline level of fibrinogen. At the same time, at the rosuvastatin doses of 10 and 20 mg, the concentrations of end products of NO metabolism increased by 14,3 and 12,4%, respectively. The vasoprotective effect of rosuvastatin 20 mg showed itself just at therapy week 6. Significantly decreased ET-1 levels were found when rosuvastatin was given in a dose of 10 mg; this was directly related to the baseline concentration of ET-1. In the patients who had an ET-1 level of $>0,51$ fmol/ml, its drop was 22,5% ($p<0,05$). Some improvement of cerebral blood flow velocities in the internal carotid artery and in the V_2/V_3 -segments of the vertebral artery might be expected in post-CIS patients taking the average dose (20 mg) of rosuvastatin. It should be remarked that the test doses of rosuvastatin are well tolerated and cause no adverse reactions.

Conclusion. The antiatherogenic and pleiotropic effects of the two rosuvastatin doses 10 and 20 mg were shown in the post-CIS patients with HLP and hypertension. The pleiotropic activity of rosuvastatin, such as an increase in NO bioavailability and a reduction in ET-1 concentrations, was manifested when both the starting (10 mg) and average (20 mg) doses of rosuvastatin were used. At the same time, rosuvastatin showed dose-dependent effects in lowering LDL cholesterol levels, enhancing NO bioavailability, and improving cerebral blood flow velocities.

Key words: rosuvastatin, cerebral ischemic stroke, hyperlipidemia, hypertension, cerebral blood flow.

Сведения об авторах

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

Е.Г.Семенова – врач ГБУЗ МНПЦ МРВСМ филиал №6 ДЗ г. Москвы

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

Т.Т.Батышева – д-р мед. наук, проф., дир. ГКУЗ НПЦ ДП ДЗ г. Москвы

Мозговой инсульт (МИ) является одной из основных причин смертности от cerebrovascularных заболеваний в Российской Федерации. Ежегодно МИ переносят от 5,6 до 6,6 млн человек и умирают более 4,6 млн человек [1, 2]. В РФ смертность от инсульта – самая высокая в Европе и в 6 раз выше, чем в США [3]. Ишемический МИ (ИМИ) занимает преобладающие позиции, и его соотношение с геморрагическим инсультом составляет 4:1 [4].

В остром периоде МИ летальность в учреждениях РФ достигает 35%, увеличиваясь к концу 1-го года на 12–15%. Известно, что повторный МИ клинически протекает более тяжело с высокой частотой осложнений (как в остром, так и постинсультном периоде) и в большинстве случаев влечет за собой стойкую потерю трудоспособности [4]. В этой связи остро стоит вопрос о проведении адекватной вторичной профилактики в реальной клинической практике.

Более чем 1/2 пациентов, перенесших МИ, имеют артериальную гипертензию (АГ) [5]. Пациенты с комбинацией 2 факторов риска (ФР) атерогенеза – АГ и гиперлипидемией (ГЛП) относятся к одной из прогностически неблагоприятных групп в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений, включая МИ. В настоящее время у больных, перенесших ИМИ, подчеркивается важность контроля как уровня артериального давления (АД), так и липидов крови с целью предупреждения развития повторных сосудистых событий [6, 7].

В то же время проблема назначения гиполипидемических препаратов (из которых статины – препараты 1-го ряда) больным, перенесшим МИ, – одна из нерешенных [8]. Так, по данным регистра Statewide Stroke Registry, из 1907 пациентов, перенесших ИМИ или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), гиполипидемическая терапия инициировалась в стационаре только 12,9% больных, при выписке из стационара ее получали всего 36,1% [9]. При этом у 37,2% больных липидный спектр крови вообще не исследовался.

Современные знания о липидмодифицирующей терапии позволяют предполагать, что комплекс гиполипидемических и плеiotропных (антиатерогенных, противотромботических, противовоспалитель-

ных и др.) эффектов статинов может обуславливать их нейропротективную активность [10, 11]. Целесообразность активного назначения статинов больным, пережившим ИМИ, диктует необходимость продолжения исследований с разными статинами по изучению их антиатерогенной активности и плеiotропизма.

Цель исследования – изучение дозозависимого влияния розувастатина на липиды и липопротеиды (ЛП) крови, показатели функциональной активности эндотелия и коагуляции, состояние мозгового кровотока и параметры безопасности (печеночные ферменты, креатинин, глюкозу крови) у больных ГЛП и АГ, перенесших ИМИ.

Материалы и методы

В клиническое исследование были включены лица обоего пола ($n=34$) в возрасте от 41 до 70 лет (средний возраст $58,8\pm 6,9$ года) с АГ 1-й степени (уровень АД от 140 до 159 мм рт. ст. и/или диастолическое АД – ДАД от 90 до 99 мм рт. ст. по классификации Европейского общества гипертензии, Европейского общества кардиологии, 2007 [12]), перенесшие ИМИ (подтвержденный неврологом), имевшие ГЛП с уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) крови более 2,5 ммоль/л и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Пациенты находились на стабильной терапии в течение 2 нед, предшествующих включению в исследование. В течение 4 нед до включения в исследование и в течение всего периода наблюдения больным рекомендовалось соблюдение гиполипидемической диеты (Stop II, American Heart Association – АНА I) [13].

Критерии не включения: уровень общего ХС (ОХС) в сыворотке крови более 10 ммоль/л и триглицеридов (ТГ) $>4,5$ ммоль/л; стабильное повышение уровня АД $>160/100$ мм рт. ст.; наличие сахарного диабета любого типа, вторичной ГЛП, заболеваний печени в активной стадии или повышение активности печеночных ферментов (в 2 раза более верхнего предела лабораторной нормы); острые состояния (инфекция, обострение хронических заболеваний в период менее 1 мес до начала исследования; тяжелая травма, хирургические вмешательства в период менее 2 мес от

начала исследования); выявление почечной недостаточности (уровень креатинина более 300 мкмоль/л, или 3,5 мг/дл); гиперчувствительность к статинам в анамнезе, одновременное применение других препаратов (фибратов, ниацина, нефазодона, фенитоина, циклоспорина, эритромицина, кларитромицина, азитромицина, квинупристина, кетоконазола или итраконазола).

После обследования пациенты методом конвертов были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа – пациенты, принимавшие розувастатин (Крестор, «AstraZeneca», Великобритания) в дозе 10 мг/сут ($n=17$; средний возраст $58,2 \pm 6,6$ года) и 2-я группа – пациенты, принимавшие розувастатин указанной фирмы в дозе 20 мг/сут ($n=17$; средний возраст $59,4 \pm 7,4$ года). Доза розувастатина на протяжении 12 нед исследования не изменялась.

Пациенты посещали клинику 4 раза: визит 0 (4 нед) – давались рекомендации по диете; визит 1 (до лечения) – 0 нед – рандомизация и начало терапии; визит 2 (через 6 нед лечения) – контроль терапии и обследование пациента; визит 3 (через 12 нед лечения) – окончание исследования.

Методы общеклинического обследования включали стандартный опрос (анамнез, сопутствующие заболевания, ФР, проводимое лечение), физикальное обследование с определением уровней АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), антропометрических параметров – роста, массы тела, индекса массы тела (ИМТ), рассчитываемого по формуле: $ИМТ = \text{кг}/\text{м}^2$, где кг – масса тела человека, м – рост человека.

Биохимические методы обследования: объектом исследования являлась кровь, полученная из локтевой вены, – согласно протоколу исследования забор крови производился исходно, через 6 и 12 нед от начала исследования, причем через 6 нед исследовались только уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КФК) и фибриногена.

Забор крови производился в утренние часы, через 12–14 ч от последнего приема пищи. Сыворотка крови получалась центрифугированием в течение 20 мин при 2500 об/мин и температуре 4°C. Концентрация ОХС и ТГ (ммоль/л) определялась на автоматическом биохимическом анализаторе Olympus AU640 фирмы «Olympus Diagnostics» (Япония) с помощью диагностических наборов указанной фирмы. Уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) определялся на том же автоанализаторе после осаждения ЛП, содержащих аполипопротеин В, фосфотвердифрагматом натрия (Na) с хлоридом магния – MgCl_2 (конечная концентрация 1,1 ммоль/л фосфотвердифрагмата Na и 45 ммоль/л MgCl_2). Уровень ХС ЛПНП вычисляли по формуле W.Friedwald и соавт., 1972: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - [\text{TГ} \times 0,2] - \text{ХС ЛПВП}$.

Концентрация АЛТ (МЕ), АСТ (МЕ), КФК (МЕ), мочевой кислоты и глюкозы в сыворотке крови определялась кинетическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Olympus AU640 фирмы «Olympus Diagnostics» с помощью диагностических наборов указанной фирмы. Содержание креатинина в сыворотке крови определялась кинетическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Olympus AU640 указанной фирмы с помощью диагностических наборов указанной фирмы. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле Modification of Diet in Renal Disease (MDRD, сокращенная формула):

$\text{СКФ} (\text{мл}/\text{мин}/1,73 \text{ м}^2) = 186 \cdot (\text{креатинин сыворотки} (\text{мг}/\text{дл}) - 1,154 \cdot (\text{возраст}) - 0,203$, – для женщин полученный результат умножали на 0,742.

Уровень фибриногена (г/л) определялся методом Clauss на автоматическом коагулометрическом анализаторе ACL 9000 фирмы «Instrumentation Laboratory» (США) с помощью реактивов фирмы «HemosIL» [14].

Определение продуктов метаболизма оксида азота (NO) проводилось по измерению концентрации в сыворотке крови стабильного продукта NO нитрит-иона (NO_2) с реактивом Грисса (Griess reagent) по методу П.П.Голикова и соавт. [15]. Суммарная оценка нитритов и нитратов является общепринятым методом оценки синтеза NO в биологических жидкостях [16]. Перед определением концентрации нитрита в образцах сыворотки крови последние размораживали, депротеинизировали добавлением 0,8 мл 0,5 N NaOH и 0,8 мл 10% раствора сульфата цинка к 0,4 мл сыворотки, перемешивали (30 с), центрифугировали 15 мин при 9000 g. Надосадочную жидкость (1,5 мл) смешивали с равным объемом реактива Грисса (1% сульфаниламид, 0,1% нафтилендиамин, 2,5% фосфорная кислота) и инкубировали в течение 10 мин при комнатной температуре. Оптическую плотность раствора измеряли на спектрофотометре при длине волны 546 нм. Концентрацию NO_2 в сыворотке рассчитывали в мкм по калибровочной кривой, построенной со стандартным раствором NaNO_2 . В течение 3 дней до забора крови для определения NO больным рекомендовалось придерживаться низко-нитратной диеты (отказаться от потребления продуктов питания, являющихся основными источниками нитратов).

Определение эндотелина-1 (ЭТ-1) проводилось иммуноферментным методом с помощью набора для количественного определения ЭТ 1–21 в биологических жидкостях Endothelin 1–21 фирмы «Biomedica» (Австрия) с определением абсорбции на спектрофотометре при длине волны 450 нм и последующим определением концентрации ЭТ-1 по калибровочной кривой.

Ультразвуковая доплерография магистральных артерий головы

Ультразвуковая доплерография (УЗДГ) магистральных артерий головы (МАГ) производилось по общепринятой методике на ультразвуковом доплеровском анализаторе скорости кровотока «Сономед-300» фирмы «Спектрмед» (РФ). Лоцировали сонные артерии общие, внутренние и наружные, а также позвоночные артерии (в сегментах V_3/V_4). В спектральном доплеровском режиме определялись следующие линейные показатели: пиковая систолическая скорость кровотока (V_s), конечная диастолическая скорость кровотока (V_d), усредненная по времени максимальная скорость кровотока (TAMX). Автоматически рассчитывались индексы: индекс пульсации (PI – Gosling) и индекс резистивности (RI – Pourselot): по формулам $PI = [(V_s - V_d) / V_s]$; $RI = [(V_s - V_d) / V_s]$; систоло-диастолическое отношение скоростей (s/d) – индекс Стюарда ($s/d = V_s / V_d$).

Для оценки и регистрации нежелательных явлений (НЯ) пациентам были выданы дневники наблюдений.

Статистическая обработка данных выполнена на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica for Windows 7.0, StatSoft Inc. (США). Все полученные количественные анамнестические, клинические, лабораторные и инструмен-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Показатели, M±SD	1-я группа, n=17	2-я группа, n=17	p
Возраст, лет	58,2±6,6	59,4±7,4	н/д
Масса тела, кг	78,4±10,4	78,6±13,0	н/д
ИМТ, кг/м ²	29,5±4,1	28,6±3,9	н/д
Ожирение, ИМТ>30, n, %	5 (29,4)	5 (29,4)	н/д
ЧСС, уд/мин	73,0±7,5	73,5±10,3	н/д
САД, мм рт. ст.	138,9±10,6	134,6±9,2	н/д
ДАД, мм рт. ст.	79,3±10,1	77,3±6,5	н/д
ГЛП IIa типа, n, %	4 (23,5)	8 (41,7)	н/д
ГЛП IIb типа, n, %	12 (70,6)	9 (52,9)	н/д
Низкий уровень ХС ЛПВП, n, %	7 (41,4)	10 (58,8)	н/д
Наследственность по ССЗ, n, %	10 (58,8)	9 (52,9)	н/д
Курение, n, %	5 (29)	3 (18)	н/д
Давность АГ, лет	5,9±2,4	6,2±2,5	н/д
ТИА в анамнезе, n, %	4 (23,4)	2 (11,8)	н/д
ИБС в анамнезе, n, %	4 (23,4)	3 (17,6)	н/д
ИМ в анамнезе, n, %	0	1 (5,9)	н/д
Время от ИМИ до включения в исследование, мес	7,6±3,2	6,7±3,7	н/д

Примечание. Здесь и далее в табл. 2–7: M±SD – средний показатель и стандартное отклонение; p – достоверность по t-критерию Стьюдента; н/д – недостоверно, САД – систолическое АД, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда.

тальные данные обработаны методом вариационной статистики. Для каждого количественного параметра были определены: среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (SD), ошибка среднего (m), медиана (Me), 95% доверительный интервал (ДИ), для качественных данных – частоты (%). Для сравнения числовых данных (после проверки количественных данных на нормальное распределение) использовали метод дисперсионного анализа ANOVA (для нескольких групп), t-критерий Стьюдента для 2 независимых выборок. Парное сравнение осуществляли с помощью критерия Манна–Уитни для несвязанных совокупностей. Нахождение различий между числовыми параметрами, изменяющимися в динамике, производили с помощью t-критерия Стьюдента или парного критерия Вилкоксона. Для нахождения различий между качественными показателями использовали метод χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность. Статистически значимыми считались отличия при $p<0,05$ (95% уровень значимости) и при $p<0,01$ (99% уровень значимости). Связь между изучаемыми показателями оценивалась по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (r) или Спирмена (R) и последующим установлением его значимости по критерию t.

Результаты исследования

Характеристика больных в исследовании

Основная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Как видно, достоверных различий между 2 группами больных на начало исследования по возрасту, антропометрическим показателям, имеющимся ФР, сопутствующим заболеваниям, длительности течения АГ и времени, прошедшего с момента перенесенного МИ, выявлено не было. У включенных в исследование больных чаще встречалась комбинированная ГЛП IIb типа, которая у 41,4% больных из 1-й группы и у 58,8% больных из 2-й группы сочеталась с низким уровнем ХС

Таблица 2. Базовое лечение больных, включенных в исследование

Препараты	1-я группа, n=17		2-я группа, n=17		p
	абс.	%	абс.	%	
Диуретики	10	58,8	11	64,7	н/д
Ингибиторы АПФ	12	70,6	11	64,7	н/д
β -Адреноблокаторы	6	35,3	6	35,3	н/д
Антагонисты кальция	2	11,8	2	11,8	н/д
Ацетилсалициловая кислота	17	100,0	17	100,0	н/д

Примечание. АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

ЛПВП. Часть больных до развития ИМИ уже перенести ТИА. Отмечено, что у каждого второго пациента (у 58,8% из 1-й группы и у 52,9% из 2-й группы) имелась отягощенная наследственность по развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В среднем больные включались в исследование через 7,2±3,5 мес после перенесенного первичного ИМИ.

