

CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

Научно - практический рецензируемый журнал РосОКР

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ

Оценка влияния антигипертензивной терапии на показатели суточного мониторирования артериального давления у больных изолированной систолической артериальной

Антагонист кальция лерканидипин при артериальной гипертензии

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ В КАРДИОЛОГИИ

Возможности метода статусметрии в оценке 10-летнего риска развития клинических проявлений атеросклероза

Предикторы ОНМК и летальных исходов с позиции биопсихосоциального подхода (популяционное исследование)

Выбор эффективной комбинированной антиангинальной терапии с помощью парных тестов с физической нагрузкой у больных со стабильной стенокардией напряжения

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Самоконтроль гликемии – неотъемлемый компонент полноценного управления сахарным диабетом

Сахароснижающая терапия у больных сахарным диабетом типа 2 с хронической сердечной недостаточностью

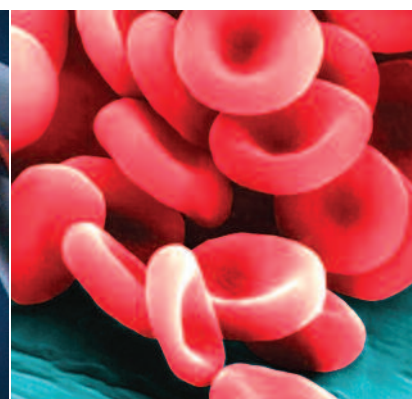
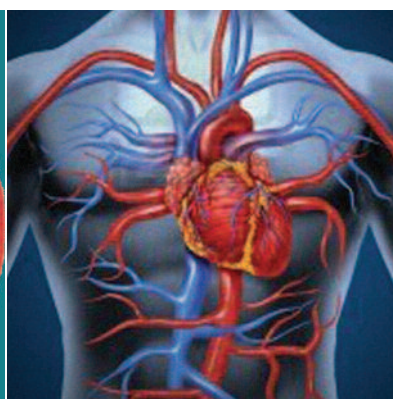
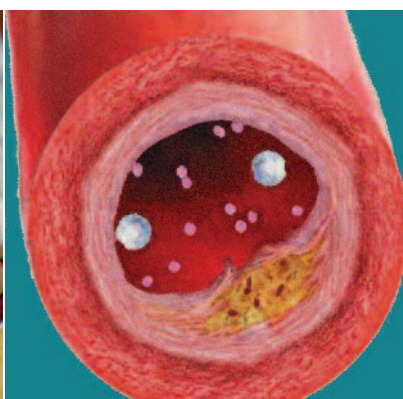
РАЗНОЕ

Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике тромбоэмболии легочной артерии

Возможности применения ивабрадина для контроля частоты сердечных сокращений перед компьютерной томографией коронарных артерий у пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани

Триметазидин модифицированного высвобождения в лечении пациентов с тяжелым течением хронической ишемической болезни сердца: от теории к реальной клинической практике

Физические тренировки и эндотелиальная дисфункция





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 капелькой крови к кончику полоски. Даже на кнопки не надо нажимать! **«Контур ТС»** прост в применении и точен, т.к. исключаются ошибки, связанные с неправильным 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



Рег. уд. № ФСЗ.2007/00670

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

CardioСоматика
(КардиоСоматика)
№ 1, том 5, 2014

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,
Е.В. Наумова

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,

Ю.В. Соболева

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

Болдуева С.А. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Бритов А.Н. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Волков В.С. (Тверь) – д-р мед. наук, проф.
Галывич А.С. (Казань) – д-р мед. наук, проф.
Гарганеева А.А. (Томск) – д-р мед. наук, проф.
Иванова Г.Е. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Закирова А.Н. (Уфа) – д-р мед. наук, проф.
Ефремушкин Г.Г. (Барнаул) – д-р мед. наук, проф.
Калинина А.М. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Кеenan 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.П. (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.
Тепенбаум А. (Израиль) – проф.
Филиппенко Г.Н. (Курск) – д-р мед. наук, проф.
Чумакова Г.А. (Барнаул) – д-р мед. наук, проф.
Шлык С.В. (Ростов-на-Дону) – д-р мед. наук, проф.
Шульман В.А. (Красноярск) – д-р мед. наук, проф.

Editor-in-Chief

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

Deputy Editor-in-Chief

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

Editorial Board

Prof. Arutyunov G.P., MD (Moscow)
Prof. Buziashvili Yu.I., MD, Academician
of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)
Prof. Degtyareva E.A., MD (Moscow)
Prof. Dovgalevsky P.Ya., MD (Saratov)
Prof. Ioseliani D.G., MD, 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. Garganeyaeva 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. Keenan J. (USA)
Prof. Kukharchuk V.V., MD, Associate Member
of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)
Prof. Lyamina N.P., MD (Saratov)
Prof. Mazayev V.P., 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

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ

Оценка влияния антигипертензивной терапии на показатели суточного мониторинга артериального давления у больных изолированной систолической артериальной гипертензией

V.A.Aydarova, Z.T.Astahova, F.U.Kanukova, M.M.Besaeva

5

Assessing the impact of antihypertensive therapy on ambulatory blood pressure monitoring in patients with isolated systolic hypertension

V.A.Aydarova, Z.T.Astahova, F.U.Kanukova, M.M.Besaeva

5

Антагонист кальция лерканидипин при артериальной гипертензии

G.A.Baryshnikova, S.A.Chorbinskaya, I.I.Stepanova

9

Calcium antagonist lercanidipine in hypertension

G.A.Baryshnikova, S.A.Chorbinskaya, I.I.Stepanova

9

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ В КАРДИОЛОГИИ

Возможности метода статусметрии в оценке 10-летнего риска развития клинических проявлений атеросклероза

A.S.Svistov, P.V.Bovtyushko, S.L.Grishayev, V.S.Nikiforov, A.E.Filippov

16

Opportunities of statusmetriya in evaluation of 10-year risk atherosclerosis clinical manifestations development

A.S.Svistov, P.V.Bovtyushko, S.L.Grishayev, V.S.Nikiforov, A.E.Filippov

16

Предикторы ОНМК и летальных исходов с позиции биопсихосоциального подхода (популяционное исследование)

S.Yu.Shtarik, M.M.Petrova, N.P.Garganeyeva

20

Predictors of acute cerebrovascular stroke and death from the perspective of a biopsychosocial approach (population survey)

S.Yu.Shtarik, M.M.Petrova, N.P.Garganeyeva

20

Выбор эффективной комбинированной антиангинальной терапии с помощью парных тестов с физической нагрузкой у больных со стабильной стенокардией напряжения

E.V.Kokurina, S.K.Kukushkin, E.V.Bochkareva, V.I.Metelitsa

24

Choosing an effective combination of the antianginal therapy for patients with stable angina pectoris using paired tests with physical exercise (guidelines)

Ye.V.Kokurina, S.K.Kukushkin, Ye.V.Bochkareva, V.I.Metelitsa

24

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Самоконтроль гликемии – неотъемлемый компонент полноценного управления сахарным диабетом

E.V.Biryukova

29

Self-monitoring of blood glucose as an essential component of exerting total control over diabetes

E.V.Biryukova

29

Сахароснижающая терапия у больных сахарным диабетом типа 2 с хронической сердечной недостаточностью

S.V.Kakorin, I.A.Averkova, A.M.Mkrumyan

33

Hypoglycemic therapy in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure

S.V.Kakorin, I.A.Averkova, A.M.Mkrumyan

33

РАЗНОЕ

Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике тромбоэмболии легочной артерии

L.L.Bershteyn

42

Current approaches to diagnosis, treatment and prevention of pulmonary embolism

L.L.Bershteyn

42

Возможности применения ивабрадина для контроля частоты сердечных сокращений перед компьютерной томографией коронарных артерий у пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани

I.V.Druk, G.I.Nechayeva, Yu.T.Ignatyev, S.I.Aksenov, N.I.Orlova

50

Opportunities of ivabradine to reduce heart rate before CT coronary angiography in young patients with connective tissue dysplasia

I.V.Druk, G.I.Nechayeva, Yu.T.Ignatyev, S.I.Aksenov, N.I.Orlova

50

Триметазидин модифицированного высвобождения в лечении пациентов с тяжелым течением хронической ишемической болезни сердца:

от теории к реальной клинической практике

A.V.Barsukov, D.V.Glukhovskoy

56

Trimetazidine modified release in treatment of patients with the serious course of chronic ischemic heart disease: from the theory to real clinical practice

A.V.Barsukov, D.V.Glukhovskoy

56

Military medical academy named after S.M.Kirov, Saint-Petersburg

56

Физические тренировки и эндотелиальная дисфункция

S.A.Pomeshkina

63

Exercise training and endothelial dysfunction

S.A.Pomeshkina

63

Оценка влияния антигипертензивной терапии на показатели суточного мониторирования артериального давления у больных изолированной систолической артериальной гипертензией

В.А.Айдарова, З.Т.Астахова, Ф.У.Канукова, М.М.Бесаева

ГБОУ ВПО Северо-Осетинская государственная медицинская академия Минздрава России, Владикавказ

Резюме. В ходе исследования изучались эффективность медикаментозной коррекции высоких цифр артериального давления (АД) современными группами гипотензивных препаратов, влияние фиксированной комбинации периндоприла и индапамида на показатели суточного мониторирования АД, а также приверженность больных проводимой антигипертензивной терапии, для чего методом открытой простой рандомизации были сформированы 3 группы: 1-ю составили 21 пациент с изолированной систолической артериальной гипертензией (ИСАГ) и 22 больных систоло-диастолической артериальной гипертензией (СДАГ) – все они получали монотерапию антагонистами кальция (амлодипин по 10 мг/сут); 2-я группа – 16 больных ИСАГ и 24 больных СДАГ – получала монотерапию периндоприлом (2 мг/сут) и 3-я группа – 17 пациентов с ИСАГ и 14 больных СДАГ – получала комбинированную терапию с использованием препарата нолипрел (Servier) с фиксированной комбинацией периндоприла 2 мг и индапамида 0,625 мг. Эффективность терапии оценивалась прежде всего по снижению абсолютных цифр АД, причем принималось во внимание снижение как систолического АД (САД), так и диастолического АД (ДАД), неконтролируемое падение которого, согласно данным литературы, у пожилых больных может иметь фатальные последствия.

Кроме того, оценка производилась на основании временных и скоростных данных суточного мониторирования АД (вариабельности САД и ДАД, скорости утреннего повышения, степени ночного снижения) до начала и через 12 нед терапии. В результате исследования установлено, что суточное мониторирование АД обеспечило объективную оценку и контроль качества медикаментозной коррекции АД. При лечении нолипрелом удалось достоверно снизить как средние цифры значений САД, так и его временные и скоростные индексы. Причем отмечалась выраженная динамика показателей САД без существенного снижения ДАД, что приобретает особое значение у больных, страдающих ИСАГ.

Ключевые слова: изолированная систолическая артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, суточное мониторирование АД.

Assessing the impact of antihypertensive therapy on ambulatory blood pressure monitoring in patients with isolated systolic hypertension

V.A.Aydarova, Z.T.Astahova, F.U.Kanukova, M.M.Besaeva

North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz

Summary. The study examined the effectiveness of drug correction of high numbers of blood pressure (BP) by means of modern groups of antihypertensive drugs, the effect of a fixed combination of perindopril and indapamide on circadian blood pressure monitoring, and a commitment to patients of antihypertensive therapy, based on the opened simple randomization three groups were formed: 1st comprised of 21 patients with isolated systolic hypertension (ISAH) and 22 patients with systolic-diastolic hypertension (SDAH) – they all received monotherapy with calcium antagonists (amlodipine 10 mg/day); Group 2 – of 16 ISAH patients and 24 SDAH patients – who received monotherapy with perindopril (2 mg/day) and the third group – of 17 patients with ISAH and 14 patients with SDAH – who received combination therapy with the drug nolicrel (Servier) with a fixed combination of perindopril (2 mg) and indapamide of 0,625 mg. Treatment efficacy was assessed primarily to reduce the absolute numbers of blood pressure, and taken into account as a reduction in systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), uncontrolled drop of which, according to the literature, in elderly patients can have fatal consequences

Key words: isolated systolic hypertension, antihypertensive therapy, blood pressure monitoring.

Сведения об авторах

Айдарова Виктория Анатольевна – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии ГБОУ ВПО СОГМА

Астахова Замира Татарбековна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии ГБОУ ВПО СОГМА

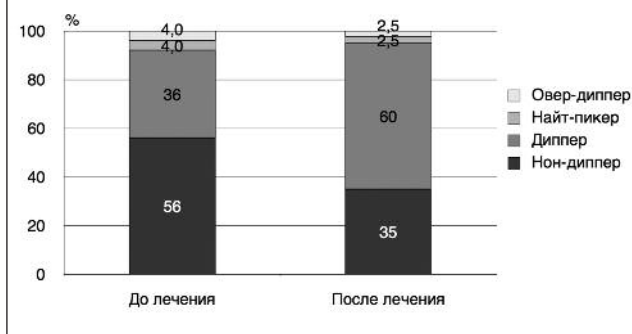
Канукова Фариза Умарбековна – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии ГБОУ ВПО СОГМА. E-mail: fariza.kanukova@yandex.ru

Бесаева Мадина Михайловна – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии ГБОУ ВПО СОГМА

Артериальная гипертензия (АГ), в том числе у пациентов пожилого возраста, остается наиболее актуальной и основополагающей проблемой кардиологии. Распространенность ее среди населения старших возрастных групп достигает 86% [1–3], до 2/3 пожилого населения страдают изолированным повышением систолического артериального

давления (САД) [4, 5]. Изолированная систолическая артериальная гипертензия (ИСАГ), согласно последним исследованиям (HYVET Study Group, 2008), тесно коррелирует с высоким риском сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений (инсульты, инфаркты), приводящих к инвалидизации и высокой смертности больных. До сих пор врачи в силу клини-

Рис. 1. Изменения суточного профиля АД у больных ИСАГ в динамике АГТ.



ческой инерции не уделяют должного внимания этой когорте пациентов, в том числе не проводят антигипертензивную терапию (АГТ) согласно современным протоколам лечения гипертонической болезни [6].

Мониторинг суточного профиля артериального давления (АД), согласно данным литературы [7, 8], позволил выявить особенности циркадного ритма АД при гипертонической болезни с оптимизацией гипотензивной терапии. Несомненно, актуальны подобные исследования и при ИСАГ, так как до сих пор недостаточно данных о наиболее оптимально действующих антигипертензивных препаратах, способных избирательно снижать САД и не вызывающих при этом падения диастолического АД (ДАД). Исследования подобного рода представляют тем больший интерес, что именно ишемические сердечно-сосудистые осложнения (инсульты, инфаркты), развивающиеся при неконтролируемом снижении ДАД, и приводят к высокой степени инвалидизации и смертности среди населения пожилого и старческого возраста.

Целью исследования явилось изучение эффективности медикаментозной коррекции высоких цифр АД современными группами гипотензивных препаратов, в том числе с фиксированной комбинацией, и приверженности больных ИСАГ проводимой АГТ.

Материал и методы

В исследование были включены 114 больных пожилого возраста, страдающих АГ на протяжении 5–13 лет. Методом открытой простой рандомизации были сформированы 3 группы: 1-ю составили 21 пациент с ИСАГ и 22 больных систоло-диастолической артериальной гипертензией (СДАГ) – все они получали монотерапию антагонистами кальция (амлодипин по 10 мг/сут); 2-я группа – 16 больных ИСАГ и 24 больных СДАГ – получала монотерапию периндоприлом (2 мг/сут), и 3-я группа – 17 пациентов с ИСАГ и 14 больных СДАГ получали комбинированную терапию с использованием препарата нолипрел (Servier) с фиксированной комбинацией периндоприла 2 мг и индапамида 0,625 мг. Больные ИСАГ и СДАГ были сопоставимы по полу и возрасту.

Обязательным условием включения было добровольное согласие пациента. Из исследования исключались больные с симптоматической АГ, обменной (сахарный диабет, подагра) и воспалительной (пиелонефрит, гломерулонефрит) нефропатией, с нестабильной стенокардией и стенокардией напряжения III–IV функционального класса (ФК), постоянной формой мерцательной аритмии, перенесшие инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в течение 6 мес до включения в ис-

следование, с пороками сердца, сердечной недостаточностью III–IV ФК по NYHA, аутоиммунными и эндокринными заболеваниями, печеночной недостаточностью, злокачественными новообразованиями, непереносимостью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в анамнезе.