Все включенные в исследование больные получали стандартную терапию, которая была подобрана до включения в исследование и не менялась в течение 2 нед до включения в исследование, а также в течение всего периода наблюдения (табл. 2).

Влияние разных доз розувастатина на основные показатели липидного спектра крови

Исходно больные 2 групп не различались по концентрации липидов и ЛП сыворотки крови (табл. 3). Исключение составил уровень ХС ЛПВП, который был несколько ниже у больных 2-й группы (1,10±0,16 ммоль/л против 1,25±0,28 ммоль/л в 1-й группе; $p<0,05$).

Прием больными 1-й группы начальной дозы (10 мг) розувастатина в течение 12 нед сопровождался достоверным снижением содержания в сыворотке крови ОХС на 30% ($p<0,001$), ТГ на 18% ($p<0,001$), ХС ЛПНП на 40% ($p<0,001$) и величины соотношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП на 48% ($p<0,001$). Концентрация ХС ЛПВП в процессе терапии не изменилась.

Во 2-й группе, где больные получали розувастатин в 2 раза большей дозе (20 мг), было обнаружено достоверное снижение в сыворотке крови уровня ОХС на 35% ($p<0,001$), ТГ на 26% ($p<0,001$), ХС ЛПНП на 45% ($p<0,001$) и величины соотношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП на 49% ($p<0,001$). Концентрация антиатерогенного ХС ЛПВП была постоянной в течение всего периода наблюдения.

Динамика липидов и ЛП сыворотки крови на фоне приема 2 доз розувастатина (объединенная группа, n=34) сопровождалась достоверным снижением не только показателей, составляющих атерогенный потенциал сыворотки крови, но и повышением уровня антиатерогенного ХС ЛПВП на 4,1% ($p<0,05$) – см. рисунок. Следует отметить, что в подгруппе больных (n=21) с исходной гипертриглицеридемией (ТГ>1,7 ммоль/л) снижение концентрации ТГ на терапии розувастатином (10 и 20 мг) было особенно заметным и составило 25,2% (с 2,27±0,39 до 1,67±0,40 ммоль/л, $p<0,01$).

Через 12 нед терапии на постоянной начальной (1-я группа) и средней (2-я группа) дозах розувастатина удалось достичь целевых значений соответственно: ХС ЛПНП (<1,8 ммоль/л) у 35 и 53% больных ($p<0,05$), ТГ (<1,7 ммоль/л) у 53 и 59% больных ($p>0,05$) и ХС ЛПВП (>1 ммоль/л для мужчин и более 1,2 ммоль/л для женщин) у 59 и 53% ($p>0,05$).

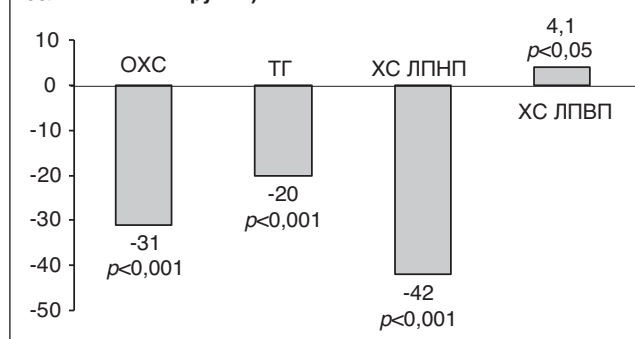
Таблица 3. Динамика липидов и ЛП сыворотки крови на фоне приема розувастатина 10 и 20 мг в течение 12 нед

Параметры М±SD	1-я группа: розувастатин 10 мг, n=17			2-я группа: розувастатин 20 мг, n=17		
	Исходно (визит 1)	12 нед (визит 3)	p	Исходно (визит 1)	12 нед (визит 3)	p
ОХС, ммоль/л	6,71±1,16	4,50±1,03	<0,001	6,59±1,02	4,32±1,19	<0,001
ТГ, ммоль/л	2,04±0,52	1,63±0,42	<0,001	1,80±0,62	1,34±0,40	<0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,53±0,99	2,45±1,11	<0,001	4,67±0,91	2,55±1,20	<0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,25±0,28	1,31±0,30	н/д	1,10±0,16	1,17±0,19	н/д
ХС ЛПНП/ХС ЛПВП, усл. ед.	3,62±0,64	1,87±0,71	<0,001	4,26±0,54	2,18±0,7	<0,001

Таблица 4. Динамика показателей функциональной активности эндотелия на фоне приема розувастатина в дозе 10 и 20 мг в течение 12 нед

Точки исследования (визиты)	Параметры М±SD	
	Конечные метаболиты NO, мкмоль/л	ЭТ-1, фмоль/мл
1-я группа: розувастатин 10 мг, n=17		
Исходно, визит 1	16,46±2,14	0,50±0,25
6 нед, визит 2	17,31±3,01	–
12 нед, визит 3	18,61±3,17*	0,43±0,17*
2-я группа: розувастатин 20 мг, n=17		
Исходно, визит 1	17,43±2,52	0,47±0,28
6 нед, визит 2	18,64±2,15*	–
12 нед, визит 3	19,34±2,57*	0,44±0,22
Объединенная группа, n=34		
Исходно, визит 1	16,68±2,16	0,49±0,24
6 нед, визит 2	17,96±2,01**	–
12 нед, визит 3	18,99±3,10**	0,44±0,18*

*p<0,05, **p<0,01 – сравнение с предыдущим значением.

Динамика липидов и ЛП сыворотки крови на фоне приема розувастатина в дозе 10 и 20 мг (объединенная группа из больных 1 и 2-й группы).

Влияние разных доз розувастатина на концентрацию фибриногена плазмы крови

У больных ГЛП и АГ, перенесших ИМИ, средняя концентрация фибриногена в плазме крови исходно была высокой: в 1 и 2-й группе 5,14±1,10 и 5,67±1,35 г/л соответственно. Уровень фибриногена более 4 г/л определялся у 58,8% больных 1-й группы и у 70,6% – 2-й группы. Через 12 нед приема розувастатина в разных дозах (10 и 20 мг) концентрация фибриногена в плазме крови достоверно не изменилась и оставалась такой же высокой (в 1 и 2-й группе 4,76±0,93 и 5,53±1,07 г/л соответственно).

Влияние разных доз розувастатина на показатели эндотелиальной функции

До начала исследования больные 2 групп были сопоставимы по уровням конечных метаболитов NO в сыворотке крови: 1-я группа – 16,46±2,14 и 2-я группа – 17,43±2,52 мкмоль/л (p>0,05). Через 6 нед приема начальной (10 мг) дозы розувастатина концентра-

ция конечных метаболитов NO в сыворотке крови составила 17,31±3,01 мкмоль/л (p>0,05 от исходного); табл. 4. Достоверное повышение данного показателя (на 14,3%; p<0,05) на фоне 10 мг розувастатина произошло к 12-й неделе лечения. Удвоение дозы розувастатина до 20 мг/сут сопровождалось достоверным повышением уровня конечных метаболитов NO в сыворотке крови уже к 6-й неделе (на 8,1%; p<0,05) и усилением вазопротективного эффекта к 12-й неделе терапии (на 12,4%; p<0,05); см. табл. 4.

В объединенной группе больных, принимавших розувастатин как в дозе 10 мг/сут, так и 20 мг/сут, достоверное повышение содержания конечных метаболитов NO в сыворотке крови определялось через 6 нед (на 6,6%; p<0,01) и через 12 нед (на 13,3%; p<0,01).

В настоящем исследовании изучалось влияние разных доз розувастатина (начальной – 10 мг и средней – 10 мг) на динамику в сыворотке крови концентрации ЭТ-1, являющегося мощным вазоконстриктором. Исходно больные 2 групп были сопоставимы по уровню ЭТ-1 в сыворотке крови. Под влиянием терапии розувастатином в дозе 10 мг/сут через 12 нед отмечалось достоверное снижение (на 9,5%; p<0,05) уровня ЭТ-1 в сыворотке крови (см. табл. 4). В группе больных, принимавших розувастатин 20 мг, через 12 нед достоверных изменений концентрации ЭТ-1 в сыворотке крови обнаружено не было. Распределение уровня ЭТ-1 по терцилям показало, что достоверно выраженное его снижение наблюдается у больных со значением верхней терции (>0,51 фмоль/мл) и составляет 22,5% (с 0,80±0,2 до 0,65±0,16; p<0,05).

Анализ изменений концентрации ЭТ-1 под воздействием розувастатина в объединенной группе больных показал достоверное его снижение (на 5,5%; p<0,05); см. табл. 4.

Таблица 5. Показатели мозгового кровотока на фоне приема розувастатина в дозе 10 мг/сут

Сосуд/визит	ОСА слева	ОСА справа	ВСА слева	ВСА справа	НСА слева	НСА справа
Vs, см/с						
Исходно	42,80±7,72	43,96±8,28	43,50±9,93	44,25±9,03	51,42±9,51	53,84±13,62
12 нед	40,75±9,35	13,10±3,39	43,64±11,10	44,70±9,58	52,58±9,42	53,69±11,44
Vd, см/с						
Исходно	12,37±3,09	12,78±3,51	15,45±3,85	16,07±3,32	14,35±4,12	14,47±4,5
12 нед	12,21±3,18	13,10±3,39	15,80±4,15	16,60±3,58	15,26±4,12	53,03±3,98
s/d						
Исходно	3,59±0,69	3,60±0,91	2,88±0,54	2,78±0,44	3,75±0,91	3,83±1,15
12 нед	3,42±0,70	3,38±0,48	2,81±0,55	2,72±0,38	3,56±0,60	3,69±0,78
RI						
Исходно	0,71±0,07	0,71±0,07	0,64±0,06	0,63±0,05	0,72±0,06	0,72±0,06
12 нед	0,70±0,07	0,70±0,07	0,63±0,06	0,63±0,05	0,71±0,05	0,72±0,05
PI						
Исходно	1,36±0,24	1,38±0,27	1,15±0,19	1,13±0,19	1,43±0,31	1,46±0,03
12 нед	1,30±0,22	1,33±0,16	1,11±0,19	1,08±1,15	1,36±0,18	1,39±0,20

Примечание. Здесь и далее в табл. 6. ОСА – общая сонная артерия, НСА – наружная сонная артерия.

Таблица 6. Показатели мозгового кровотока на фоне приема розувастатина в дозе 20 мг/сут

Сосуд/визиты	ОСА слева	ОСА справа	ВСА слева	ВСА справа	НСА слева	НСА справа
Vs, см/с						
Исходно	43,77±10,09	44,14±10,10	44,6±9,93	45,01±10,77	49,16±10,48	50,45±11,49
12 нед	44,9±10,82	42,65±10,07	45,48±10,78	43,83±9,58	47,48±10,07	48,02±10,64
Vd, см/с						
Исходно	13,74±3,19	13,72±3,43	17,34±4,10	16,82±5,03	15,80±5,11	15,03±3,36
12 нед	14,61±3,73	13,69±2,99	18,01±4,14**	17,28±4,28	15,68±4,80	14,57±3,51
s/d						
Исходно	3,25±0,65	3,23±0,62	2,64±0,55	2,76±0,54	3,36±1,10	3,42±0,63
12 нед	3,13±0,58	3,12±0,27	2,59±0,58	2,57±0,23	3,22±0,90	3,33±0,42
RI						
Исходно	0,68±0,06	0,68±0,06	0,60±0,08	0,63±0,06	0,68±0,09	0,70±0,05
12 нед	0,67±0,06	0,68±0,03	0,60±0,09	0,61±0,04*	0,67±0,08	0,70±0,04
PI						
Исходно	1,19±0,03	1,27±0,26	1,03±0,24	1,06±0,21	1,26±0,40	1,31±0,27
12 нед	1,23±0,19	1,24±0,09	1,01±0,24	1,02±0,10	1,23±0,27	1,30±0,13

* $p<0,05$ и ** $p<0,01$ – сравнение между значениями до лечения и через 12 нед.

НО и ЭТ оказывают противоположные эффекты на сосудистую стенку артерий, тромбообразование, другие факторы и представляет собой определенную систему, позволяющую сохранять противоположные силы в равновесии. В этой связи в работе была рассчитана величина соотношения конечных метаболитов НО к ЭТ-1. Под влиянием розувастатина отмечалось благоприятное повышение значения соотношения: при дозе 10 мг – на 31,6% ($p<0,01$) и 20 мг – на 20,2% ($p<0,05$). В объединенной группе (10 и 20 мг) величина соотношения конечных метаболитов НО/ЭТ-1 увеличилась на 27,1% ($p<0,01$).

Влияние разных доз розувастатина на состояние кровотока сосудов шеи и головы

До начала исследования больные 2 групп были сопоставимы по изучаемым скоростным показателям и индексам кровотока по МАГ шеи и головы. Как видно из табл. 5, через 12 нед приема розувастатина в дозе 10 мг/сут, по данным УЗДГ МАГ, достоверных изменений скоростей и индексов кровотока не наблюдалось.

Напротив, под воздействием терапии розувастати-

ном в дозе 20 мг/сут у больных ГЛП и АГ, перенесших ИМИ, было отмечено благоприятное достоверное изменение ряда показателей: увеличение Vd по внутренней сонной артерии (ВСА) слева (на 4,1%; $p<0,01$) на фоне достоверного снижения по ВСА справа RI (на 3,1%; $p<0,05$); табл. 6.

Позитивные изменения некоторых скоростных показателей в позвоночной артерии также выявлялись при увеличении дозы (до 20 мг/сут) розувастатина. В сегменте V4 позвоночной артерии отмечалось достоверное увеличение скорости диастолического кровотока на 7,3% (с 16,66±5,31 до 17,82±5,81 см/с; $p<0,05$).

В последующем выполненный анализ динамики скоростных показателей в брахиоцефальных артериях на фоне терапии 2 дозами розувастатина (10 и 20 мг; $n=34$) у больных ГЛП и АГ с ИМИ в анамнезе показал достоверное увеличение Vd по ВСА слева на 3,7% (с 16,40±4,03 до 16,91±4,23 см/с; $p<0,01$), достоверное уменьшение RI по ВСА справа на 2,1% (с 0,63±0,06 до 0,61±0,04; $p<0,05$) и s/d на 3,6% (с 2,77±0,48 до 2,64±0,32; $p<0,05$), а также достовер-

Таблица 7. Динамика биохимических параметров сыворотки крови в процессе терапии розувастатином 10 и 20 мг/сут у больных ГЛП и АГ с ИМИ в анамнезе

Параметры М±SD	Дозы, мг	До лечения, визит 1	6 нед, визит 2	12 нед (визит 3)	P ₁₋₂ *	P ₂₋₃ **
АЛТ, МЕ	10	25,59±11,32	24,81±9,00	25,11±8,67	н/д	н/д
	20	24,52±12,20	25,91±11,92	25,90±10,97	н/д	н/д
АСТ, МЕ	10	23,42±7,90	23,90±7,03	24,58±6,86	н/д	н/д
	20	22,22±8,79	23,46±8,69	23,56±8,12	н/д	н/д
КФК, МЕ	10	108,80±38,49	113,84±41,99	115,98±43,73	н/д	н/д
	20	97,18±43,22	96,46±35,97	101,46±35,37	н/д	н/д
Креатинин, мкмоль/л	10	87,22±8,43	88,31±6,60	86,41±7,69	н/д	н/д
	20	87,90±8,34	86,68±7,83	85,17±7,17	н/д	н/д
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	10	68,78±14,12	67,30±11,81	68,92±10,51	н/д	н/д
	20	66,51±12,58	67,59±13,08	68,97±13,65	н/д	н/д
Мочевая кислота, мкмоль/л	10	338,33±98,76	330,10±62,45	326,38±59,25	н/д	н/д
	20	283,35±85,16	281,68±76,94	266,87±75,57	н/д	н/д
Глюкоза, ммоль/л	10	5,66±0,50	5,60±0,42	5,59±0,44	н/д	н/д
	20	5,71±0,36	5,71±0,36	5,73±0,37	н/д	н/д

*P₁₋₂ – сравнение между визитом 1 и 2; **P₂₋₃ – сравнение между визитом 2 и 3.

ное снижение s/d на 3,3% (с 2,44±0,44 до 2,34±0,49; $p<0,05$) в сегменте V₂ позвоночной артерии справа.

Влияние разных доз розувастатина на некоторые ФР и параметры безопасности

За период наблюдения за больными 2 групп не было отмечено достоверных изменений со стороны: уровня «офисного» АД (в 1-й группе исходно 138,9±10,6/79,3±10,0 мм рт. ст. и через 12 нед 136,5±12,2/77,9±10,5 мм рт. ст.; $p>0,05$; во 2-й группе исходно 134,6±9,2/77,3±6,5 мм рт. ст. и через 12 нед 132,8±6,8/76,5±5,5 мм рт. ст.; $p>0,05$), ЧСС (в 1-й группе исходно 73,0±7,5 и через 12 нед 75,0±5,9 уд/мин; $p>0,05$; во 2-й группе исходно 73,5±10,3 и через 12 нед 72,2±8,7 уд/мин; $p>0,05$), ИМТ (в 1-й группе исходно 29,5±4,1 и через 12 нед 29,3±3,9 кг/м²; $p>0,05$; во 2-й группе исходно 28,6±3,9 и через 12 нед 28,4±3,7 кг/м²; $p>0,05$).

В процессе приема розувастатина 10 и 20 мг/сут у больных ГЛП и АГ с перенесенным ИМИ осуществлялось мониторингирование целого ряда биохимических параметров, отражающих безопасность терапии (табл. 7). Больные переносили лечение разными дозами розувастатина хорошо, о чем свидетельствовало отсутствие изменений активности печеночных ферментов, КФК, глюкозы крови и мочевой кислоты.

Важно отметить, что содержание креатинина в сыворотке крови и расчетный показатель СКФ в процессе терапии розувастатином в дозах 10 и 20 мг/сут характеризовались стабильностью. В течение всего периода исследования не было выявлено НЯ и отказа от приема препарата.

Обсуждение

Современная стратегия лечения больных ГЛП и АГ, осложненной МИ на фоне атеросклероза мозговых артерий, должна основываться на снижении уровней АД и ХС ЛПНП до целевых значений и их длительном адекватном контроле [8]. В настоящем исследовании у больных ГЛП и АГ, перенесших ИМИ, была изучена и проанализирована зависимость гиполипидемической и плеiotропной активности розувастатина от назначаемой дозы и продолжительности лечения.

Розувастатин – это синтетический статин с высокой гиполипидемической активностью из-за заметного (до 90%) подавления (ингибирования)

биосинтеза ХС редуктазы гидроксиметил-глутарового кофермента А, прежде всего в гепатоцитах [17]. Высокая гепатоселективность розувастатина – желательное свойство любого статина, поскольку печень играет важную роль в метаболизме атерогенных ЛП. Выраженный ХС-снижающий эффект розувастатина связан и с продолжительным периодом его полувыведения (19 ч), что позволяет блокировать активность ключевого фермента биосинтеза ХС в течение длительного времени.

У больных ГЛП и АГ с ИМИ в анамнезе четко определялся дозозависимый гиполипидемический эффект. Переход с начальной дозы розувастатина (10 мг) на среднюю дозу (20 мг) сопровождался дополнительным снижением уровня ОХС сыворотки крови и ХС ЛПНП на 5% ($p<0,05$) с достоверным увеличением (на 18%; $p<0,05$) числа больных, достигавших целевое значение ХС ЛПНП<1,8 ммоль/л. Выявленная закономерность сопоставима с опубликованными в литературе данными. Так, в плацебо-контролируемом исследовании было показано, что каждое удвоение дозы розувастатина ведет к дополнительному снижению концентрации ХС ЛПНП на 4,5% (от 52% на 10 мг до 63% на 40 мг) [18, 19]. Следует заметить, что достижение целевого уровня ХС ЛПНП на конкретной дозе в первую очередь зависит от исходной концентрации этого показателя в сыворотке крови. Это подтверждают и результаты исследования VOYAGER [20].

A.Olsson и соавт. продемонстрировали, что для ТГ каждое увеличение дозы розувастатина дает менее заметное дополнительное снижение их концентрации (от 2 до 4%) относительно ХС ЛПНП [18]. У больных ГЛП и АГ с ИМИ в анамнезе снижение содержания ТГ в сыворотке крови на розувастатине в дозе 10 мг составило 18% ($p<0,001$) и в дозе 20 мг – 26% ($p<0,001$), а при высоких ТГ (>1,7 ммоль/л) у больных объединенной группы – 25,2% ($p<0,01$). Очевидно, что снижение уровня ТГ, как и повышение концентрации ХС ЛПНП, в меньшей степени зависят от дозы розувастатина и в большей степени определяются исходным содержанием в крови этих липидных параметров. Такой позиции придерживаются и другие исследователи [18, 19]. Таким образом, существенное снижение уровня атерогенных ТГ и повышение содержания антиатерогенного ХС ЛПНП можно ожи-

дать при приеме любой дозы (от 10 до 40 мг) розувастатина [21].

При исходно низкой концентрации ХС ЛПВП его повышение на розувастатине может достигать 18% [22]. Это дает основание рассматривать розувастатин как приоритетное средство коррекции гипоальфа-холестеринемии. В работе D.Tirschwell и соавт. было определено, что на каждые 0,3 ммоль/л повышения уровня ХС ЛПВП риск ИМИ снижается на 6% [23].

Известно, что у больных, перенесших ИМИ, склонность к гиперкоагуляции сохраняется в течение приблизительно 5 лет после сосудистого инцидента по сравнению со «здоровыми»: уровни фибриногена – 3,13 г/л против 2,65 г/л ($p < 0,05$) соответственно [24]. В нашем исследовании средняя концентрация фибриногена в крови у больных объединенной группы оказалась высокой ($5,42 \pm 1,20$ г/л). Концентрация фибриногена более 4 г/л рассматривается в качестве предиктора повторных тромботических осложнений. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о противоречивом влиянии статинов на концентрацию фибриногена: есть данные о его снижении или отсутствие такового. В настоящей работе на фоне 12 нед приема розувастатина в изучаемых дозах динамики содержания фибриногена выявлено не было. Очевидно, что для снижения высоких уровней фибриногена, которые выявляются у больных с ИМИ, важное значение имеет экспозиция времени приема розувастатина, а также требуется его большая доза, например 40 мг.

У больных с перенесенным ИМИ снижение уровня атерогенных липидов и ЛП сыворотки крови на фоне 12-недельной терапии розувастатином сопровождалось заметным повышением биохимического маркера функциональной активности эндотелия сосуда – конечных метаболитов NO. Важно отметить, что вазопротективный эффект розувастатина проявляется уже на начальной дозе препарата (10 мг) к 12-й неделе. При этом четко прослеживается две закономерности: во-первых, чем выше доза розувастатина, тем выраженнее вазопротективный эффект; во-вторых, чем выше доза, тем раньше таковой эффект проявляется (при дозе 20 мг достоверное повышение концентрации конечных метаболитов NO отмечалось уже через 6 нед). NO-продуцирующую способность эндотелия на фоне розувастатина также усиливает и время его экспозиции, т.е. длительность приема. Это еще один аргумент в пользу длительного и постоянного приема статинов больными после перенесенного ИМИ.

Механизм, увеличивая продукцию NO эндотелием под влиянием статинов, в том числе розувастатина, может быть связан с повышением экспрессии эндотелиальной NO-синтазы, с подавлением оксидативного стресса и ингибированием синтеза активных форм кислорода [25, 26]. Способность розувастатина увеличивать биодоступность эндотелиального NO имеет важное значение в предупреждении церебральной ишемии, уменьшении негативного воздействия оксидативного стресса на нейрон, улучшении церебрального кровотока и ослаблении вазоконстрикторной реакции, прежде всего под воздействием ЭТ [27]. Некоторое подтверждение данного положения было получено и в настоящей работе.

Нами обнаружено, что повышение уровня конечных метаболитов NO на фоне приема розувастатина не зависело от исходной концентрации ЭТ-1 и наблюдалось при приеме препарата как в начальной (10 мг), так и средней дозе (20 мг). ЭТ представляет

собой крупный бициклический полипептид, обладающий доказанным мощным вазоконстрикторным эффектом [28]. Сегодня общепризнанна роль ЭТ-1 как ведущего фактора развития церебрального вазоспазма. Очевидно, что у больных АГ, осложненной ИМИ, контроль уровня ЭТ-1 имеет существенное значение в предупреждении церебральной ишемии.

Анализ динамики концентрации ЭТ-1 в крови на фоне 12 нед приема разных доз розувастатина показал его достоверное снижение (на 9,5%; $p < 0,05$) уже на начальной дозе препарата – 10 мг/сут. В нашей работе не был обнаружен дозозависимый эффект розувастатина в отношении снижения уровня ЭТ-1, но было определено, что таковая активность розувастатина зависит от исходной концентрации ЭТ-1. Наибольшее снижение уровня ЭТ-1 (на 22,5%; $p < 0,05$) через 12 нед терапии розувастатином было отмечено у больных с исходно высокой концентрацией ЭТ-1 ($> 0,51$ фмоль/мл).

Влияние статина на баланс вазодилатирующих и вазоспастических субстанций играет важную роль в поддержании нормального тонуса сосуда, его антиатерогенных, противовоспалительных и антитромботических свойств. На фоне приема розувастатина в любой изучаемой дозе произошло благоприятное повышение величины соотношения конечных метаболитов NO/ЭТ-1. Это может подтверждать возможность розувастатина нивелировать существующий дисбаланс в сторону активности вазодилататоров (NO).

Позитивные антиатерогенные сдвиги в системе транспорта ХС, повышение биодоступности NO на фоне снижения концентрации ЭТ-1, полученные при лечении розувастатином у больных, перенесших ИМИ, были сопряжены с определенным улучшением состояния мозгового кровотока, оцениваемого с помощью УЗДГ МАГ шеи и головы. Так, через 12 нед приема розувастатина в объединенной группе отмечались следующие благоприятные эффекты: по ВСА увеличение Vd, снижение RI и s/d, а по позвоночной артерии (в сегментах V_2/V_4) – снижение s/d. Известно, что Vd косвенно характеризует состояние сосудистой стенки и в первую очередь ее эластические свойства, а такие показатели, как s/d и RI сосудов, позволяют судить об уровне периферического сопротивления сосудов [29].

Наиболее значимые положительные изменения изучаемых скоростных показателей в МАГ (в первую очередь ВСА и позвоночная артерия) были отмечены при назначении средней дозы (20 мг) розувастатина. Это дает основание предполагать, что для более заметного улучшения церебрального кровотока выбор дозы статина имеет существенное значение (очевидно, работает принцип «больше доза, лучше эффект»).

Возможность розувастатина воздействовать на стенки сонных артерий с антиатерогенной направленностью была доказана в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании METEOR (Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin) [30]. После лечения розувастатином в дозе 40 мг произошли изменения максимальной толщины комплекса интима–медиа во всех 12 сегментах сонных артерий, указывающие на регресс маркера атеромы. В основе таких преобразований могут лежать и обнаруженные в нашем исследовании плейотропные эффекты розувастатина.

Важно подчеркнуть, что начальная (10 мг) и средняя (20 мг) дозы розувастатина переносились больными хорошо, не было отмечено повышения кон-

центрации печеночных ферментов, КФК, креатинина и СКФ, а также уровня глюкозы крови в течение 12 нед терапии. Наши данные о хорошей переносимости розувастатина согласуются с опубликованными в литературе [31, 32].

Заключение

Сегодня уже очевидно, что каждый больной с ИМИ в анамнезе должен получать терапию статинами с целью коррекции липидных нарушений, нормализации функциональной активности эндотелия, выстилающего артерию изнутри, предупреждения вазоспастических реакций со стороны мозговых артерий, развития ишемии мозга и повторных тромботических осложнений.

Литература

- Petersen S, Peto V, Rayner M et al. European cardiovascular disease statistics. London: British Heart Foundation 2005; p. 100.
- Константинов В.О. Эволюция статиновой терапии: продолжение следует. Сердце. 2004; 4: 199–204.
- Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Интенсивное медикаментозное лечение больных с атеросклерозом. Кардиология. 2005; 8: 4–7.
- Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Воловец С.А., Кузин В.М. Вторичная профилактика ишемического инсульта. Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов. 2010; 4: 45–9.
- Дамулин И.В. Принципы реабилитации пациентов, перенесших инсульт. Справ. практ. врача. 2003; 3 (2): 21–4.
- The PROGRESS Collaboratory Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358: 1033–41.
- Amarenco P, Bogousslavsky S, Callaban A et al. High-dose Atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. New Engl J Med 2006; 355: 549–59.
- Furie KL, Kasner SE, Adams RJ et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for Healthcare Professionals From Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2011; 42: 227–76.
- Mullard AJ, Reeves MJ, Jacobs BS et al. Lipid testing and lipid-lowering therapy in hospitalized ischemic stroke and transient ischemic attack patients: results from a statewide stroke registry. Stroke 2006; 37: 44–9.
- Zacco A, Togo J, Spence K et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors protect cortical neurons from excitotoxicity. J Neurosci 2003; 23: 11104–11.
- Oviagele B, Kidwell CS, Saver JL. Expanding indications for statins in cerebral ischemia: a quantitative study. Arch Neurol 2005; 62: 67–72.
- Mancia G, Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 26: 1105–87.
- American Heart Association. AHA dietary guidelines: revision 2000. Circulation 2000; 102: 2284–99.
- Clauss A. Rapid physiological coagulation method in determination of fibrinogen. Acta Haematol 1957; 4: 237–46.
- Голиков П.П., Николаева Н.Ю., Гавриленко И.А. и др. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях. Патол. физиология и эксперим. терапия. 2000; 2: 6–9.
- Moshage H, Kok B, Huizenga JR, Jansen PL. Nitrite and nitrate determinations in plasma: a critical evaluation. Clin Chem 1995; 41 (6 Pt. 1): 892–6.
- White CM. A review of the pharmacologic and pharmacokinetic aspects of rosuvastatin. J Clin Pharmacol 2002; 42: 963–70.
- Olsson AG, McTaggart F, Raza A. Rosuvastatin a highly effective new HMG-CoA-reductase inhibitor. Cardiovasc Drug Rev 2002; 20: 303–28.
- Olsson AG. Rosuvastatin in dyslipidemia and coronary heart disease. Science Press. Current Med Group Ltd 2004; p. 41–2.
- Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer M, Barter PJ. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of atorvastatin vs rosuvastatin vs simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids from VOYAGER. Am J Cardiol 2010; 105: 69–76.
- McKenney JM, Jones PH, Adamczyk MA et al. Comparison of efficacy of rosuvastatin vs atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. Curr Med Res Opin 2003; 19: 689–98.
- Hummingbake DB, Stein EA, Bays HE et al. Rosuvastatin improves the atherogenic and arteroprotective lipid profile in patients with hypertriglyceridaemia. Coron Artery Dis 2004; 15: 115–23.
- Tirschwell DL, Smith NL, Heckbert SR et al. Association of cholesterol with stroke risk varies in stroke subtypes and patient subgroups. Neurology 2004; 63: 1868–75.
- Anzej S, Bozic M, Antovic A et al. Evidence of hypercoagulability and inflammation in young patients long after acute cerebral ischemia. Thromb Res 2007; 120: 39–46.
- Laufs U, Gertz K, Dirnagl U et al. Rosuvastatin, a new-CoA-reductase inhibitor, upregulates endothelial nitric oxide synthase and protects from ischemic stroke in mice. Brain Res 2002; 942: 23–30.
- Rikitake Y, Kawashima S, Takeshita S et al. Anti-oxidative properties of fluvastatin, an HMG-CoA-reductase inhibitor, contribute to prevention of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. Atherosclerosis 2001; 154: 87–96.
- Fournier A, Messerli FH, Achard JM, Fernandez L. Cerebroprotection mediated by angiotensin II: a hypothesis supported by recent randomized clinical trials. J Am Coll Cardiol 2004; 43 (8): 1343–7.
- Гомазков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты. Кардиология. 2001; 2: 50–8.
- Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. М.: Реальное время, 2003.
- Crouse JR, Raichlen JS, Evans GW et al. Effects of Rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis. The METEOR trial. JAMA 2007; 297: 1344–53.
- White CM. A review of the pharmacologic and pharmacokinetic aspects of rosuvastatin. J Clin Pharmacol 2002; 42: 963–70.
- Cheng WM. Rosuvastatin in the management of hyperlipidemia. Clin Therapeut 2004; 26: 1368–87.