Курс лечения продолжался в течение 12 нед, суточную дозу препаратов назначали после титрования под контролем системного АД и пульса. В течение всего периода исследования пациенты вели дневник оценки самочувствия, самоконтроля АД и пульса. До лечения, в ходе его и в конце 12-й недели лечения нолипрелом больным проводили суточное мониторирование АД (СМАД). Эффективность терапии оценивалась прежде всего по снижению абсолютных цифр АД, причем принималось во внимание снижение как САД, так и ДАД, неконтролируемое падение которого у пожилых больных может иметь фатальные последствия, согласно данным литературы. Кроме того, оценка производилась на основании временных и скоростных данных СМАД (вариабельности САД и ДАД – ВСАД, ВДАД, скорости утреннего повышения – СУП, степени ночного снижения – СНС) до начала и через 12 нед терапии.

Результаты исследования обрабатывались при помощи пакета статистических программ MS EXCEL 2003, реализованных на PC IBM Pentium III. Данные представлены в виде $M \pm m$. Разница показателей между группами оценивалась при помощи t-критерия Стьюдента, при необходимости использовались непараметрические методы статистики. Достоверными считали различия при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Согласно полученным данным, больные отмечали улучшение самочувствия, уменьшение головных болей и головокружения, одышки и сердцебиения при физических нагрузках, повышение физической активности уже в конце 1-го месяца (через 4 нед) лечения. Результаты СМАД, демонстрирующие динамику АД в целом по группе пожилых больных АГ через 12 нед гипотензивной терапии, представлены в табл. 1.

Согласно полученным данным, у больных ИСАГ и СДАГ на фоне гипотензивной терапии произошло улучшение показателей мониторирования АД: уже через 4 нед лечения наметилась тенденция к увеличению показателей ВСАД и ВДАД и их нормализация – через 12 нед медикаментозной коррекции АГ; через 4 нед лечения выявлено увеличение показателя СНС АД, что свидетельствовало об увеличении числа больных «дипперов» (с 33 до 51% больных), а через 12 нед произошла нормализация показателя СНС САД ($p < 0,05$ в сравнении с показателем до лечения) и увеличение показателя СНС ДАД ($p > 0,05$).

Анализ данных СМАД у больных ИСАГ показал достоверное уменьшение как среднего дневного АД – АД_{ср} ($\Delta = -14,8 \pm 6,2$ мм рт. ст.; $p < 0,05$), так и ночного АД_{ср} ($\Delta = -11,2 \pm 2,9$ мм рт. ст.; $p < 0,05$), и значительное улучшение суточного профиля АД (рис. 1), т.е. из 55,6% «нон-дипперов» до лечения после лечения осталось 35,0%, снизилось число «найт-пикеров» и «овер-пикеров», за счет чего увеличилось число больных с нормальным профилем АД, т.е. группа «дипперов» ($p < 0,01$).

При сравнительном анализе эффективности гипотензивной терапии амлодипином (1-я группа) и периндоприлом (2-я группа) у больных СДАГ и ИСАГ было установлено, что у пациентов с ИСАГ периндоприл вызывал высокодостоверное снижение днев-

Таблица 1. Изменения показателей СМАД у пожилых больных АГ в динамике АГТ (М±m)

Показатели СМАД	До лечения (n=114)	Через 4 нед (n=104)	Через 12 нед (n=89)
ВСАД (день), мм рт. ст.	11,0±1,2	13,1±0,8	14,5±2,2
ВДАД (день), мм рт. ст.	8,7±0,7	9,1±3,2	12,7±1,4
ВСАД (ночь), мм рт. ст.	10,8±2,3	12,1±1,1	13,9±0,9
ВДАД (ночь), мм рт. ст.	7,7±3,8	10,0±2,7	11,9±1,8
СУП САД, мм рт. ст./ч	12,1±3,4	11,8±2,7	7,9±1,9
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	13,6±1,7	12,0±3,1	8,7±2,1
СНС САД, %	6,9±2,1	9,2±2,9	13,4±1,7*
СНС ДАД, %	7,1±3,2	8,7±4,3	9,4±1,2
ЧСС (день), уд/мин	79,6±9,1	74,5±6,4	71,2±2,6
ЧСС (ночь), уд/мин	71,1±5,5	68,8±2,3	63,1±3,3

* $p<0,05$ в сравнении с показателями до лечения.

Таблица 2. Динамика АД на фоне антигипертензивной монотерапии у больных ИСАГ (М±m)

Показатели		Дневное САДср, мм рт. ст.	Дневное ДАДср, мм рт. ст.	Ночное САДср, мм рт. ст.	Ночное ДАДср, мм рт. ст.
1-я группа (n=21)	До лечения	161,2±4,8	81,3±4,4	145,8±5,7	72,2±3,9
	После лечения	140,9±3,3**	69,6±5,1	126,4±3,5**	61,1±4,0*
	d, %	12,6±2,7	14,4±3,8	13,8±2,7	15,2±2,2
2-я группа (n=16)	До лечения	152,8±3,4	78,6±2,2	135,3±2,7	70,1±3,6
	После лечения	134,1±2,3***	70,5±2,1*	126,4±3,5	65,2±4,0
	d, %	12,6±1,9	10,1±1,3	7,1±1,8	7,4±2,2

* $p<0,05$, ** $p<0,01$ в сравнении с показателем до лечения.

Таблица 3. Динамика САД и ДАД в разные периоды суток на фоне терапии нолипрелом у больных ИСАГ

Показатели	Среднесуточное САД, мм рт. ст.	Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	Дневное САДср, мм рт. ст.	Дневное ДАДср, мм рт. ст.	Ночное САДср, мм рт. ст.	Ночное ДАДср, мм рт. ст.
До лечения	148,7±3,1	78,8±1,6	151,6±2,9	83,3±4,7	139,1±3,6	75,8±2,1
Через 12 нед лечения	124,7±3,0	73,1±2,7	130,9±2,3	76,4±2,1	117,9±4,3	69,9±3,2
d, %	-16,2%	-7,4%	-13,9%	-8,4%	-15,8%	-7,8%
Достоверность различий, p	<0,001	н/д	<0,001	н/д	<0,001	н/д

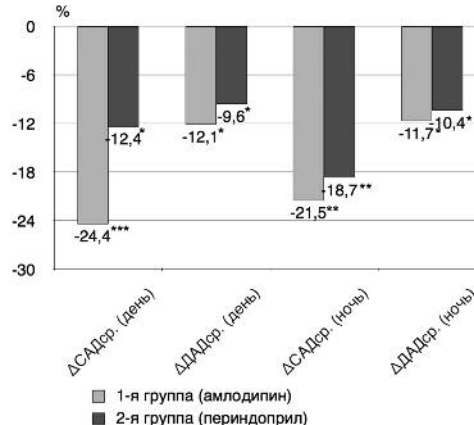
ных значений САД ($p<0,001$) и ДАД ($p<0,05$), но практически не влиял на ночные значения САД и ДАД, что следует расценивать как благоприятный эффект лечения, так как значительное ночное снижение ДАД у пожилых больных, по данным литературы [6–8], ухудшает их прогноз (табл. 2). Амлодипин вызывал достоверное снижение как дневных, так и ночных значений АД.

При сравнительном анализе динамики АД у больных СДАГ, получавших амлодипин и периндоприл, было установлено достоверное снижение дневных и ночных показателей САД и ДАД (рис. 2).

Следует отметить, что не было выявлено достоверных отличий в СНС САД и ДАД между 1 и 2-й группой больных СДАГ, получавших, соответственно, амлодипин и периндоприл, но степень снижения САД в дневное время была значимо выше при приеме амлодипина (в 2 раза). Таким образом, как наглядно представлено на рис. 2, АГТ амлодипином у больных СДАГ была более эффективна в сравнении с периндоприлом. Однако в выборе препарата для медикаментозной терапии больных ИСАГ, согласно полученным данным (см. табл. 2), следует, по-видимому, отдавать предпочтение периндоприлу, так как он в меньшей степени в сравнении с амлодипином снижал ДАД, особенно в ночное время.