*

Особенности лечения нарушений ритма сердца при беременности: эффективность и безопасность

Ю.А.Бунин

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава РФ, Москва

Резюме. Беременность с ее физиологическими нейрогуморальными и гемодинамическими изменениями может стать причиной впервые возникшего нарушения ритма сердца или привести к утяжелению течения уже имеющейся аритмии. Важно выделить те нарушения ритма у беременных, которые не представляют опасности для матери и плода и поэтому не являются противопоказанием к естественным родам, а иногда не нуждаются даже в медикаментозном лечении. С другой стороны, аритмии, нарушающие гемодинамику, а также относящиеся к так называемым потенциально злокачественным и злокачественным нарушениям ритма сердца, требуют специфической фармакотерапии, а в ряде случаев и инвазивных методов лечения. Трудности фармакотерапии нарушений ритма у беременных определяются тем, что многие антиаритмические препараты могут быть опасными для плода, а также небольшим количеством и противоречивостью результатов контролируемых исследований по данной проблеме.

В статье освещаются современные направления и некоторые дискуссионные вопросы медикаментозного и инвазивного лечения широкого спектра наджелудочковых и желудочковых аритмий у беременных, даются практические рекомендации по применению у них разных классов антиаритмических препаратов для купирующей и профилактической терапии нарушений ритма сердца в зависимости от их безопасности для плода, характера сердечно-сосудистого и сопутствующих заболеваний матери.

Ключевые слова: беременность, нарушения ритма сердца, наджелудочковые тахикардии, желудочковые тахикардии, антиаритмические препараты, антиаритмическая фармакотерапия, электрическая кардиоверсия, радиочастотная катетерная абляция.

Treatment for cardiac arrhythmias in pregnancy: Efficiency and safety

Yu.A.Bunin

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

Summary. Pregnancy with its physiological neurohumoral and hemodynamic changes may cause new-onset cardiac arrhythmia or worsen existing arrhythmias. It is important to single out the arrhythmias in pregnant women, which pose no risk for mother or fetus and therefore are not a contraindication to vaginal delivery and occasionally need no medical treatment. On the other hand, the arrhythmias, that impair hemodynamics and those that are referred to as the so-called potentially malignant and malignant cardiac arrhythmias, require specific pharmacotherapy and, in a number of cases, invasive treatments. Arrhythmias pharmacotherapeutic challenges in pregnant women are determined by that many antiarrhythmic agents may be harmful to the fetus and that the results of controlled trials of this problem are few and conflicting.

The paper covers the current areas and some disputable issues of medical and surgical treatments for a wide spectrum of supraventricular and ventricular arrhythmias in pregnant women and gives practical recommendations for the use of different classes of antiarrhythmic agents in them to stop and prevent cardiac arrhythmias depending on their fetal safety and the pattern of maternal cardiovascular and concomitant diseases.

Key words: pregnancy, cardiac arrhythmias, supraventricular tachyarrhythmias, ventricular tachyarrhythmias, antiarrhythmics, antiarrhythmic pharmacotherapy, electrical cardioversion, radiofrequency catheter ablation.

Сведения об авторе

Бунин Юрий Андреевич – д-р мед. наук, проф. ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: yabunin@rol.ru

Нарушения ритма сердца в течение беременности являются особой клинической проблемой, поскольку они могут представлять опасность сразу для двух жизней – матери и плода. Увеличение объема циркулирующей крови, частоты сердечных сокращений (ЧСС), электролитные нарушения, возрастание уровня катехоламинов, сердечного выброса и другие нейрогуморальные сдвиги, характерные для беременности, ассоциируются с увеличением инцидентов развития аритмий у женщин как имеющих, так и не имеющих структурного поражения миокарда [1, 2]. В большинстве случаев аритмии развиваются у матери, но иногда фетальные аритмии также требуют лечения. В течение беременности может встречаться весь спектр нарушений ритма и проводимости. Предпринимая любое терапевтическое

вмешательство, необходимо прежде всего оценить риск развития побочных эффектов у матери и плода. Практически все антиаритмики должны рассматриваться как потенциально токсичные для последнего. В I триместре беременности их применение увеличивает вероятность появления врожденных аномалий, а в более поздние сроки они могут влиять на рост и развитие плода [3]. Кроме того, следует учитывать особенности фармакокинетики антиаритмических препаратов (АП) у беременных, связанные с возможными изменениями их биодоступности и экскреции, что требует более тщательного мониторинга адекватности дозы назначаемого препарата, нежели у небеременных.

Небольшое количество крупных контролируемых исследований, посвященных изучению эффективно-

Таблица 1. Классификация лекарственных препаратов по безопасности для плода (FDA, США, 2002; модификация ESC, 2011)

Категория	Определение	АП
A	Контролируемые исследования у беременных не выявили риска для плода.	
B	Риск не доказан. По результатам рандомизированных контролируемых исследований у беременных фетотоксичность препарата не выявлена, но в эксперименте токсическое действие описано или по результатам эксперимента фетотоксичность не наблюдалась, но исследований у беременных не проводилось. Риск фетотоксичности есть, но он незначителен.	Соталол, ацебутолол
C	Риск не может быть адекватно оценен. Фетотоксичность препарата не была достаточно исследована в рандомизированных контролируемых исследованиях или в экспериментах показано токсическое действие препарата. Потенциальный эффект препарата превышает риск фетотоксичности.	Хинидин, дизопирамид, лидокаин, прокаиамид (новокаиамид), пропафенон, флекаинид, бисопролол, пропранолол, метопролол, ибутилид, верапамил, дилтиазем, дигоксин, аденозин
D	В экспериментальных и клинических исследованиях доказан риск для плода. Препарат расценивается как опасный, но может назначаться беременным по жизненным показаниям, а также в случаях неэффективности или невозможности использования препаратов, относящихся к категориям A, B, C.	Фенитоин, амиодарон, атенолол
X	Опасное для плода средство (противопоказано при беременности): негативное воздействие этого лекарственного препарата на плод превышает потенциальную пользу для будущей матери.	

сти и безопасности антиаритмиков при беременности (табл. 1), создает дополнительные трудности в их практическом применении.

Учитывая сказанное, можно утверждать, что показанием для фармакотерапии и инвазивного лечения нарушений ритма сердца у беременных является наличие только гемодинамически значимых и/или жизнеопасных аритмий. Также следует иметь в виду целесообразность проведения радиочастотной катетерной абляции (РЧА) при многих симптомных тахикардиях еще до беременности.

Клиническая фармакология основных АП, применяемых для лечения аритмий у беременных

Новокаиамид. Относится к АП IA класса по классификации E.Vaughan Williams (категория C по градации Food and Drug Administration – FDA – см. табл. 1), основным электрофизиологическим механизмом действия которых является блокада быстрых натриевых каналов. Имеются обоснованные доказательства безопасности и эффективности купирования им некоторых типов наджелудочковых (НЖА) и желудочковых аритмий (ЖА) у матери и плода [3, 4]. Он может применяться для конверсии фибрилляции предсердий (ФП) в синусовый ритм, но эффективность его меньше, чем ряда других антиаритмиков (пропафенон, флекаинид). Новокаиамид рекомендуется больным с ФП и синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта (ВПУ), так как он блокирует атерогградное проведение по дополнительному пути. Он эффективнее лидокаина в купировании устойчивой мономорфной желудочковой тахикардии (ЖТ).

Новокаиамид оказывает умеренное антихолинергическое действие, а потому способен улучшать атриовентрикулярное (AB) проведение и в связи с этим увеличивать ЧСС и ухудшать течение предсердных тахикардий (в первую очередь трепетания предсердий – ТП – и ФП). Увеличение продолжительности интервала QT и появление полиморфной ЖТ (ПЖТ) – *torsades de pointes* – одно из возможных грозных осложнений данного АП. Применение новокаиамида противопоказано при систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ).

Для предотвращения гемодинамических побочных эффектов, и в первую очередь артериальной гипотензии, скорость его внутривенного введения не должна превышать 30–50 мг/мин, что реально выполнимо только при контролируемой с помощью дозаторов инфузии препарата. В последние годы

длительный пероральный прием новокаиамида не используется из-за риска развития синдрома, напоминающего системную красную волчанку.

Лидокаин. Препараты IB класса (классификация E.Vaughan Williams), к которым относится лидокаин (категория C по градации FDA – см. табл. 1), оказывают относительно небольшое действие на натриевые каналы, которое существенно возрастает во время ишемии миокарда. Лидокаин эффективен при ЖА. Он может применяться в случаях хронической сердечной недостаточности (ХСН) и у больных с острым коронарным синдромом. Для неотложной терапии ЖТ лидокаин обычно вводится внутривенно струйно в дозе 1,0–1,5 мг/кг за 2–3 мин (скорость введения – 50 мг/мин). Беременным с поражением печени и ХСН дозу лидокаина целесообразно уменьшить на 50%.

В рекомендациях European Society of Cardiology (ESC, 2011) по лечению сердечно-сосудистых заболеваний у беременных при купировании мономорфной ЖТ предпочтение отдается новокаиамиду, вероятно, потому, что имеются данные о токсическом действии лидокаина на центральную нервную систему и сердце плода в некоторых клинических ситуациях (большие дозы препарата, продолжительные роды, наличие ацидоза у плода и др.) [1].

Пропафенон. Подобно другим препаратам IC класса (классификация E.Vaughan Williams) пропафенон (категория C по градации FDA – см. табл. 1) обладает широким спектром антиаритмического действия и теоретически может применяться для лечения как НЖА, так и ЖА. Однако он используется в основном для профилактики и купирования предсердных тахикардий, и прежде всего ФП. Пропафенон противопоказан больным с систолической ХСН, ишемической болезнью сердца (ИБС) и при бронхиальной астме. β-Блокирующее действие пропафенона может привести к обострению хронической обструктивной болезни легких. Иногда при применении пропафенона возможны нарушение проводимости и угнетение функции синусового узла (синоатриально – СА). Для профилактики рецидивов аритмий пропафенон назначается по 150 мг (реже 300 мг) 3 раза в сутки (каждые 8 ч). Внутривенно он вводится по 1,5–2,0 мг/кг за 10–15 мин. Пропафенон увеличивает плазменную концентрацию дигоксина и варфарина.

Другой представитель антиаритмиков IC класса, используемый в Европе для лечения аритмий у беременных, – флекаинид, не зарегистрирован в нашей стране.

Так как безопасность отечественных АП IC класса – алапинина, этаизина и этмозина – не изучалась при беременности, они не должны применяться в лечении беременных.

β-Адреноблокаторы (БАБ). Данные препараты относятся ко II классу антиаритмиков (классификация E.Vaughan Williams), действие которых в основном связано с подавлением влияния катехоламинов на электрофизиологические свойства проводящей системы сердца и миокарда. В терапевтических дозах они угнетают автоматизм СА, замедляют проводимость в АВ-узле, увеличивают его функциональный и эффективный рефрактерный периоды. Эти эффекты БАБ используют для предотвращения развития тахикардий с участием СА- и АВ-узлов в цепи циркуляции возбуждения, что является актуальным при беременности. Кроме того, они приводят к уменьшению частоты желудочковых ответов при предсердных тахикардиях (ФП и ТП, предсердные тахикардии – ПТ). Важно отметить, что БАБ повышают порог фибрилляции желудочков (ФЖ) и уменьшают риск развития других ЖА в ишемизированном миокарде. Они высокоэффективны в профилактике идиопатических ЖТ (ИЖТ) у беременных [5].

БАБ относительно безопасны для плода. Развитие у него таких побочных эффектов, как брадикардия, гипотензия, гипогликемия, особенно при их назначении в I триместре беременности, не во всех исследованиях было статистически значимо. Однако есть работы, в которых отмечены задержка роста плода, гипоспадия, некоторые другие врожденные дефекты при приеме атенолола беременными [6], а также выраженная брадикардия у новорожденных в случае грудного вскармливания во время применения данного БАБ матерью [7].

Таким образом, назначения БАБ нужно избегать в I триместре беременности, а атенолол не рекомендуется на всем ее протяжении. Преимущество отдается кардиоселективным БАБ (меньше отрицательное влияние на сосудистый тонус и сократимость матки, углеводный обмен). Бисопролол, метопролол, пропранолол относятся к антиаритмикам категории C, а атенолол – к категории D по градации FDA – см. табл. 1.

Амиодарон и соталол. Эти препараты являются типичными представителями антиаритмиков III класса по классификации E.Vaughan Williams, так как их основные электрофизиологические эффекты – блокада калиевых каналов и увеличение продолжительности потенциала действия. В то же время следует отметить, что амиодарон обладает электрофизиологическими свойствами, присущими АП всех других классов. Он имеет сложную фармакокинетику, поэтому для достижения продолжительного и устойчивого эффекта необходимо длительное применение насыщающих доз препарата. Выведение амиодарона двухфазное: 50% его выводится за первые 14 дней, а у оставшейся части период полувыведения составляет от 26 до 107 дней (в среднем 53 дня).

Несмотря на высокую эффективность амиодарона в лечении НЖА и ЖА, тяжелые побочные эффекты, развивающиеся у плода при его применении (гипотиреоз, гипертиреоз, зоб, задержка внутриутробного роста, преждевременные роды) [8, 9], явились поводом для того, чтобы признать его противопоказанным при беременности, за исключением случаев развития жизнеопасных аритмий, не поддающихся терапии другими антиаритмиками или немедикаментозными методами лечения.

Соталол в отличие от амиодарона, кроме редукции действия калиевых каналов, имеет свойства неселективного БАБ без внутренней симпатомиметической активности (фармацевтический препарат представляет собой комплекс изомеров: D-соталола, имеющего свойства антиаритмика III класса, и L-соталола, обладающего к тому же β-блокирующей активностью). Соталол успешно используется при большинстве нарушений ритма сердца.

Наиболее тяжелые побочные эффекты соталола связаны с его проаритмическим действием. Развитие ПЖТ, обусловленное удлинением интервала QT, является дозозависимым и регистрируется в 1,6% случаев при приеме 320 мг препарата в сутки. Другие побочные эффекты соталола – брадикардия, бронхоспазм, отрицательное инотропное действие – обусловлены его β-адреноблокирующими свойствами. Обычно препарат принимается внутрь по 80–160 мг 2 раза в сутки (через 12 ч). На каждой дозе соталола первые 4–5 дней его перорального приема рекомендуется тщательное клинико-электрокардиографическое (ЭКГ) наблюдение (продолжительность интервала QT не должна превышать 500 мс). Несмотря на то, что соталол считается одним из самых безопасных антиаритмиков для плода, количество исследований с ним при беременности ограничено [10]. По градации FDA амиодарон относится к АП категории D, а соталол – к категории B (см. табл. 1).

Верапамил и дилтиазем. Верапамил – синтетическое производное папаверина – является типичным представителем антагонистов кальция (АК), блокирующим медленные кальциевые каналы. Электрофизиологические эффекты дилтиазема и верапамила существенно не отличаются. Эти препараты относятся к IV классу антиаритмиков по классификации E.Vaughan Williams и к категории C по градации FDA (см. табл. 1). Наиболее существенные электрофизиологические изменения под влиянием верапамила и дилтиазема происходят в СА- и АВ-узлах, так как в них важную роль в формировании трансмембранного потенциала действия играют медленные кальциевые каналы. Воздействие АК на трансмембранный потенциал действия миокарда предсердий и желудочков незначительно. Однако в экспериментальных исследованиях доказана их способность подавлять ранние и поздние постдеполяризации. Купирование пароксизмов предсердно-желудочковых тахикардий (АВ-узловая реципрокная тахикардия – АВУРТ – и ортодромная АВ-реципрокная тахикардия при синдроме ВПУ – АВРТ) является одним из основных показаний для внутривенного введения верапамила и дилтиазема. Пероральное их использование может предотвращать рецидивы АВУРТ. Кроме того, внутривенное и пероральное применение этих антиаритмиков показано с целью урежения частоты желудочковых сокращений у больных с ФП/ТП. Верапамил может купировать и предотвращать рецидивы некоторых видов ИЖТ, источником которой, к примеру, является ЛЖ. Верапамил и дилтиазем противопоказаны при систолической ХСН, АВ-блокаде 2 и 3-й степени, синдроме слабости синусового узла в отсутствие электрокардиостимулятора (ЭКС), ФП/ТП у больных с синдромом ВПУ.

Верапамил безопасен для матери (отмечены только случаи артериальной гипотензии) [11]. Однако в связи с тем, что при назначении верапамила описаны серьезные побочные эффекты у плода (брадикардия, АВ-блокада, снижение сократимости миокарда и даже смерть) [3], применять его при беременности,

по мнению экспертов ESC, следует с осторожностью (Ib-класс показаний) [1], отдавая предпочтение таким препаратам, как аденозин и БАБ.

Аденозин, аденозинтрифосфат (АТФ) и дигоксин. Несмотря на то, что аденозин, а также дигоксин довольно активно используются в лечении нарушений ритма сердца, они не входят в классификацию АП E.Vaughan Williams (категория C по градации FDA – см. табл. 1).

Аденозин является эндогенным нуклеозидом с очень коротким периодом полужизни (менее 10 с), который высокоэффективен в купировании ряда основных видов наджелудочковых тахикардий – НЖТ (АВУРТ, СА-узловая реципрокная тахикардия – СА-УРТ и некоторые другие типы ПТ, развивающихся по механизму re-entry), из-за того, что он приводит к транзиторной блокаде проведения в АВ- и СА-узлах. Однако при большинстве предсердных тахикардий, включая ФП и ТП, он вызывает только кратковременное ухудшение проведения суправентрикулярных импульсов на уровне АВ-узла. С помощью аденозина можно восстановить синусовый ритм при ИЖТ, источником которой является выносящий тракт правого желудочка (ПЖ). Аденозин расширяет коронарные артерии, что иногда сопровождается синдромом обкрадывания. Это необходимо учитывать при его применении у больных с ИБС. Кроме того, аденозин противопоказан больным с бронхиальной астмой: индуцирует бронхоспазм.

Метилксантины (эуфиллин и др.) являются конкурентными антагонистами аденозина и блокируют его основные эффекты. В то же время дипиридамол потенцирует его действие. Внутривенное введение аденозина сопровождается уменьшением продолжительности потенциала действия предсердий (возможно развитие ФП) и укорочением рефрактерности дополнительных путей проведения (ДПП), поэтому его использование противопоказано при синдроме ВПУ. Механизм действия и показания к применению АТФ такие же, как у аденозина. После внутривенного введения аденозина (и АТФ) более чем у 1/3 больных отмечается появление кратковременных, как правило, хорошо переносящихся побочных эффектов: синусовая брадикардия, синусовые паузы, иногда АВ-блокады, покраснение лица, головная боль и др.

Аденозин безопасен для плода (наличие достоверных серьезных побочных эффектов не выявлено) [12] и поэтому является препаратом выбора для купирования НЖТ (кроме больных с синдромом ВПУ) в течение беременности [13]. Аденозин и АТФ вводят внутривенно струйно, быстро (за 2–3 с).

Дигоксин – наиболее распространенный в клинической практике сердечный гликозид, антиаритмическое действие которого связано главным образом с повышением парасимпатического тонуса, влияние которого в первую очередь сказывается на проводимости в АВ- и СА-узлах. Он, вероятно, один из самых безопасных препаратов, используемых для лечения наджелудочковых тахикардий у беременных, плода и кормящих матерей [1, 14]. У больных с ФП/ТП профилактический эффект дигоксина практически отсутствует, но он улучшает их переносимость, замедляя частоту желудочковых сокращений.

Сердечные гликозиды противопоказаны при наджелудочковых нарушениях ритма сердца у больных с синдромом ВПУ из-за прямого укорочения рефрактерности ДПП и в связи с этим возможного критического увеличения частоты желудочковых ответов, приводящего к тяжелым нарушениям гемодинамики

или даже развитию ФЖ. Стоит иметь в виду, что концентрация дигоксина в плазме крови существенно возрастает в случаях назначения верапамила, хинидина, пропафенона, амиодарона. При его применении необходимо избегать гипокалиемии, потому что она сопровождается увеличением риска развития НЖА и жизнеопасных ЖА.

Экстрасистолия и наджелудочковые тахикардии

Увеличение частоты или появление наджелудочковой (НЖЭ) и желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) нередко встречается в течение беременности даже при отсутствии патологии со стороны сердечно-сосудистой системы. К экстрасистолии, как правило, относят не более 2 возникающих подряд преждевременных комплексов. Большее их количество формально можно считать в зависимости от продолжительности аритмии неустойчивой (спонтанно прекращается менее чем за 30 с) или устойчивой (аритмия продолжается более 30 с или осложняется нарушениями гемодинамики) НЖТ или ЖТ. НЖЭ (предсердная и из АВ-соединения) всегда справедливо считалась безопасным нарушением ритма сердца. Отношение к преждевременной желудочковой эктопической активности было более сложным.

В связи с этим с практической точки зрения большое значение приобрела «прогностическая» классификация ЖА, предложенная J.Bigger [15], в которую, в отличие от классификации B.Lown, M.Wolf, включены не только количественная оценка желудочковых нарушений ритма сердца, но и анализ их клинических проявлений, а также, что особенно важно, структурных поражений миокарда. В классификации J.Bigger все ЖА делятся на 3 группы:

- доброкачественные;
- потенциально злокачественные;
- злокачественные.

К доброкачественным ЖА можно отнести ЖЭ (редко встречается неустойчивая ЖТ) у больных без органического поражения сердца (в первую очередь без систолической дисфункции ЛЖ). Прогноз при доброкачественной ЖА хороший, и показаний к антиаритмической терапии нет. Поэтому в подавляющем большинстве случаев НЖЭ и безопасная ЖЭ не являются противопоказанием к естественным родам и не требуют медикаментозного лечения.

Иногда необходимо улучшить качество жизни беременных при плохой субъективной переносимости как НЖЭ, так и доброкачественной ЖЭ. Прежде всего в этой клинической ситуации (как и при других аритмиях) нужно устранить ряд факторов, которые могут провоцировать экстрасистолию (напитки, содержащие кофеин, курение, алкоголь), прекратить или уменьшить прием некоторых лекарств (диуретики, симпатомиметики и др.) и успокоить беременную, указывая на безопасность для матери и плода данного нарушения ритма сердца. Из АП прежде всего с этой целью следует использовать такие апробированные при беременности кардиоселективные БАБ, как биспролол и метопролол. Даже если они не подавляют экстрасистолию (это бывает довольно часто), происходит улучшение ее переносимости. Использование других антиаритмиков (I и III классов) должно быть резко ограничено: нужно помнить о возможности их аритмогенного действия (вплоть до развития жизнеопасных ЖА) и при нарушениях ритма сердца, не угрожающих какими-либо осложнениями пациенту.

Важным отличием потенциально злокачественных аритмий, к которым относятся только ЖЭ (10 и более в 1 ч) и пробежки неустойчивой ЖТ, а не НЖА, является наличие органического поражения сердца с признаками систолической дисфункции ЛЖ (систолическая ХСН или фракция выброса – ФВ ЛЖ < 40%). У этих больных увеличен риск внезапной сердечной смерти (ВСС) из-за развития ФЖ. Попытка использовать некоторые антиаритмики (I класс по классификации E. Vaughan Williams) для первичной профилактики смерти (подавление желудочковой эктопической активности) может привести к ухудшению прогноза [16].

В то же время ряд клинических исследований и их метаанализ продемонстрировали, что БАБ без внутренней симпатомиметической активности достоверно снижают общую смертность при потенциально опасных ЖА [17]. Отношение к беременности и родам у данных пациенток определяется комплексно, с учетом в первую очередь степени систолической дисфункции ЛЖ. При выраженной ХСН и низкой ФВ следует рекомендовать воздержаться от беременности или прервать ее на любом сроке [1].

НЖТ – собирательный термин, который включает разные виды тахикардий с узкими комплексами QRS (менее 0,12 с); табл. 2. НЖТ развиваются при наличии и отсутствии органического поражения сердца. У беременных среди НЖТ преобладают АВУРТ и АВРТ и реже встречаются ПТ. Беременность может спровоцировать развитие НЖТ или привести к учащению имевшихся пароксизмов.

Принципиальное значение для дифференциальной диагностики НЖТ имеет расположение зубца P по отношению к комплексу QRS. Уточнению вида НЖТ с регулярными желудочковыми комплексами может помочь оценка изменений ЭКГ в ответ на массаж каротидного синуса или внутривенное введение АТФ (аденозина). Аритмия, которая продолжается вопреки преходящей АВ-блокаде (появление дополнительных предсердных комплексов), является чаще всего ПТ или ТП. При синусовой тахикардии и непароксизмальной тахикардии из АВ-соединения в результате вагусных приемов происходит кратковременное замедление ЧСС с последующим возвращением ее к исходному уровню. Аритмия, купирующаяся вагусными приемами, внутривенным введением АТФ (аденозина), является АВУРТ, ортодромной АВРТ (синдром ВПУ или скрытые ДПП), САУРТ или (реже) очаговой ПТ – иногда купируется АТФ (аденозином), верапамилом, но практически никогда не купируется вагусными приемами.

Таблица 2. Классификация эктопических НЖТ	
ПТ	АВ
Очаговая	АВУРТ
САУРТ	АВРТ
Многоочаговая	Непароксизмальная тахикардия из АВ-соединения

Пароксизмы НЖТ довольно редко приводят к тяжелым нарушениям гемодинамики, но если это происходит, основным методом лечения, как и при других тахиаритмиях, является электроимпульсная терапия (ЭИТ). ЭИТ безопасна на всех стадиях беременности, так как плод находится вне основного поля воздействия электрического импульса и порог возбуждения его сердца достаточно высокий. Несмотря на это, необходимо тщательно мониторировать состояние плода во время процедуры, а характер анестезии должен согласовываться с анестезиологом [18]. Мощность 1-го разряда монофазного импульса при НЖТ составляет 100 Дж. Предполагается, что большинство устойчивых пароксизмов НЖТ у беременных составляют АВРТ. Поэтому для купирования симптомных наджелудочковых тахиаритмий без выраженных гемодинамических нарушений в первую очередь рекомендуются физиологические приемы или препараты, угнетающие проведение в АВ-узле (табл. 3). Среди нелекарственных воздействий наиболее распространены вагусные приемы: проба Вальсальвы, массаж каротидного синуса. Не рекомендуется давление на глазные яблоки (низкая эффективность и возможность их повреждения).

Препаратами выбора для фармакологической кардиоверсии (ФКВ) НЖТ являются АТФ (аденозин), недигидропиридиновые АК и БАБ. Преимущество внутривенного введения АТФ (аденозина) перед БАБ, верапамилом и дилтиаземом заключается в быстроте их действия (через 15–30 с) и коротком периоде полураспада. Несмотря на то, что БАБ обладают меньшим эффектом, из-за соображений безопасности для плода их внутривенному введению отдается предпочтение перед верапамилом при купировании НЖТ у беременных [1] (см. табл. 3).

Еще раз необходимо напомнить, что АТФ и аденозин противопоказаны при синдроме ВПУ, потому что они могут вызвать транзиторную ФП с высокой частотой желудочковых сокращений. АТФ (аденозин) высокоэффективен в конверсии АВУРТ, тогда как ПТ (исключение составляют САУРТ и некоторые другие ПТ, развивающиеся по механизму micro re-entry) редко, предположительно в 30% случаев, купируются вагусными приемами, АТФ (аденозином), БАБ и верапамилом.

Таблица 3. Купирование и профилактика НЖТ во время беременности [1]			
Лечение	Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Купирование	ЭИТ при НЖТ с гемодинамической нестабильностью	I	C
	Вагусные пробы, а при их неэффективности – аденозин внутривенно [§]	I	C
	Внутривенно метопролол или пропранолол	IIa	C
	Внутривенно верапамил	IIb	C
Профилактическая терапия	Перорально дигоксин [§] или метопролол*/пропранолол*	I	C
	Перорально соталол*, флекаинид**	IIa	C
	Перорально пропafenон**, новокаиномид** [§] – при неэффективности других препаратов	IIb	C
	Перорально верапамил [§]	IIb	C
	Атенолол не должен использоваться для лечения НЖА	III	C

[§]Не должны применяться у больных с синдромом ВПУ; *БАБ, если возможно, не назначать в I триместре; **следует комбинировать с препаратами, ухудшающими проводимость в АВ-узле при предсердных тахиаритмиях; [§]длительный прием приводит к развитию волчаночноподобного синдрома.

Эффективность и безопасность медикаментозной профилактики (впрочем, как и купирования) пароксизмов аритмии в значительно большей степени обеспечиваются при определении конкретного вида НЖТ. Если он не идентифицирован, проводится эмпирический подбор АП. Беременные с асимптомными (малосимптомными), редкими, непродолжительными пароксизмами НЖТ не нуждаются в лечении. Как видно из табл. 3, для профилактики гемодинамически значимых пароксизмов НЖТ рекомендуются сердечные гликозиды (противопоказаны при синдроме ВПУ), БАБ, антиаритмики IC (пропафенон, флекаинид) и III (соталол) классов. Сердечные гликозиды и БАБ эффективны только в предупреждении АВУРТ и урежают ЧСС при ПТ. В связи с тем, что пропафенон, флекаинид и соталол обладают достаточно высокой эффективностью (50–70%) в профилактике всех видов НЖТ (АВУРТ, АВРТ, предсердная РТ, непароксизмальная тахикардия из АВ-соединения), они, по нашему мнению, могут быть основными препаратами для предупреждения пароксизмов симптомных тахикардий с узкими желудочковыми комплексами неясного генеза.

Лечение специфических видов НЖТ

ПТ. В клинической практике у беременных среди ПТ чаще встречается очаговая предсердная РТ (ОПРТ) [1], которая ассоциируется в большинстве случаев с органическим поражением сердца. На ЭКГ ОПРТ характеризуется наличием зубца Р, форма которого обычно отличается от его морфологии на синусовом ритме, расположенном перед комплексом QRS суправентрикулярного вида. В ряде случаев ОПРТ можно диагностировать по стандартной ЭКГ. Однако довольно часто ее дифференциальная диагностика с другими НЖТ по ЭКГ серьезно затруднена из-за невозможности определить форму и расположение зубца Р по отношению к желудочковому комплексу.

Пароксизм ОПРТ с нестабильной гемодинамикой необходимо купировать ЭИТ (1-й разряд монофазного импульса – 100 Дж). Ее фармакотерапию при высокой ЧСС целесообразно начинать с внутривенного введения БАБ или АК верапамила (при наличии противопоказаний к БАБ), так как они либо купируют аритмию (довольно редко), либо приводят к урежению частоты желудочковых сокращений, ухудшая проведение суправентрикулярных импульсов в АВ-узле. Для урежения ЧСС оправдано также применение дигоксина. Такие АП, как новокаинамид, пропафенон, флекаинид, могут быть эффективными в купировании ОПРТ у беременных и рекомендуются экспертами ESC [1]. Иногда, как уже отмечено, для восстановления синусового ритма при данном нарушении ритма сердца применяются вагусные приемы и АТФ (аденозин).

Сведений о профилактической эффективности отдельных АП при ОПРТ довольно мало. Тем не менее в ряде исследований отмечалось, что для предупреждения приступов данной аритмии успешно использовались пропафенон, флекаинид и соталол, применение которых разрешено в лечении беременных (см. табл. 3). Значительно менее эффективны (15–30%) такие антиаритмики IA класса, как хинидин, новокаинамид. Хронические (непрерывно рецидивирующие) ПТ в большинстве случаев с трудом поддаются моно- и комбинированной фармакотерапии. Если не действуют антиаритмики, больным с хронической ОПРТ необходимо уредить частоту же-

лудочковых сокращений БАБ, сердечными гликозидами или верапамилом.