Нормализация АД по результатам СМАД через 12 нед медикаментозной терапии была достигнута у 62,4% больных ИСАГ и 67,9% пациентов со СДАГ. Следует отметить, что окончательную (максимальную)

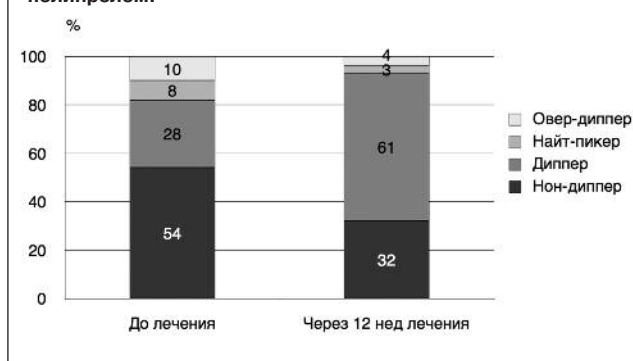
Рис. 2. Динамика показателей АД у больных СДАГ через 12 нед лечения.



дозу принимали 70,3% больных ИСАГ и 80,4% больных СДАГ, остальные пациенты снижали принимаемую дозу препарата до удовлетворительно переносимой и эффективной в результате появления побочных эффектов лекарственной терапии (кашель, отеки, эпизоды постуральной гипотензии и т.д.). Только 5 пациентов (6% всех больных 1 и 2-й групп) вынуждены были прекратить прием препаратов из-за не купирующегося кашля, выраженной гипотензии и тахикардии.

Таблица 4. Динамика некоторых показателей СМАД у больных ИСАГ на фоне терапии нолипрелом (М±m)

Показатели	До лечения	После лечения	Достоверность различий, <i>p</i>
ВСАД (день), мм рт. ст.	20,8±0,6	16,4±1,3	<0,05
ВДАД (день), мм рт. ст.	9,3±1,7	12,9±1,4	н/д
Нагрузка САД (день), %	70,0±4,6	46,9±6,0	<0,01
Нагрузка ДАД (день), %	28,4±6,2	20,1±6,2	н/д
ВСАД (ночь), мм рт. ст.	18,3±2,4	15,7±1,8	н/д
ВДАД (ночь), мм рт. ст.	8,7±0,5	11,6±0,8	н/д
Нагрузка САД (ночь), %	81,8±9,2	45,9±5,5	<0,01
Нагрузка ДАД (ночь), %	16,1±3,6	9,4±2,8	н/д
Величина УП САД, мм рт. ст.	29,3±4,4	14,3±5,3	<0,05
Величина УП ДАД, мм рт. ст.	14,8±3,7	17,1±4,2	н/д
СУП САД, мм рт. ст./ч	17,4±1,6	7,9±2,5	<0,01
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	11,6±1,4	6,0±1,6	<0,05
СИ (СНС САД), %	6,5±2,3	15,7±2,0	<0,01
СИ (СНС ДАД), %	7,0±1,8	15,8±2,6	<0,05

Рис. 3. Изменения суточного профиля АД в динамике АГТ нолипрелом.

Учитывая, что не у всех больных удалось достичь нормализации суточного профиля АД в результате монотерапии и более мягкого действия на показатели ДАД периндоприла, было проведено сравнительное изучение влияния комбинированной терапии препаратом с фиксированной комбинацией периндоприл + индапамид. По результатам СМАД было установлено достоверное улучшение суточного профиля АД – по показателю СНС АД в динамике лечения выявлено следующее перераспределение больных с разными нарушениями циркадного ритма до лечения (рис. 3).

Если исходно преобладали больные с недостаточным снижением АД в ночные часы, то на фоне лечения число таких больных снизилось, а число пациентов, имеющих нормальный суточный ритм, увеличилось более чем в 2 раза. Кроме того, практически вдвое уменьшилось число больных с парадоксальным подъемом АД и чрезмерным падением АД в ночные часы.

Согласно данным исследования (табл. 3), у больных ИСАГ произошло достоверное снижение САД: на 16,2% – среднесуточного, на 13,9% – среднесуточного и на 15,8% – ночного САД. Изменения ДАД были менее выраженными и недостоверными (н/д), что свидетельствует о возможности использования нолипрела в лечении больных ИСАГ для медикаментозной коррекции высоких цифр САД без существенного влияния на цифры ДАД.

При более детальном изучении изменений циркадного ритма АД на фоне лечения нолипрелом у больных ИСАГ через 12 нед комбинированной терапии

выявлены нормализация ВСАД (в норме ВСАД днем и ночью в пределах 15 мм рт. ст.) и тенденция к нормализации ВДАД (в норме ВДАД днем в пределах 14, ночью – 12 мм рт. ст.). Установлено достоверное снижение систолической нагрузки давлением в дневные и ночные часы, причем в ночное время уменьшение показателя было более выраженным – на 43,9±3,7%, в период бодрствования нагрузка САД снизилась на 32,9±1,4%. В то же время снижение индекса времени ДАД, как и абсолютных значений ДАД, было менее выраженным (табл. 4). На фоне терапии нолипрелом не было зарегистрировано существенной динамики показателей величины утреннего подъема (УП) САД и ДАД, однако в клинической практике большее значение имеет показатель, характеризующий СУП АД (в норме менее 10 мм рт. ст./ч). В динамике лечения была установлена нормализация СУП САД и ДАД – снижение до 7,9±2,5 и 6,0±1,6 мм рт. ст. соответственно ($p<0,01$), что, несомненно, свидетельствует об эффективности проводимого лечения.

Суточный профиль АД после 12 нед лечения нормализовался у 72,5% больных ИСАГ – суточный индекс (СИ) САД достоверно увеличился с 6,5±2,3 до 13,7±2,0 мм рт. ст. ($p<0,01$), а ДАД – с 7,0±1,8 до 12,8±2,6 мм рт. ст. ($p<0,05$).

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют, что даже в течение 4 нед лечение периндоприлом 2 мг в комбинации с индапамидом в дозе 0,625 мг больных ИСАГ приводит к положительной динамике показателей АД, что подтвердилось при СМАД. При лечении нолипрелом удалось достоверно снизить как средние цифры значений САД, так и временной индекс САД. Существенно уменьшилась СУП САД. Кроме того, у значительной части пациентов зафиксированы достоверные изменения СИ АД, свидетельствующие о нормализации суточного ритма. Такие свойства изучаемого препарата расширяют возможности лечения с уменьшением риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ИСАГ пожилого и старческого возраста. Причем отмечалась выраженная динамика показателей САД без существенного снижения ДАД, что приобретает особое значение у больных, страдающих ИСАГ.

СМАД обеспечило объективную оценку и контроль качества медикаментозной коррекции АД, в том числе с использованием в лечении препаратов пролонгированного действия как в виде монотерапии, так и в комбинации, что позволяет рекомендовать его для

более широкого использования в практическом здравоохранении для решения вопросов экспертизы и прогноза заболевания.

Литература

1. Кобалава ЖД, Котовская ЮВ. Особенности артериальной гипертензии в пожилом возрасте. *Cons. Med.* 2006; 6 (12): 565–70.
2. Остроумова ОД, Мамаев ВИ, Абакумов ЮЕ. Изолированная систолическая артериальная гипертензия. *Cons. Med.* 2003; 5 (5): 2–5.
3. Чазова ИЕ, Ратова ЛГ. Современные клинические рекомендации по артериальной гипертензии. *Сердце.* 2008; 3: 5–11.
4. Шальнова СА. Эпидемиология артериальной гипертензии в

- России: портрет больного. *Артериальная гипертензия.* 2008; 2: 5–7.
5. Gradman AH. Role of angiotensin II type 1 receptor antagonists in the treatment of hypertension in patients aged or 65 years. *Drugs Aging* 2009; 26 (9): 751–67.
 6. Кисляк ОА. Ингибитор АПФ лизиноприл в лечении пациентов с изолированной систолической и систоло-диастолической артериальной гипертензией. *Лечебное дело.* 2007; 2: 1–7.
 7. Thijs L, Den Hond E, Nawrot T et al. Prevalence, pathophysiology and treatment of isolated systolic hypertension in the elderly. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004; 2: 761–95.
 8. Uzunian TG, Boroian RG, Zelvan PA. Antihypertensive treatment of elderly patients with isolated systolic hypertension. *Kardiologija* 2008; 48 (12): 59–64.