Радиочастотная катетерная абляция (РЧА) успешно используется для лечения ОПРТ независимо от электрофизиологического механизма ее развития (micro re-entry, автоматическая или триггерная) и локализации (правое или левое предсердие). Эффективность вмешательства высокая и составляет, по разным данным, от 70 до 95% (в большинстве случаев не менее 80%), а осложнения – 0,8–2% [19]. Поэтому РЧА рекомендуется еще до беременности. Она может проводиться во время беременности в случаях, когда при тяжелом течении аритмии отмечается неэффективность медикаментозного лечения (если возможно, процедуру выполняют во II триместре беременности с использованием средств максимальной защиты плода – под контролем эхокардиографии – ЭхоКГ и др.).

Предсердно-желудочковые РТ

Предсердно-желудочковые РТ – это нарушения ритма сердца, для развития которых необходимо участие предсердно-желудочкового (АВ) соединения. Пароксизмальные АВУРТ и АВРТ, вероятно, составляют большую часть всех НЖТ у беременных. Электрофизиологической основой АВУРТ является наличие множественных (чаще двойных) внутриузловых путей проведения импульса. Более чем в 60% случаев АВУРТ на ЭКГ ретроградные зубцы Р не видны (скрыты в комплексе QRS). У 30–35% больных они регистрируются в конце комплекса QRS (псевдо-S в отведениях II, III aVF и псевдо-r в отведении V₁).

Как и при других НЖТ, тактика ведения беременных с АВУРТ определяется частотой и продолжительностью аритмии, развитием осложнений во время пароксизма нарушения ритма сердца. Редкие, непродолжительные, малосимптомные пароксизмы АВУРТ, как правило, не требуют лечения. Так как в настоящее время катетерная деструкция пути циркуляции импульса является методом выбора при лечении симптомных АВРТ, она должна рекомендоваться еще до наступления беременности.

Приступы АВУРТ с тяжелыми нарушениями гемодинамики, возникающие во время беременности, требуют неотложной электрической кардиоверсии (ЭКВ) – ЭИТ, при которой мощность 1-го разряда монофазного импульса составляет 100 Дж. Другой вид ЭКВ – электрокардиостимуляция – также высокоэффективен в купировании АВУРТ. С другой стороны, когда переносимость аритмии плохая, но она гемодинамически стабильна, то показана ФКВ. Однако обычно ФКВ АВРТ предшествует проведение приемов, увеличивающих тонус вагуса и прерывающих проведение импульса в АВ-узле (вагусные приемы), и только при их неэффективности внутривенно вводят АТФ (аденозин), БАБ. АТФ (аденозин) купирует АВУРТ приблизительно в 90% случаев. Эффективность верапамила такая же, но он, по мнению экспертов ESC, должен использоваться у беременных как препарат 2-й линии, только если невозможно введение АТФ (аденозина) или БАБ. Антиаритмики I и III классов менее эффективны и поэтому реже применяются для купирования АВУРТ. Возможно внутривенное введение дигоксина.

Профилактическая антиаритмическая терапия при АВУРТ назначается в случаях плохой переносимости нарушения ритма сердца и при гемодинамически значимых пароксизмах. Как правило, в первую очередь оценивается действие препаратов, имеющих достаточно высокую эффективность при небольшом

количестве побочных реакций со стороны матери и плода. К ним относятся сердечные гликозиды (дигоксин) и кардиоселективные БАБ (см. табл. 3). Высокоэффективны при АВУРТ некоторые АП IC (пропафенон, флекаинид) и III (соталол) классов, которые могут назначаться беременным, не имеющим систолической дисфункции ЛЖ.

АВРТ развивается у беременных с синдромом ВПУ («явный» внеузловой ДПП – по нему возможно антеградное проведение импульса) и при наличии «скрытых» внеузловых ДПП (по ним импульс распространяется только ретроградно) – на ЭКГ нет признаков синдрома предвозбуждения желудочков. Так как у большинства лиц с синдромом ВПУ антеградный эффективный рефрактерный период ДПП больше, чем в АВ-соединении, НЖЭ, с которой, как правило, начинается тахикардия, застав ДПП в рефрактерности, проводится к желудочкам по основному пути АВ-проводения, а ретроградно – по ДПП. Такое направление циркуляции импульса сопровождается нормализацией комплексов *QRS* (они становятся узкими и без δ -волны). Эта тахикардия называется «ортодромной» и составляет не менее 90% всех пароксизмальных РТ при синдроме ВПУ. Значительно реже (5–10%) встречается антидромная тахикардия, при которой циркуляция импульса происходит в противоположном направлении: антеградно по ДПП и ретроградно по АВ-соединению. Во время антидромной тахикардии на ЭКГ регистрируются широкие желудочковые комплексы, за которыми следуют далеко отставленные от них зубцы Р. Естественно, что при «скрытых» ДПП возможно развитие только ортодромной тахикардии. НЖТ при синдроме ВПУ и «скрытых» ДПП обычно бывает пароксизмальной, что характеризуется внезапным началом и внезапным окончанием приступа.

У беременных с ЭКГ-признаками феномена ВПУ без тахикардий, а также при коротких хорошо переносимых приступах АВРТ лечение не проводится. Если имеются симптомные пароксизмы АВРТ, используются 2 тактики лечения: фармакотерапия, а при ее неэффективности – катетерная деструкция ДПП. Как и при АВУРТ, РЧА целесообразно выполнять до беременности.

Экстренная ЭИТ является методом выбора для купирования тяжело протекающих пароксизмов АВРТ (мощность 1-го разряда монофазного импульса – 100 Дж). Медикаментозная кардиоверсия ортодромной АВРТ (при неэффективности вагусных приемов) проводится путем внутривенного введения БАБ или верапамила, если противопоказаны БАБ). Возможно (но менее эффективно) ее купирование другими антиаритмическими, рекомендованными для применения у беременных: IA (новокаинамид) и IC (пропафенон, флекаинид) классы.

Антидромная тахикардия теоретически может купироваться АП, влияющими на основной путь или ДПП, потому что и тот и другой включены в цепь циркуляции волны возбуждения. Однако эксперты American College of Cardiology/American Heart Association/ESC [19] рекомендуют для ФКВ антидромной тахикардии антиаритмики, влияющие в основном на проводимость и/или рефрактерность только в ДПП: новокаинамид, флекаинид. Не надо купировать АТФ, аденозином ортодромную и антидромную тахикардию при синдроме ВПУ, так как они могут привести к развитию ФП, что на фоне уменьшения под их воздействием рефрактерности ДПП сопровождается очень высокой частотой желудочковых сокращений

(безопасны в тех случаях, когда появление ортодромной тахикардии связано с наличием «скрытых» ДПП).

Как и при большинстве других аритмий, нет объективных клинических, ЭКГ- и других критериев, на основании которых можно было бы выбирать эффективный антиаритмик для предупреждения рецидивов АВРТ, а у беременных эти возможности ограничиваются из-за отрицательного воздействия некоторых АП на плод. При проведении профилактической фармакотерапии АВРТ у больных с синдромом ВПУ нужно иметь в виду, что ряд антиаритмиков, увеличивая продолжительность только антеградного, но не ретроградного, эффективного рефрактерного периода ДПП, облегчают предсердной экстрасистоле возможность индуцирования тахикардии, приводя к учащению пароксизмов аритмии. Поэтому для предупреждения рецидивов АВРТ при синдроме ВПУ у беременных, вероятно, более безопасно и с достаточно высокой эффективностью следует использовать АП, действующие одновременно на АВ-узел и ДПП (IC класс – флекаинид, пропафенон, III класс – соталол). Сердечные гликозиды, верапамил, дилтиазем противопоказаны для профилактики приступов АВРТ при синдроме ВПУ, потому что в ряде случаев ФП/ТП может развиваться в будущем в процессе лечения. Отечественные антиаритмики IC класса (аллапинин, этагизин) также не должны применяться с целью предупреждения пароксизмов ОПРТ, АВУРТ, АВРТ (в клинических исследованиях их влияние на плод не изучалось).

ФП

ФП – довольно редкое нарушение ритма сердца у беременных. Она может развиваться в основном при наличии у них структурных изменений миокарда, связанных с врожденными и приобретенными пороками сердца, кардиомиопатиями. Так, еще в 1961 г. P.Szekely, L.Snaith [20] диагностировали ФП у каждой 10-й беременной с ревматическим пороком сердца. Причиной ее также бывает патология щитовидной железы, а иногда ФП является следствием тромбоэмболии легочной артерии [3]. Изучение функции щитовидной железы должно быть обязательным у каждой беременной с ФП, так как доказана прямая связь тиреотоксикоза с развитием данной аритмии. В то же время гипотиреоз реже ассоциируется с появлением ФП.

Ухудшение гемодинамики при ФП обусловлено не только высокой ЧСС, но и отсутствием регулярного координированного возбуждения миокарда предсердий и их активной систолы. Гемодинамические нарушения, связанные с ФП, наиболее выражены у беременных с артериальной гипертензией и гипертрофией миокарда ЛЖ, гипертрофической кардиомиопатией, аортальным стенозом. Кроме того, при ФП чаще диагностируются осложнения у плода, чем у пациенток, имеющих синусовый ритм.

Современная классификация ФП выделяет следующие ее формы:

- впервые выявленная;
- пароксизмальная;
- персистентная;
- длительно существующая персистентная (продолжительность – 1 год и более);
- постоянная.

Долгое время считалось, что традиционная терапия ФП, связанная с купированием пароксизма аритмии и последующим удержанием синусового ритма с помощью АП, должна иметь преимущества: уменьше-

ние количества осложнений и улучшение качества жизни. Однако анализ рандомизированных контролируемых исследований показал, что нет достоверных различий в смертности, тромбоэмболических (ТЭО) и других осложнениях между стратегиями контроля ритма и контроля частоты желудочковых сокращений. Поэтому ряд авторов [18] вполне обоснованно считают, что при хорошо переносимой беременными ФП, вероятно, наиболее приемлемым подходом к ее лечению является урежение частоты желудочковых сокращений с помощью препаратов, блокирующих проведение в АВ-узле, и проведение адекватной антитромботической терапии.

Тактика купирования ФП у беременных зависит от конкретной клинической ситуации. Важными факторами, определяющими ее, являются:

- 1) влияние аритмии на гемодинамику;
 - 2) продолжительность нарушения ритма;
 - 3) исходные показатели насосной функции сердца, гипертрофия миокарда;
 - 4) характер основного и сопутствующих заболеваний;
 - 5) состояние функции синусового узла, АВ- и внутрижелудочковой проводимости;
 - 6) наличие дополнительных путей предсердно-желудочкового проведения [22]. Нецелесообразно купировать:
- кратковременные, хорошо переносимые приступы ФП;
 - пароксизмы ФП, которые в течение короткого времени спонтанно чередуются с синусовым ритмом;
 - приступы ФП с высоким риском их рецидива (при отсутствии неотложных показаний): нелеченый гипертиреоз, значительное увеличение камер сердца, рефрактерность к профилактической антиаритмической терапии. У этих беременных оптимальной тактикой лечения также может быть «частота–контроль» (урежение ЧСС и профилактики тромбоэмболий).

Пароксизмальная или персистентная ФП, осложненная острой сердечной недостаточностью или симптомной гипотензией, должна купироваться ЭИТ. Синхронизированную ЭИТ при монофазном импульсе начинают с разряда мощностью 200 Дж. Если 1-й разряд неэффективен, последовательно наносят разряды большей мощности – 300, 360 Дж. У больных с имплантированными ЭКС и кардиовертерами-дефибрилляторами (КВД) электроды должны быть удалены от места имплантированного устройства, а после процедуры необходимо проверить его функционирование. Если нет показаний для экстренной ЭКВ (стабильная гемодинамика), возможно проведение ЭКВ или плановые ЭИТ. Плановые ЭКВ или ФКВ приступа ФП продолжительностью более 48 ч (или неизвестной длительности) требуют назначения антикоагулянтов.

Эффективность медикаментозного купирования ФП составляет 40–80%. В этой клинической ситуации (плохая переносимость ФП, но без выраженного ухудшения состояния беременной) иногда можно ограничиться только урежением ЧСС. Кроме того, блокада проведения в АВ-узле необходима, когда ФКВ ФП/ТП (особенно ТП), протекающих с высокой частотой, проводится АП IA и IC классов, потому что они могут существенно увеличить частоту сокращений желудочков. Основными антиаритмическими, рекомендуемыми ESC [1] для купирования ФП у беременных, не имеющих органического поражения сердца, являются ибутилид и флекаинид, а также пропафе-

нон (менее изучен). Так как ибутилид и флекаинид не зарегистрированы в России, а пропафенон разрешен только для перорального применения, можно использовать с этой целью внутривенное введение новокаинамида, несмотря на то, что он относится к антиаритмическим с довольно низкой эффективностью купирования ФП. Необходимо напомнить, что новокаинамид должен вводиться медленно (как правило, внутривенно капельно, со скоростью 30–50 мг/мин). Более быстрое его введение, как уже указывалось, приводит к артериальной гипотензии и увеличивает риск развития проаритмических эффектов. Применение новокаинамида противопоказано при систолической дисфункции миокарда ЛЖ. ФКВ ФП внутривенным введением соталолом неэффективна (сравнима с действием плацебо: 11–14%). Препараты калия не должны использоваться для конверсии нарушений ритма сердца (в том числе ФП/ТП) при отсутствии плазменной гипокалиемии, так как нет никаких объективных доказательств их эффективности. Амiodарон не рекомендуется для купирующей и профилактической терапии ФП/ТП, за исключением случаев тяжелого течения аритмии и неэффективности или невозможности использования других антиаритмиков или ЭИТ из-за выраженной фетотоксичности.

Контроль частоты желудочковых сокращений при ФП осуществляется с помощью препаратов, блокирующих проведение в АВ-узле (БАБ, дигоксин, недигидропиридиновые АК). Для урежения ЧСС у беременных основными из них являются БАБ (за исключением I триместра беременности), а верапамил и дигоксин эксперты ESC относят к препаратам 2-го ряда [1, 21].

Выбор антиаритмического для профилактики пароксизмов ФП у беременных основывается на оценке его эффективности и безопасности для матери и плода. Поэтому прежде всего отметим, что из алгоритма по профилактике рецидивов ФП, предложенного Европейским обществом кардиологов в 2010 г. [21], исключены антиаритмические IA класса (дизопирамид, новокаинамид, хинидин), как препараты с довольно выраженным риском развития проаритмий (в том числе и жизнеопасных) и не имеющие преимуществ в эффективности перед препаратами IC класса.

Противорецидивную терапию ФП у беременных без патологии сердца или с минимальными структурными изменениями его следует проводить соталолом, флекаинидом и пропафеноном. Но не должны использоваться дронадарон и отечественные антиаритмические IC класса аллапинин и этагизин. Для фармакотерапии ФП у беременных с систолической ХСН предпочтение, вероятно, следует отдать стратегии контроля частоты желудочковых сокращений («частота–контроль»), так как назначение препаратов I класса и соталолом может ухудшить прогноз у матери, а амiodарон (единственный антиаритмик, разрешенный в Европе для лечения ФП при ХСН) противопоказан для плода.

Для беременных с ИБС и ФП соталол, очевидно, является препаратом 1-го ряда из-за того, что он сочетает в себе свойства БАБ (безусловно, полезные при коронарной болезни сердца) и эффективного антиаритмического III класса, относительно безопасного для плода (см. табл. 1). Алгоритм медикаментозной профилактики ФП у беременных с артериальной гипертензией представляется следующим:

- 1) гипертрофии миокарда ЛЖ нет – соталол, флекаинид, пропафенон;

2) гипертрофия миокарда ЛЖ – только урежение ЧСС с помощью БАБ, верапамила, дилтиазема, дигоксина, так как рекомендованный в этих случаях у небеременных амиодарон противопоказан для плода [1, 21].

Профилактика ТЭО у беременных с ФП/ТП проводится с учетом риска их развития по общим принципам (шкала CHA2DS2VASc), изложенным в рекомендациях ESC [1, 21]. Пациентки без органического заболевания сердца и не имеющие других факторов риска развития ТЭО, относятся к группе низкого риска и, по мнению экспертов ESC [1], не требуют назначения гепарина или оральных антикоагулянтов (ОАК) – антагонистов витамина К (АВК). При повышенном риске ТЭО рекомендуется подкожное введение низкомолекулярного гепарина в I триместре и в течение последнего месяца беременности. Альтернативой ему может быть нефракционированный гепарин, вводимый в дозе, достаточной для удлинения активированного частичного тромбопластинного времени в 1,5 раза по сравнению с контрольным значением (класс I, уровень доказательности B). Применение ОАК–АВК начинается со II триместра беременности и заканчивается за 1 мес до родов (класс I, уровень доказательности B).

Обзор опубликованных сообщений о варфариновой эмбриопатии указывает на то, что производные кумарина влияют прежде всего на синтез зависимых от витамина К белков в хрящевой и костной ткани, и поэтому ее проявления часто связаны с развитием разных аномалий скелета у плода. Кроме того, отмечены задержка внутриутробного развития плода, пороки сердца, нарушения развития почек и легких [23]. Новые оральные антикоагулянты, такие как апиксабан, дабигатран и ривароксабан, противопоказаны при беременности, потому что в высоких дозах они оказались фетотоксичными [1].

Трансвенозная катетерная деструкция при тяжелых, рефрактерных к фармакотерапии пароксизмах ФП/ТП может проводиться во время беременности (целесообразно отложить ее выполнение до II триместра беременности) при максимальной защите плода (ЭхоКГ, использование других, нерентгеновских, систем контроля за инвазивным вмешательством).

Желудочковые тахикардии

Жизнеопасные ЖА редко встречаются у беременных. Однако, если ЖТ развивается при наличии выраженного органического поражения сердца с систолической дисфункцией ЛЖ (ХСН или ФВ<40%) или связана с некоторыми видами генетически обусловленных каналопатий (синдром Бругада, врожденный синдром удлиненного или укороченного интервала QT, катехоламинергическая ПЖТ – КПЖТ), то увеличиваются тяжесть течения аритмии и риск развития ВСС. Причиной ЖТ у беременных могут быть врожденные и приобретенные пороки сердца, кардиомиопатии, включая аритмогенную кардиомиопатию ПЖ (АКПЖ) и перипартальную кардиомиопатию (ЖТ впервые возникает в последние 6 нед беременности или в ранний послеродовой период).

Чаще всего у беременных регистрируется ИЖТ, источником которой является выносящий тракт ПЖ (ЖТ «БЛВ-тип» с отклонением электрической оси сердца вправо). Прогноз при данном виде ИЖТ благоприятный [1]. Тахикардии хорошо купируются аденозином (аденозин-чувствительная ИЖТ). Для ее профилактики вначале используют БАБ или верапамил, а при их неэффективности применяют антиаритмики IC (пропафенон, флекаинид) и III (сotalол) классов или РЧА (табл. 4).

Наиболее частым источником другой ИЖТ (фасцикулярная) является нижнезадний отдел левой части межжелудочковой перегородки (ЖТ «БПВ-тип» с отклонением электрической оси сердца влево). При ней отмечена высокая купирующая и несколько меньшая профилактическая эффективность верапамила и дилтиазема. Есть данные об эффективности БАБ в предупреждении рецидивов фасцикулярной ИЖТ. Больным с фасцикулярной ИЖТ, особенно если они рефрактерны к медикаментозному лечению, показана РЧА [24].

Было отмечено, что количество рецидивов ПЖТ в послеродовом периоде у женщин с врожденным синдромом удлинения интервала QT увеличивается по сравнению со временем до и при беременности [25]. Поэтому прием БАБ им рекомендуется как во время беременности, так и после родов (см. табл. 4). Для неотложной терапии ПЖТ при врожденном синдроме

ПРОПАНОРМ®

АНТИАРИТМИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ

Пропаферона гидрохлорид, табл., 150 мг, 300 мг № 50

ВОССТАНОВИТ, СОХРАНИТ ПРАВИЛЬНЫЙ СЕРДЕЧНЫЙ РИТМ

- Препарат первого ряда для купирования и профилактики пароксизмов фибрилляции предсердий
- Высокоэффективен также при следующих состояниях:
 - Рецидивирующая наджелудочковая тахикардия, в том числе при синдроме WPW
 - Предсердно-желудочковая «re-entry» тахикардия
 - Желудочковая экстрасистолия
- Высокая эффективность доказана ведущими медицинскими центрами России:



ПРОМЕТЕЙ –

многоцентровое Национальное
Российское исследование – 2005–2007

ПРОСТОР –

многоцентровое Национальное
Российское исследование – 2009–2012

Подробная информация
о препарате на сайте www.propanorm.ru

PRO.MED.CS
Praha a.s.

Представительство в Москве:
тел./факс (495) 665 61 03



ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ



Таблица 4. Лечение ЖТ во время беременности (ESC, 2011) [1]

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
При наличии клинических показаний ИКВД рекомендуется до беременности, но также может быть выполнена во время беременности.	I	C
У больных с врожденным синдромом удлиненного интервала QT прием БАБ рекомендуется в течение всей беременности и должен продолжаться после родов.	I	C
Для профилактики пароксизмов устойчивой ИЖТ рекомендуется пероральный прием метопролола*, пропранолола* или верапамила.	I	C
Немедленная ЭКВ рекомендуется при устойчивой гемодинамически нестабильной и даже гемодинамически стабильной ЖТ.	I	C
Устойчивую гемодинамически стабильную ЖТ можно купировать внутривенным введением соталола** или новокаинамида.	IIa	C
Имплантацию постоянного ЭКС и КВД и при беременности, продолжительность которой должна быть более 8 нед, рекомендуется проводить под контролем ЭхоКГ.	IIa	C
Внутривенное введение амиодарона** может быть использовано для купирования мономорфной устойчивой, гемодинамически нестабильной ЖТ, когда ЭИТ или другие антиаритмики неэффективны.	IIa	C
В случае неэффективности других антиаритмиков для профилактики устойчивой ИЖТ рекомендуются пропафенон, флекаинид, соталол**.	IIa	C
Катетерная абляция может быть обсуждена как способ лечения плохо переносимой и рефрактерной к фармакотерапии ЖТ.	IIb	C

*БАБ, если возможно, не назначать в I триместре; **антиаритмики III класса не должны использоваться при удлинении интервала QT.

удлиненного интервала QT используют ЭИТ (мощность разряда монофазного импульса – 360 Дж), внутривенное введение сернокислой магнезии или внутривенное введение лидокаина. Противопоказано применение антиаритмиков, удлиняющих интервал QT.

КПЖТ относится к редким видам наследственных ЖТ. Она характеризуется появлением адренергически индуцируемой (физическая нагрузка или эмоциональный стресс), часто двунаправленной, ЖТ. Изредка при ней регистрируются «обычная» (не двунаправленная) ПЖТ и пробежки НЖТ. БАБ являются единственным классом антиаритмиков, доказавшим свою эффективность при КПЖТ.

Как при КПЖТ, так и у больных с врожденным синдромом удлиненного интервала QT имплантация КВД (ИКВД) совместно с продолжающимся приемом БАБ показана при обмороках и/или документированных рецидивах устойчивой ЖТ, развивающихся, несмотря на лечение адекватными дозами БАБ [26].

Морфологическим субстратом АКПЖ является ограниченное или распространенное замещение миокарда ПЖ фиброзной и жировой тканью. В ряде случаев при АКПЖ подобные изменения обнаруживаются в ЛЖ. В 30–50% случаев заболевание носит семейный характер и передается по аутосомно-доминантному типу. При АКПЖ регистрируются ЖЭ, неустойчивая или устойчивая ЖТ «БЛН-тип», которые могут быть причиной ВСС. Около 25% больных наряду с ЖТ имеют сопутствующие НЖА (ФП, ТП, ОПРТ). По данным ряда ретроспективных и проспективных исследований, наиболее эффективным в профилактике устойчивой ЖТ среди изученных антиаритмиков является соталол. Однако, по мнению большинства экспертов, имплантированные КВД эффективнее фармакотерапии для вторичной профилактики ВСС. Иногда ИКВД может быть проведена с целью первичной профилактики ВСС [26].

При синдроме Бругада отмечается подъем сегмента ST в правых грудных отведениях ЭКГ (V_1-V_3) на фоне псевдоблокады правой ветви предсердно-желудочкового пучка, склонность к развитию жизнеопасных желудочковых тахикардий (ПЖТ/ФЖ) при отсутствии органического поражения сердца. Имеется также тенденция к учащению появления ФП. Единственным методом профилактики ВСС при син-

дроме Бругада является ИКВД, а не АП. Она рекомендуется всем больным, имеющим документированные спонтанные приступы ЖТ или синкопальные состояния, а также выжившим после остановки кровообращения [26].

Если мономорфная ЖТ у беременных сопровождается тяжелыми нарушениями гемодинамики или не купируется АП, проводится синхронизированная ЭИТ (энергия 1-го разряда монофазного импульса – 50–100 Дж). Быстрое восстановление синусового ритма ЭИТ или антиаритмиками оправдано, даже если ЖТ относительно хорошо переносится беременной [1]. При медикаментозном купировании устойчивой мономорфной ЖТ необходимо учитывать как эффективность антиаритмика, так и его безопасность для матери и плода, а также состояние сократительной функции миокарда беременной. В лечении беременных с ЖТ и нормальной сократимостью миокарда, что бывает довольно редко, за исключением перечисленных ранее специфических видов ЖТ, предлагается использовать внутривенное введение новокаинамида или соталола [1], а при систолической дисфункции ЛЖ (ФВ $\leq$ 40% или ХСН) рекомендуется ЭИТ или внутривенное введение лидокаина. Внутривенное введение амиодарона по жизненным показаниям возможно, но проводится только в тех случаях, когда другие методы лечения симптомной мономорфной ЖТ не могут быть применены или неэффективны (см. табл. 4).

Оптимальным методом профилактики жизнеопасных ЖА (устойчивая ЖТ/ФЖ) является ИКВД, которая может быть проведена как до беременности, так и при необходимости на любом ее сроке (класс I, уровень доказательности C – см. табл. 4). ИКВД не является противопоказанием для беременности. В то же время результаты исследований у больных, имеющих систолическую ХСН со злокачественными ЖА, показали, что амиодарон и соталол (прежде всего амиодарон), а также комбинация амиодарона с БАБ (с учетом отрицательного влияния его на развитие плода) эффективнее других АП для вторичной профилактики ВСС. Антиаритмики I класса не должны использоваться у больных с ЖТ и систолической дисфункцией ЛЖ из-за высокого риска проаритмических эффектов и ухудшения прогноза (исключение: купирование ЖТ лидокаином).

Литература

1. ESC guidelines 2011 on management of cardiovascular diseases during pregnancy. doi: 10.1093/eurheartj/ehv218.
2. Warnes CA, Braunwald E, Mann D et al. Pregnancy and heart disease. Heart disease. Saunders Company, 2008; p. 1967–81.
3. Joglar JA, Page RL, Ganz LI et al. Arrhythmias during pregnancy. Management of cardiac arrhythmias. Hum Press 2002; p. 491–507.
4. Page RL. Treatment of arrhythmias during pregnancy. Am Heart J 1995; 130: 871–6.
5. Brodsky M, Doria R, Allen B et al. New-onset ventricular tachycardia during pregnancy. Am Heart J 1992; 123: 933–41.
6. Lip G, Beevers M, Churchill D et al. Effect of atenolol on birth weight. Am J Cardiol 1997; 79: 1436–8.
7. Schimmel M, Eldelman A, Wilschanski M et al. Toxic effect of atenolol consumed during breast feeding. J Pediatr 1989; 114: 476–8.
8. Widerborn J, Bbandari AK, Bugbi S. Fetal and neonatal adverse effects profile of amiodarone treatment during pregnancy. Am Heart J 1991; 122: 1162–6.
9. Chow T, Galvin J, McGovern B. Antiarrhythmic drug therapy in pregnancy and lactation. Am J Cardiol 1998; 82: 581–601.
10. Tan HL, Lie KI. Treatment of tachyarrhythmias during pregnancy and lactation. Eur Heart J 2001; 22: 458–64.
11. Byerly WG, Hartmann A, Foster DE et al. Verapamil in the treatment of maternal paroxysmal supraventricular tachycardia. Ann Emerg Med 1991; 20: 552–4.
12. Elkayam U, Goodwin TM. Adenosine therapy for supraventricular tachycardia during pregnancy. Am J Cardiol 1995; 75: 521–3.
13. Page R. Arrhythmias during pregnancy. Cardiac Electrophysiol Rev 1997; 1278–82.
14. King C, Mattioli L, Goertz K, Snodgrass W. Successful treatment of fetal supraventricular tachycardia with maternal digoxin therapy. Chest 1984; 85: 573–5.
15. Bigger JT. Identification of patients at high risk for sudden cardiac death. Am J Cardiol 1984; 54: 3D–8D.
16. Cardiac arrhythmias suppression trial (CAST) investigators. N Engl J Med 1989; 321: 406–12.
17. Gottlieb SS, MacCarter RG, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 339: 489–97.
18. Lefroy D, Adamson D, Oakley C et al. Heart rhythm disorders. Heart disease in pregnancy. BMJ books 2007; p. 217–42.
19. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias—executive summary. Eur Heart J 2003; 24: 1857–97.
20. Szekeely P, Snaith L. Atrial fibrillation and pregnancy. Br Med J 1961; 1: 1407–10.
21. Guidelines for management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2010; 31: 2369–429.
22. Бунин ЮА. Неотложная терапия пароксизмальных тахикардий. М.: Прогресс – Традиция, 2005.
23. Шеффер К, Штильманн Х, Феттер К. Лекарственная терапия в период беременности и лактации. М.: Логосфера, 2010.
24. Бунин ЮА. Диагностика и лечение тахикардий сердца. М.: Медпрактика, 2011.
25. Rashba EJ, Zareba W, Moss AJ et al. Influence of pregnancy on the risk for cardiac events in patients with hereditary long QT syndrome. Circulation 1998; 97: 451–6.
26. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and prevention of sudden cardiac death. Europace 2006; 8: 746–837.

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.

Клинический случай: Аппендицит и сердце

Clinical case: Appendicitis and the heart

Больная А. 54 лет поступила в стационар с жалобами на боли в нижних отделах живота над лоном, более справа, слабость, сухость во рту, тошноту, головную боль.

Анамнез: считает себя больной около 29 ч, когда появились боли в верхних отделах живота, а затем перечисленные жалобы, выраженные слабость и головокружение. В дальнейшем усиление болей в животе, озноб, температура тела 37,5°C, стул за сутки перед этим 5-кратно, кал полуоформлен, обычной окраски. В день поступления стула не было. Дизурии нет. Тошнота, озноб, головная боль, однократная рвота.

В анамнезе: хронический гастрит, 1980 г. – операция по поводу кистозного изменения яичников (нижний поперечный доступ), 1982 г. – кесарево сечение (нижнесрединная лапаротомия), спаечный процесс в нижних отделах живота, миома матки 9 нед. Хронический бронхит с частыми обострениями. Гипертоническая болезнь. Около 6 мес перед поступлением неоднократные эпизоды внезапного повышения артериального давления и эпизодов выраженной тахикардии, резко ограничивающей физическую активность в результате одышки. По этому поводу больная обследовалась у эндокри-

Рис. 1. ЭКГ больной А. при поступлении.

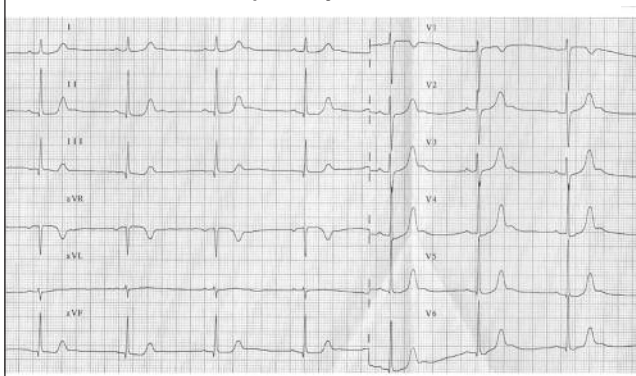
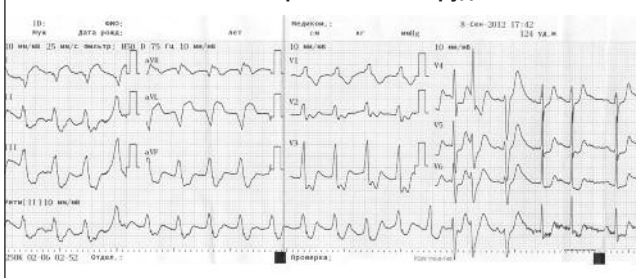


Рис. 2. ЭКГ больной А. во время болей за грудиной.