Антагонист кальция лерканидипин при артериальной гипертензии

Г.А.Барышникова, С.А.Чорбинская, И.И.Степанова

ФГБУ Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации

Резюме. В статье представлены результаты исследований по изучению эффективности и безопасности антагониста кальция III поколения лерканидипина в лечении артериальной гипертензии. Лечение лерканидипином приводит к выраженному достоверному снижению систолического и диастолического артериального давления без существенного влияния на частоту сердечных сокращений. Препарат обладает органопротективным действием, уменьшает гипертрофию левого желудочка, улучшает функцию почек и оказывает антипротеинурическое действие. Лерканидипин хорошо переносится, реже вызывает периферические отеки по сравнению с другими антагонистами кальция.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, антагонисты кальция, лерканидипин.

Calcium antagonist lercanidipine in hypertension

G.A.Baryshnikova, S.A.Chorbinskaya, I.I.Stepanova

Educational Research Medical Center, Office of the President of the Russian Federation

Summary. The article presents the results of studies on the effectiveness and safety of a III generation calcium antagonist lercanidipine in the treatment of hypertension. Lercanidipine treatment leads to a marked significant reduction in systolic and diastolic blood pressure without producing a significant effect on heart rate. The drug has organ-protective effect, reduces left ventricular hypertrophy, improves kidney function and has antiproteinuric action. Lercanidipine is well tolerated, less likely to cause peripheral edema compared with other calcium antagonists.

Key words: hypertension, antihypertensive therapy, calcium antagonists, lercanidipine.

Сведения об авторах

Барышникова Галина Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. семейной медицины ФГБУ УНМЦ УД Президента РФ
Чорбинская Светлана Алексеевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. семейной медицины ФГБУ УНМЦ УД Президента РФ
Степанова Ирина Ираклиевна – канд. мед. наук, доц. каф. семейной медицины ФГБУ УНМЦ УД Президента РФ

Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения, что обусловлено высокой распространенностью (в России АГ страдают около 40% взрослого населения). АГ отличает способность вызывать поражение органов-мишеней (сердце, почки, сосуды) и увеличивать частоту развития таких тяжелых осложнений, как инфаркт миокарда, инсульт, хроническая сердечная недостаточность, ухудшение функции почек вплоть до развития терминальной почечной недостаточности. При эффективном лечении АГ достоверно снижаются риск сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистая смертность, т.е. достигается основная цель лечения АГ. Европейские и Российские рекомендации [1, 2] выделяют 5 основных классов антигипертензивных препаратов (АГП):

диуретики, β-адреноблокаторы, антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). В Великобритании и в недавно пересмотренных рекомендациях в США оставили для лечения неосложненной АГ 4 класса АГП, исключив β-адреноблокаторы [3]. При выборе тактики ведения больного, помимо уровня артериального давления (АД), необходимо учитывать наличие и характер имеющихся факторов риска, а также ассоциированных с АГ заболеваний (ишемической болезни сердца – ИБС, cerebrovascular заболеваний, сахарного диабета – СД, заболеваний почек) и состояний (беременность), поражение органов-мишеней, эффективность и переносимость выбранного препарата у пациента в прошлом, т.е. терапия должна быть индивидуализирована.

Фактор толерантности к ХС дигидропиридиновых АК	
Препарат	Фактор толерантности к ХС*
Лерканидипин	63 218
Амлодипин	5544
Исрадин	62
Нимодипин	62

*Рассчитан как обратная величина (10-3) зависимости коэффициента распределения от содержания ХС в клеточной мембране (L.Herbette).

на. При одинаковом арсенале АГП эффективность лечения АГ в России (21,5%) существенно ниже по сравнению со странами Западной Европы (57%) и США (около 50%) [2, 3].

Дигидропиридиновые АК на протяжении многих лет были и остаются препаратами 1-го ряда, особенно у пациентов с изолированной систолической гипертензией (ИСАГ), с сопутствующей ИБС, атеросклерозом сонных и коронарных артерий. К их несомненным достоинствам относятся метаболическая нейтральность, сохранение эффективности при одновременном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов, отсутствие синдрома отмены и влияния на сексуальную функцию у мужчин.

Кроме классификации АК по химическому строению (дигидропиридиновые и недигидропиридиновые), их разделяют на препараты I (короткодействующие), II и III поколения (пролонгированного действия). Короткодействующие АК следует применять только при неотложных состояниях, например для купирования гипертонического криза, и не следует применять для длительного приема при АГ, поскольку они способны повысить риск ишемии миокарда в результате повышения активности симпатoadреналовой системы в ответ на быстрое и мощное сосудорасширяющее действие. Напротив, АК пролонгированного действия снижают риск развития сердечно-сосудистых осложнений, а по способности снизить риск инсульта даже являются лидерами среди прочих АГП (исследования ALLHAT, VALUE). Согласно результатам метаанализа 13 крупных исследований (около 104 тыс. пациентов, страдающих АГ) при терапии дигидропиридиновыми АК достоверно снижается риск развития инсульта, причем это снижение не было напрямую связано с влиянием на уровень АД [4].

Наряду с амлодипином и лацидипином к АК III поколения относится препарат лерканидипин, обладающий рядом преимуществ перед прочими АК, – прежде всего наиболее высокой сосудистой селективностью по сравнению с такими АК, как амлодипин, фелодипин, лацидипин (рис. 1) [5].

Лерканидипин, как и другие АК дигидропиридинового ряда, обратимо связывается с кальциевыми каналами L-типа гладкомышечных клеток сосудов, что сопровождается вазодилатацией, снижением периферического сосудистого сопротивления и снижением АД без существенного повышения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Благодаря высокой липофильности лерканидипин депонируется внутри двойного липидного слоя мембран гладкомышечных клеток сосудов (мембранная фармакокинетика), обеспечивая продолжительную блокаду кальциевых каналов при относительно недолгом периоде циркуляции препарата в плазме крови (2–5 ч). В результате сосудорасширяющее и, соответственно, антигипертензивное действие препарата зависит от концентрации его в клеточной мембра-

не, а не в плазме крови, как у других АК (плазменная фармакокинетика).

Лерканидипин по сравнению с другими дигидропиридиновыми АК обладает еще одной уникальной особенностью, а именно наибольшим фактором толерантности к холестерину (ХС) – см. таблицу, – это означает, что даже при очень высоком уровне ХС в сосудистой стенке обеспечивается блокирующее действие лерканидипина на кальциевые каналы [6], тем самым сохраняется его антигипертензивное действие, в то время как антигипертензивная эффективность других АК при атеросклеротическом поражении сосудов может снижаться.

Антигипертензивный эффект лерканидипина развивается постепенно и сохраняется длительно (отношение остаточного эффекта к максимальному – коэффициент Т/Р – превышает 83%), что в значительной степени объясняет его хорошую переносимость.

В исследовании ELYPSE изучали антигипертензивную эффективность лерканидипина в дозе 10 мг/сут у 9059 пациентов с АГ 1–2-й степени [7]. Уже через 1 мес отмечено снижение систолического АД (САД) на $13,5 \pm 11,5$, диастолического АД – на $9,4 \pm 7,7$ мм рт. ст. (рис. 2). Через 3 мес отмечено нарастание антигипертензивного эффекта и, что очень важно, незначительное, но достоверное ($p < 0,01$) уменьшение ЧСС по сравнению с исходным уровнем. Этому есть объяснение: по данным R.Fogari и соавт. [8], при длительном лечении лерканидипином (10–20 мг/сут), в отличие от лечения нифедипином GITS (30–60 мг/сут), не наблюдалось увеличения плазменной концентрации норадреналина, т.е. лерканидипин не повышает активность симпатической нервной системы (рис. 3). Следует напомнить, что рефлекторная тахикардия, которую вызывают короткодействующие дигидропиридиновые АК, может увеличить потребность миокарда в кислороде, что крайне нежелательно при сопутствующей ИБС.

У лиц с мягкой и умеренной АГ монотерапия лерканидипином в дозе 10 мг/сут на протяжении 4 нед приводила к нормализации АД в 72–89% случаев, увеличение дозы лерканидипина до 20 мг/сут достоверно усиливало его антигипертензивный эффект [9]. Двойные слепые перекрестные исследования показали, что у пациентов с мягкой и умеренной АГ прием лерканидипина в течение 2–16 нед в суточной дозе 10–20 мг дает такой же антигипертензивный эффект, как и нифедипин GITS в дозе 30–60 мг 1 раз в сутки, верапамил SR 240 мг 1 раз в сутки [10, 11]. По данным суточного мониторирования лерканидипин в дозе 10 мг/сут через 16 нед лечения снижал ДАД так же, как и нифедипин замедленного высвобождения в дозе 20 мг 2 раза в сутки, но превосходил такие препараты, как амлодипин (10 мг/сут), верапамил SR (240 мг/сут), фелодипин (10 мг/сут) [10–12].

Эффективность и хорошая переносимость лерканидипина у пожилых больных была продемонстрирована в многоцентровом рандомизированном исследовании COHORT, в котором сравнили эффективность и переносимость лерканидипина (в дозе 10–20 мг/сут), амлодипина и лацидипина у 828 лиц старше 60 лет. Во всех трех группах было достигнуто сопоставимое снижение АД: на 20/10 мм рт. ст. через 4 нед и на 30/14 мм рт. ст. – через 6 мес терапии. Периферические отеки значительно чаще развивались в группе амлодипина (19%) и чаще приводили к отмене препарата (8,5%) по сравнению с лерканидипи-

Рис. 1. Тропность к мембранам сосудов разных дигидропиридиновых АК.

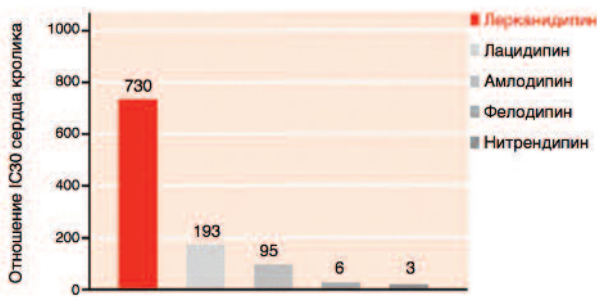


Рис. 2. Влияние лерканидипина на САД, ДАД, ЧСС в исследовании ELYPSE (в условиях ежедневной клинической практики).

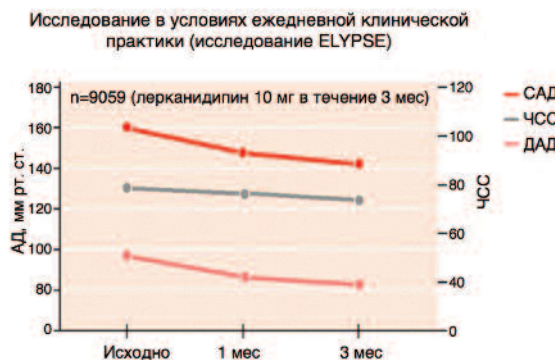


Рис. 3. Влияние разных дигидропиридиновых АК на уровень норадреналина в плазме крови в сравнении с плацебо исходно, через 6 и 12 ч.

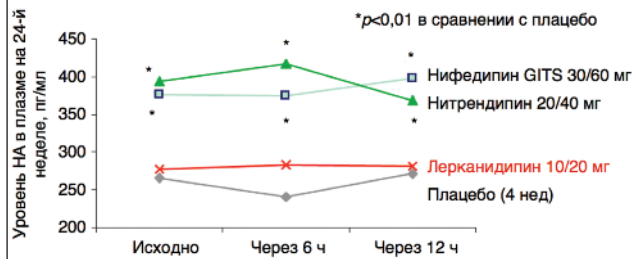
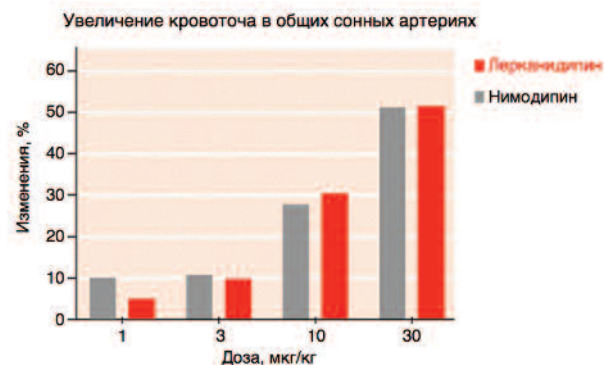


Рис. 4. Влияние на кровоток в общих сонных артериях лерканидипина и нимодипина.



ном (соответственно 9,0 и 2,1%). Частота других побочных эффектов в группах амлодипина и лерканидипина не отличалась [13]. У больных пожилого возраста при назначении лерканидипина также привлекает его способность, снижая АД, улучшать мозговой кровоток подобно нимодипину (рис. 4) [14]. А по способности уменьшать отношение толщины стенки церебральной артерии к ее просвету лерканидипин в экспериментальном исследовании на крысах со спонтанной гипертензией превзошел такие АГП, как гидралазин, манидипин, нимодипин [15]. Была подтверждена также очень хорошая переносимость лерканидипина у пожилых пациентов: частота побочных эффектов у пожилых (5,4%) и более молодых лиц (6,6%) не отличалась [16].

Переносимость высоких доз лерканидипина (20 мг/сут) в сравнении с нифедипином GITS (60 мг/сут) и амлодипином (10 мг/сут) была изучена у больных с метаболическим синдромом в исследовании V.Bargios и соавт. [17]. Частота побочных эффектов в группе лерканидипина оказалась значительно ниже (60,1% против 73,1%; $p=0,003$) по сравнению с группой амлодипина/нифедипина GITS.

Отличная переносимость лерканидипина у пожилых больных была продемонстрирована и в многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании ELLE, в котором авторы сравнили эффективность и безопасность лерканидипина (5–20 мг/сут), нифедипина GITS (30–60 мг/сут) и лацидипина (2–4 мг) у 324 больных старше 65 лет [18]. Было показано, что лерканидипин, не уступая указанным ранее АК по антигипертензивной эффективности (рис. 5), превосходит их по переносимости. В открытом исследовании с участием 3175 больных АГ с разным уровнем сер-

дечно-сосудистого риска была отмечена высокая антигипертензивная эффективность лерканидипина у всех больных, и особенно у пациентов с максимальным сердечно-сосудистым риском [19]. В исследовании LERSAMIG [20] была продемонстрирована высокая эффективность лерканидипина независимо от наличия или отсутствия у пациентов избыточной массы тела.

В ряде исследований сравнивались антигипертензивная эффективность и безопасность лерканидипина с β -адреноблокаторами, диуретиками, ИАПФ, БРА. По антигипертензивной эффективности лерканидипин в дозе 10–20 мг/сут не уступал представителям других классов АГП [21–23].

Лерканидипин обладает доказанным органотективным действием. По способности обеспечить регресс гипертрофии миокарда левого желудочка у лиц с АГ лерканидипин превосходит БРА лозартан (рис. 6), сопоставим с ИАПФ эналаприлом [24, 25]. Подобно другим АК лерканидипин улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию, обладает антиатерогенным действием, не связанным с его антигипертензивной эффективностью.

Действие на почки лерканидипина отличается от действия других дигидропиридиновых АК. Классические дигидропиридиновые АК преимущественно расширяют приносящие (афферентные) артериолы, увеличивая клубочковую гипертензию, подчас способствуя прогрессированию нефропатии [26]. В исследовании MARVAL у 332 больных СД типа 2 экскреция альбумина в группе валсартана снизилась на 44%, в группе амлодипина – всего на 8% [27].

Нифедипин и фелодипин могут степень протеинурии даже увеличивать [28, 29].

Рис. 5. Сравнительная эффективность лерканидипина, лацидипина и нифедипина GITS в отношении снижения САД и ДАД в исследовании ELLE.

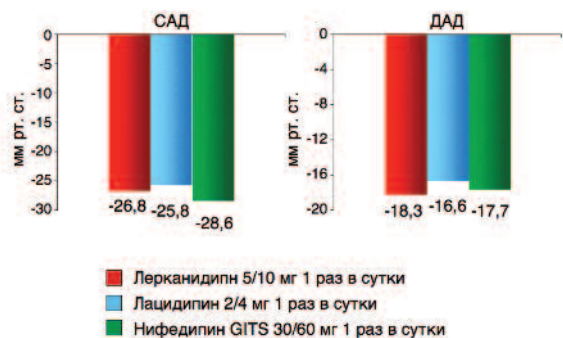


Рис. 6. Сравнительная антигипертензивная эффективность и влияние на гипертрофию левого желудочка лозартана и лерканидипина.