нолога – патологии щитовидной железы не обнаружено.

При осмотре: кожные покровы обычной окраски. Периферические отеки отсутствуют. Частота дыхательных движений – 17 в минуту, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 90 уд/мин. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Артериальное давление (АД) – 150/90 мм рт. ст. Язык обложен белым налетом. Живот при пальпации мягкий, в нижних отделах слабо выраженный мышечный дефанс, значительно болезненный в нижних отделах живота. Печень по краю реберной дуги. Симптомы раздражения брюшины положительные. ЭКГ при поступлении – рис. 1.

Больной был поставлен предварительный диагноз – распространенный перитонит неясного генеза, деструктивный аппендицит (?), перфорация опухоли кишечника (?). Но от экстренного оперативного лечения пациентка категорически отказалась.

В связи с этим больной начата инфузионная дезинтоксикационная терапия (во время которой пациентку уговаривали согласиться на операцию). Через 2 ч после поступления у женщины повысилось АД до 180/90 мм рт. ст., ЧСС – 88 в мин. На этом фоне беспокоили головные боли, а также появились боли в области сердца пульсирующего характера, которые сохранялись, несмотря на проводимую гипотензивную терапию. Пациентка переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии. Учитывая сохраняющиеся боли в области сердца (рис. 2, 3), не исключается коронарная патология с псевдоабдоминальной симптоматикой. Боли купируются только после введения нарбуфина 1% – 2,0 мл внутривенно, к этому времени пульс 69 уд/мин, АД – 128/79 мм рт. ст., тропонин I слабopоложительный – 0,29 (см. таблицу; рис. 4).

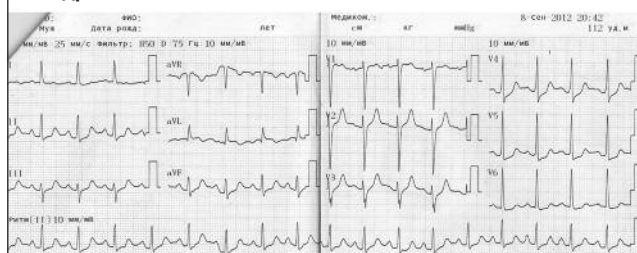
Пациентка согласилась на операцию только на следующий день.

09.09. Диагноз после операции: острый флегмонозный аппендицит. Периаппендикулярный абсцесс правой подвздошной ямки. Спаечный процесс в брюшной области. Местный серозный перитонит. Интоксикация.

Рис. 3. ЭКГ больной А. на фоне продолжающихся болей в грудной клетке.



Рис. 4. ЭКГ больной А. после купирования болевого синдрома.



На следующий день у больной выраженная одышка в покое, больная интубирована, сатурация кислорода на фоне его подачи – 57%.

10.09. Рентгенография грудной клетки. В связи с тяжелым состоянием больной исследование в реанимации в сидячем положении. Легочный фон имеет пониженную прозрачность. На протяжении обоих легочных полей, больше – в медиальных отделах, определяются множественные, местами сливающиеся очаговые тени средней интенсивности, формирующие фигуру бабочки. Корни легких не структурны, отчетливо не дифференцируются. Тень сердца увеличена за счет всех отделов. Аорта без особенностей.

Заключение: рентгенологическая картина отека легких или дистресс-синдрома.

Эхокардиография от 10.09: аорта (норма – N до 4 см) – 2,8 см, уплотнена. Расхождение створок (N > до 14 мм) – 17 мм, митральный клапан: уплотнение фиброзного кольца. Регургитация 1-й степени. Левый желудочек (ЛЖ): конечный диастолический размер (N до 5,7 см) – 4,8 см, конечный систолический размер (N до 4,0 см) – 3,0 см. Фракция выброса (N от 57%) – 43%. Сократительная функция миокарда снижена, диффузный гипокинез. Диастолическая функция миокарда: тахикардия, ЧСС – 123 в минуту. Межжелудочковая перегородка (до 1,2 см) – 1,0 см, толщина задней стенки (до 1,2 см) – 1,0 см, масса миокарда ЛЖ (N до 185 г) – 138 г. Структура миокарда не изменена. Правый желудочек (N до 3,6 см) – 2,2 см, стенка (N до 0,5 см) – 0,3 см. Легочная артерия (N до 2,8 см) – N. Регургитация 0–1-й степени. Давление в легочной артерии (N до 30–36 мм рт. ст.) – N. Правое предсердие (N 3,8 4,6 см) – 2,5 см. Регургитация 0–1-й степени. Нижняя полая вена (N 2,5–2,7 см) – N.

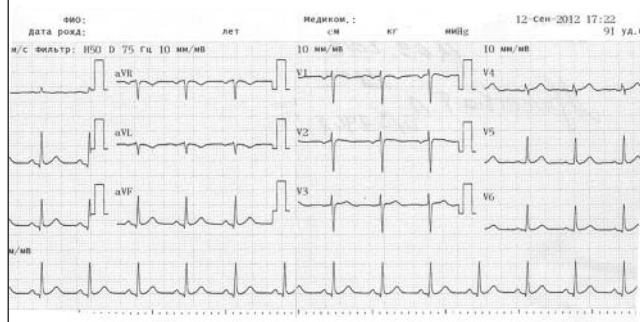
Заключение: уплотнение стенок аорты. Снижение сократительной функции ЛЖ. Тахикардия.

К 13.09 ЭКГ (рис. 5). На эхокардиографии: аорта (N до 4 см) – 2,9 см, уплотнена. Расхождение створок (N > до 14 мм) – 17 мм, левое предсердие (N до 4,0 см) – 3,0 см. Объем левого предсердия (N до 65 мл) – 47 мл. Митральный клапан: уплотнение фиброзного кольца. Регургитация 1-й степени. ЛЖ: конечный диастолический размер (N до 5,7 см) – 4,6 см, конечный систолический размер (N до 4,0 см) – 3,6 см.

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей больной А.

Показатель	08.09	09.09	10.09	12.09	13.09
Лейкоциты	28,3	25,9	33,9	15	16,1
Эритроциты		4,03	3,7	3,23	3,44
Гемоглобин		125	115	99	105
Тромбоциты		307	307	271	258
Аспартатаминотрансфераза	24,9		16,7		
Аланинаминотрансфераза	37,5	67,4	48,7		
Креатинфосфокиназа	50	255	560		
Креатинфосфокиназа-MB	10	33	26		
Тропонин I	0,29	1,9	0,89		
Амилаза	157		261	382	565
Мочевина	5,4			24	
Креатинин	81		103	120	116
Калий	4,73	3,95	2,87	3,47	
Глюкоза	8,94		8,95		
Альбумин	47,9			35,5	40,21
Активированное частичное тромбопластиновое время	30,9				36,2
Фибриноген	8,61	7,8		5,29	4,83
D-димер	691				

Рис. 5. ЭКГ больной А. на 4-й день госпитализации. В дальнейшем ЭКГ без динамики.



Фракция выброса (N от 57%) – 46%. Сократительная функция миокарда снижена, диффузный гипокинез. Диастолическая функция миокарда нарушена по 1-му типу. Межжелудочковая перегородка (до 1,2 см) – 1,0 см. толщина задней стенки (до 1,2 см) – 1,0 см. Масса миокарда ЛЖ (N до 185 г) – 138 г. Структура миокарда не изменена. Правый желудочек (N до 3,6 см) – 2,2 см, стенка (N до 0,5 см – 0,3. Легочная артерия (N до 2,8 см) – N. Регургитация 0–1-й степени. Давление в легочной артерии (N до 30–36 мм рт. ст.) – N. Правое предсердие (N 3,8 4,6 см) – 2,5 см. Трикуспидальный клапан – без особенностей. Регургитация 0–1-й степени. Нижняя полая вена (N 2,5–2,7 см) – N.

Заключение: уплотнение стенок аорты. Снижение сократительной функции ЛЖ. Нарушение диастолической функции по 1-му типу.

В связи с тем что по дренажу отделяемого нет, выслушивалась перистальтика и был самостоятельный стул, дренаж удален. Живот мягкий, безболезненный, стул самостоятельный регулярный. Однако с 10.09 по

19.09 неоднократно возникало резкое снижение сатурации кислорода на фоне повышения артериального давления или повышения частоты сердцебиения, что сопровождалось появлением влажных мелкопузырчатых хрипов в легких, хотя на рентгенограмме от 18.09 пневмония не выявлена (описан отек легких). Отмечалась связь отека легких с возбуждением больной, несмотря на подаваемый через интубационную трубку обогащенный кислородом воздух. Иногда отек легких возникал после перестилания постели больной. В связи с нестабильностью состояния больной и длительным нахождением интубационной трубки в гортани 19.09 выполнена трахеостомия, проводилась седация. Имеется картина трахеобронхита. Обращает на себя внимание симптоматика выраженного воспалительного процесса: лейкоцитоз – 17 109/л, анемия хронического воспаления (Hb – 83–93 г/л), С-реактивный белок – 59,5 мг/л (от 18.09), притом что 14.09 он был 9,2 мг/л. Проводится антибиотикотерапия: Инванз – 1,0 г внутривенно, Амикацин – 1,5 мг внутривенно. Больная с 09.09 получает Арикстру. Проводится с 09.09 комплексная медикаментозная терапия по поводу реактивного панкреатита.

Ваше мнение:

- Обоснуйте свою версию диагноза.
- Перечислите заболевания и состояния, с которыми следует проводить дифференциальный диагноз.
- Обоснуйте тактику обследования больной.
- Обоснуйте наиболее адекватный вариант лечения больной.

*Клинический случай подготовлен профессором
Е.Я.Парнесом.*

Письмо в редакцию

Letter to the Editor

В последние годы в условиях внедрения в клиническую практику все большего количества новых антитромбоцитарных средств крайне важное значение приобретают корректность и сбалансированность представления данных клинических исследований эффективности и безопасности препаратов. В этой связи необходимо отметить, что в статье «Современные представления о дезагрегантной терапии для больных с кардиоваскулярными заболеваниями» (А.А.Ломоносова, Е.А.Золозова, Е.В.Саютина, В.В.Чигинева), опубликованной в журнале «Кардиосоматика», том 3, №4 за 2012 г., отдельные высказывания содержат ряд фактологических неточностей, которые могут ввести читателя в заблуждение и приводить к ошибочным выводам, в частности:

1. Авторы утверждают, что период полувыведения тикагрелора колеблется от 6 до 13 ч, в то время как, согласно доказательной базе, которая легла в основу инструкции по медицинскому применению препарата, данный показатель составляет 7 и 8,5 часа для тикагрелора и его активного метаболита соответственно [1].
2. Выражение «как минимум 2-кратный прием препарата в сутки» представляется неудачным, так как предполагает вероятность приема тикагрелора более двух раз, что не соответствует рекомендованному в инструкции по медицинскому применению режиму дозирования [1]. Утверждение о необходимости ежедневного приема 90 мг тикагрелора также противоречит текущей инструкции и на настоящий момент не имеет под собой доказательной базы. Согласно инструкции по медицинскому применению препарата предусмотрен только 2-кратный прием тикагрелора (по 90 мг 2 раза в сутки), т.е. суточная доза составляет 180 мг [1].
3. Особого внимания заслуживает вопрос безопасности применения двойной антиагрегантной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом. Корректная трактовка результатов клинических исследований позволяет достоверно оценить профиль безопасности того или иного лекарственного средства. А вырванные из контекста всех результатов данные по безопасности могут ввести читателя в заблуждение. Так, авторы статьи, отметив, что частота развития геморрагических инсультов на терапии тикагрелором была выше, проигнорировали тот факт, что общая частота инсультов в обеих группах не имела статистически значимых различий (0,2% vs 0,1%; $p=0,1$) [2]. Кроме того, первичной конечной точкой безопасности в данном исследовании являлось развитие любого эпизода «большого» кровотечения по определению PLATO, и по данному показателю статистически значимых различий между группами клопидогрела и тикагрелора не наблюдалось (11,2% vs 11,2%; $p=0,43$) [2]. Не были отмечены также и статистически значимые различия между препаратами по такому важному показателю безопасности, как число жизнеугро-

жающих/фатальных кровотечений (5,8% vs 5,8%; $p=0,70$).

4. Высказанное в статье утверждение, что имело место статистически значимое различие в достижении первичной конечной точки для тикагрелора и клопидогрела (в пользу клопидогрела) в таких странах, как США, Канада, Грузия и Россия, не соответствует действительности. Несмотря на тот факт, что в субанализе по регионам исследования PLATO отмечалась гетерогенность эффекта по первичной конечной точке [2, 3], статистически значимых различий в эффективности между группами тикагрелора и клопидогрела в этих странах выявлено не было: в США – 11,9% vs 9,5%, относительный риск (ОР) 1,27, доверительный интервал (ДИ) 0,92–1,74; $p=0,1459$ [3], Канаде – ОР 1,17, ДИ 0,59–2,31, России – ОР 1,06, ДИ 0,67–1,68 и Грузии – ОР 1,16, ДИ 0,56–2,37 [4]. Кроме того, выборки по отдельным странам в рамках исследования были недостаточными для того, чтобы делать какие-либо выводы об особенностях эффективности препарата тикагрелор в конкретных странах.
5. Заявление авторов, что, по данным последней редакции Рекомендаций Европейского общества кардиологов, препаратами выбора остаются ацетилсалициловая кислота и клопидогрел, затем прасутрел и только после этого тикагрелор (ESC Guidelines AMI STEMI, 2012), также не соответствует действительности. В указанных Рекомендациях у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и запланированным первичным чрескожным коронарным вмешательством тикагрелор наряду с прасутрелом относится к препаратам 1-й линии (класс рекомендаций IB), в то время как клопидогрел может быть назначен в случае, когда тикагрелор или прасутрел недоступны или противопоказаны (класс рекомендаций IC) [5].

Мы надеемся, что данные комментарии помогут читателям правильно оценить результаты исследования PLATO и текущее место препарата тикагрелор в Рекомендациях Европейского общества кардиологов.

Ипатов Андрей Викторович, медицинский советник компании АстраЗенека, Россия

Литература

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Брилинта.
2. Wallentin L et al. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–57.
3. Mahaffey K et al. *Circulation* 2011; 124: 544–54.
4. FDA Report, Department of Health and Human Services Public Health Service Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research Division of Cardiovascular and Renal Products 2010.
5. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2569–619.

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: aropovdm@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.



150 Years
Science For A Better Life

ГЛЮКОМЕТР КОНТУР ТС

с технологией «Без кодирования» – проще простого!

Высокая точность измерений • Не требует кодирования • Фермент нового поколения

Сахарный диабет относится к числу наиболее распространенных болезней цивилизации. ВОЗ назвала сахарный диабет эпидемией XXI 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 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, представляя 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» отличается тем, что пациенту больше не нужно вводить чип или цифры при открывании каждого нового флакона тест-полосок. По данным европейского исследования¹, некоторое 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.

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 каплей крови к кончику полоски. Даже на кнопки не надо нажимать! **«Контур ТС»** прост в применении и точен, т.к. исключаются ошибки, связанные с неправильным кодированием². 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.

1. Baum JM et al. Improving the quality of selfmonitoring blood glucose measurement: a study in reducing calibration errors. Diabetes Technol Ther. 2006; 8: 347–57.

2. Joy Frank, RN; Linda Rivera, RN, BSN Consumer Product Testing, Inc., Fairfield, New Jersey Jane F. Wallace, CCRA; Joan Lee Parkes, PhD, CCRA; Clinical & Outcomes Research, Bayer Healthcare LLC, Diabetes Care. Performance and Ease of use of the CONTOUR™ TS Blood Glucose Monitoring System: Capillary, Venous and Alternative Site Testing (AST) Blood, 2007.

www.bayerhealthcare.ru

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



Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.