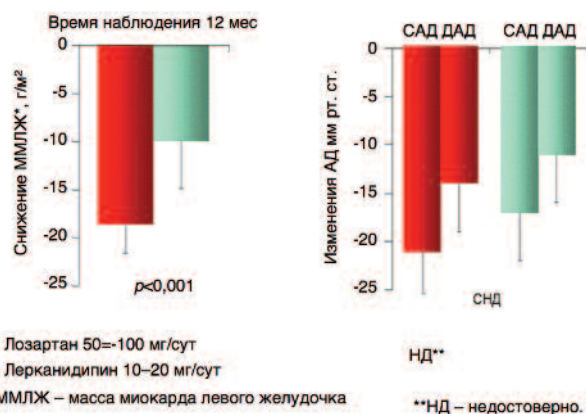


Рис. 7. Влияние лерканидипина и рамиприла на скорость экскреции альбумина (исследование DIAL).

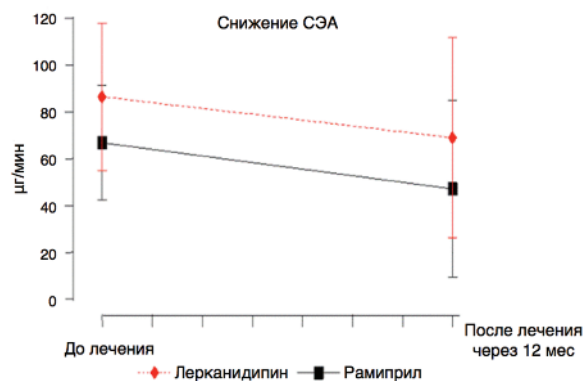
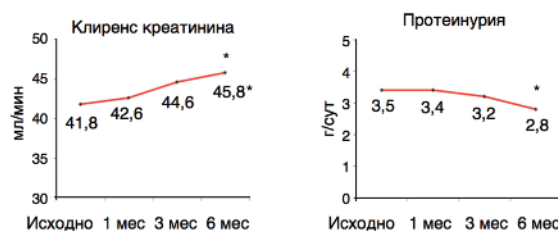


Рис. 8. Влияние лерканидипина на функцию почек и протеинурию у больных с ХПН в исследовании ZAFRA.



Сравнение исходного уровня с данными после 6 мес: * $p=0,019$, ** $p=0,015$.

Совсем другие результаты были получены в рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании DIAL [30], в котором сравнивали лерканидипин (10 мг/сут) и рамиприл (5 мг/сут) по способности снижать уровень экскреции альбумина и АД у 180 больных СД типа 2 и персистирующей микроальбуминурией. Лерканидипин вызывал значительное снижение уровня экскреции альбумина по сравнению с исходным, причем статистически значимых различий по сравнению с рамиприлом не отмечалось (рис. 7).

В исследовании ZAFRA [31] были включены 175 пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) разной этиологии, получавшие ИАПФ или БРА, у которых сохранялись повышение АД и протеинурия. Через 6 мес после присоединения лерканидипина в дозе 10 мг/сут увеличилось число больных с целевым уровнем АД, снизилась протеинурия, улучшилась функция почек (рис. 8), т.е. было продемонстрировано дополнительное нефропротективное действие лерканидипина при добавлении к блокаторам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, обладающим мощной нефропротективной активностью.

Уникальные нефропротективные свойства лерканидипина связаны с его способностью расширять не только приносящие, но и выносящие артериолы, снижая внутриклубочковое давление, предупреждая повреждение клубочков [32].

Лерканидипин не ухудшает липидный и углеводный виды обмена, более того, в исследовании M.Caf-

fiero и соавт. [33] при назначении лерканидипина в дозе 10–20 мг 355 больным с умеренной АГ через 12 мес число больных с отклонением от нормы уровня глюкозы, общего ХС и креатинина достоверно уменьшилось (рис. 9). Только у 5,6% больных лерканидипин был отменен из-за развития побочных эффектов, – неудивительно, что через 12 мес более 80% больных оказались приверженными проводимой терапии.

Очень хорошая переносимость лерканидипина была продемонстрирована в интересном по дизайну исследовании C.Borghì и соавт. [34]. Первоначально больным АГ были назначены такие АК, как амлодипин, нифедипин GITS, фелодипин с последующей оценкой частоты развития побочных эффектов. Перевод через 4 нед пациентов на терапию лерканидипином в дозе 10–20 мг/сут привел к достоверному снижению частоты головных болей, приливов и отеков голеней. При возврате предыдущей терапии увеличивалась частота ранее выявляемых побочных эффектов (рис. 10), что, несомненно, свидетельствует о лучшей переносимости лерканидипина по сравнению с ранее перечисленными АК.

Интерес представляют также результаты исследования R.Fogari и соавт. В своем исследовании авторы использовали известный закон: «тело, погруженное в воду, вытесняет объем жидкости, равный объему погруженного тела», т.е. был исключен субъективизм в оценке выраженности претибиальных отеков. Оказалось, что при погружении в воду ног больных, получавших лерканидипин, объем вытесненной воды го-

Рис. 9. Уменьшение доли пациентов с отклонением от нормы уровня креатинина, глюкозы и ХС крови через 12 мес терапии лерканидипином.

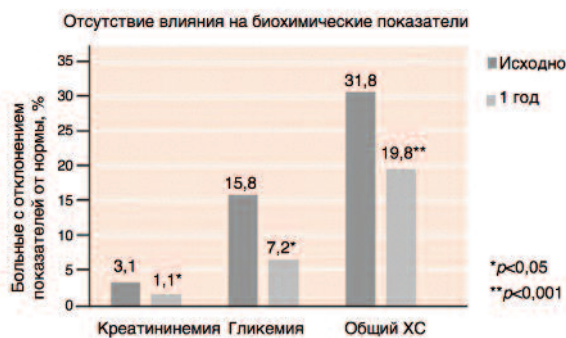


Рис. 10. Переносимость лерканидипина в сравнении с другими дигидропиридиновыми АК (амлодипин, нифедипин, GITS, фелодипин).



Рис. 11. Влияние на коронарный кровоток и коронарное сопротивление дигидропиридиновых АК лерканидипина и нитрендипина.

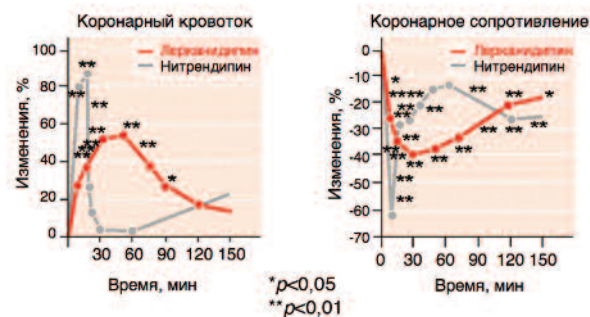
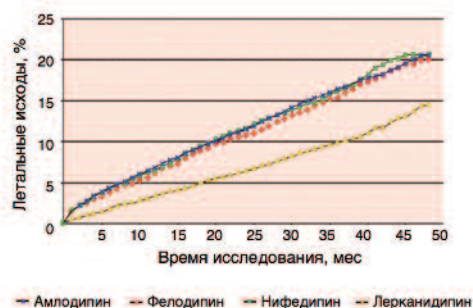


Рис. 12. Влияние четырехлетнего приема лерканидипина и других дигидропиридиновых АК на общую смертность (Австралийское исследование).



раздо меньше по сравнению с больными, получавшими нифедипин GITS [35].

В исследовании P.Lund-Johansen и соавт. были получены сходные результаты: выраженность отеков голеней у женщин, получавших лерканидипин, объем нижних конечностей на лерканидипине изменились в гораздо меньшей степени по сравнению с амлодипином, достоверно реже выявлялись отеки голеней и стоп: 9,8% против 33,3%, и если в группе амлодипина частота отмены препарата из-за развития отеков составила 6,8%, то в группе лерканидипина не было зарегистрировано ни одного такого случая [36].

С целью усиления эффекта лерканидипин может быть добавлен к любому другому АГП. У больных АГ с недостаточной эффективностью атенолола, эналаприла или комбинации гидрохлортиазида с амлодипидом назначение в дополнение к этим препаратам лерканидипина в дозе 10 мг/сут позволило достичь целевого уровня ДАД через 4 нед у 76% больных, через 12 нед – у 92% больных [37].

Очень хорошей комбинацией лерканидипина является комбинация с ИАПФ, так как в этом случае, помимо повышения эффективности антигипертензивной терапии, можно рассчитывать на улучшение переносимости терапии: лерканидипин способен уменьшить выраженность сухого кашля (благодаря снижению гиперреактивности бронхов), а ИАПФ (смешанный вазодилататор) позволяет уменьшить отеки стоп и голеней.

В суточной дозе 10 мг лерканидипин прекрасно переносится: по завершении многоцентрового 6-не-

дельного исследования, включавшего 32 345 больных мягкой и умеренной АГ с сопутствующими ИБС, СД, хронической сердечной недостаточностью, дислипидемией частота побочных реакций оказалась крайне низкой (покраснение лица – 0,3%, периферические отеки – 0,14%, сердцебиение – 0,06%) [38]. Причем, если стартовой дозой лерканидипина избирается доза 20 мг, частота побочных эффектов оказывается выше, а если стартовой дозой были 10 мг, и лишь спустя какое-то время дозу увеличили до 20 мг, частота побочных эффектов ниже почти в 2 раза.

У больных стенокардией помимо антигипертензивного эффекта можно рассчитывать на антиишемическое действие лерканидипина, который обладает способностью улучшать коронарный кровоток (прямое сосудорасширяющее действие в сочетании с ослаблением вазоконстрикторного действия эндотелина-1). Кроме того, уменьшая общее периферическое сопротивление, лерканидипин не только снижает АД, но и уменьшает напряжение стенки левого желудочка, снижая тем самым потребность миокарда в кислороде. В эксперименте продемонстрирована его способность снижать коронарное сопротивление (рис. 11) и улучшать постстенотическую коронарную перфузию [39].

G.Specchia и соавт. проанализировали результаты шести рандомизированных двойных слепых контролируемых исследований, в которых изучалось влияние лерканидипина на сердечно-сосудистую систему у больных со стабильной стенокардией [40]. Было подтверждено отсутствие нежелательного повыше-

ния активности симпатической нервной системы либо повышения потребности миокарда в кислороде, не было зарегистрировано резкого снижения АД. В то же время уменьшилось число больных с признаками ишемии миокарда или приступами стенокардии при проведении тестов с физической нагрузкой, на основании чего авторами был сделан вывод о безопасности использования лерканидипина у больных со стабильной стенокардией.

В Австралии по инициативе страховых компаний была ретроспективно изучена общая смертность больных АГ, получавших дигидропиридиновые АК (амлодипин, фелодипин, нифедипин и лерканидипин) в виде моно- или комбинированной терапии [41]. Через 4 года общая смертность в группах нифедипина, амлодипина и фелодипина оказалась на 75% выше по сравнению с лерканидипином (рис. 12). Следует отметить, что больные, получавшие лерканидипин, значительно реже отказывались от продолжения терапии. Одной из возможных причин лучшего влияния лерканидипина на прогноз может быть влияние на центральное пульсовое давление. S.Isla и соавт. при назначении в течение 10 нед пациентам старше 60 лет с ИСАГ периндоприла, атенолола, лерканидипина или тиазидного диуретика бендрофлуазиды обнаружили снижение центрального пульсового давления в группе периндоприла, лерканидипина и диуретика, в то время как атенолол на центральное пульсовое давление влияния не оказывал. Причем лерканидипин снижал индекс аугментации (повышение индекса аугментации означает увеличение жесткости аорты), в то время как атенолол его повышал [42].

На основании всего сказанного можно сделать вывод, что АК III поколения лерканидипин является высокоэффективным длительнодействующим АГП для лечения АГ любой стадии и степени тяжести.

Лерканидипин обладает органопротекторными свойствами и может успешно применяться как в качестве монотерапии, так и в комбинации с любыми другими (кроме дигидропиридиновых АК) АГП.

Лерканидипин обладает лучшей среди всех АК дигидропиридинового ряда переносимостью (побочные реакции, связанные с активацией симпатоадреналовой системы, и периферические отеки наблюдаются значительно реже по сравнению с другими представителями данного класса препаратов), что позволяет рассчитывать на более высокий уровень приверженности пациентов назначенной терапии, что, в свою очередь, является залогом увеличения числа больных с достигнутым целевым АД при долгосрочной антигипертензивной терапии.

Статья представляет собой независимое авторское мнение и не спонсируется компанией «Берлин-Хеми/А.Менарини».

Литература

1. Рекомендации РМОАГ/ВНОК по диагностике и лечению артериальной гипертензии (четвертый пересмотр), 2010.
2. Mancial G, Fagard R, Narkiewicz K et al. Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2013; 31: 1925–38.
3. James PA, Oparil S, Carter BL et al. Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311: 507–20.

4. Angeli F et al. Calcium channel blockade to prevent stroke in hypertension: a meta-analysis of 13 studies with 103 793 subjects. *Am J Hypertens* 2004; 17 (9): 817–22.
5. Angelico P, Guarneri L, Leonardi A et al. Vascular-selective effect of lercanidipine and other 1,4-dihydropyridines in isolated rabbit tissues. *J Pharmacol* 1999; 51: 709–14.
6. Herbette LG, Vecchiarelli M, Sartani A, Leonardi A. Lercanidipine: Short Plasma Half-Life, Long Duration of Action and High Cholesterol Tolerance. Updated Molecular Model to Rationalize its Pharmacokinetic Properties. *Blood pressure. (Suppl.)* 1998; 2: 10–7.
7. Barrios V, Navarro A, Esteras A et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. *The ELYPSE study. Blood Press* 2002; 11 (2): 95–100.
8. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A et al. Differential effects of lercanidipine and nifedipine GITS on plasma norepinephrine in chronic treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16 (7): 596–9.
9. Bang LM, Chapman TM, Goa KL. Lercanidipine: a review of its efficacy in the management of hypertension. *Drugs* 2003; 63: 2449–72.
10. Policicchio D, Magliocca R, Malliani A. Efficacy and tolerability of lercanidipine in patients with mild to moderate essential hypertension: a comparative study with slow-release nifedipine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl. 2): S31–35.
11. Cavallini A. Effects of antihypertensive therapy with lercanidipine and verapamil on cardiac electrical activity in patients with hypertension: a randomized, double-blind pilot study. *Curr Ther Res* 2000; 61 (7): 477–87.
12. De Giorgio LA, Orlandini F, Malasoma P et al. Double-blind, crossover study of lercanidipine versus amlodipine in the treatment of mild-to-moderate essential hypertension. *Curr Ther Res* 1999; 60: 511–20.
13. Zanchetti A. Emerging data on calcium-channel blockers: the COHORT study. *Clin Cardiol* 2003; 26 (Suppl. 2): II 17–20.
14. Sironi G, Colombo D, Greto L et al. Regional vasodilating effects of lercanipine in dogs. *ISHR XVI World Congress* 1998.
15. Sabbatini M, Tomassoni D, Amenta F. Influence of treatment with Ca²⁺ antagonists on cerebral vasculature of spontaneously hypertensive rats. *Mechanisms of Ageing and Development* 2001; 122: 795–809.
16. Leonetti G. The safety profile of antihypertensive drugs as the key factor for the achievement of blood pressure control: current experience with lercanidipine. *High Blood Press* 8: 92–101.
17. Barrios V, Escobar C, de la Figuera M et al. High doses of lercanidipine are better tolerated than other dihydropyridines in hypertensive patients with metabolic syndrome: results from the TOLERANCE study. *Int J Clin Pract* 2008; 62 (5): 723–8.
18. Cberubini A, Fabris F, Ferrari E et al. Comparative effects of lercanidipine, lacidipine and nifedipine GITS on blood pressure and heart rate in elderly hypertensive patients: the ELderly and Lercanidipine (ELLE) study. *Arch Gerontol Geriatr* 2003; 3: 203–12.
19. Marx A, Lichtenthal A, Milbredt C et al. Effect of antihypertensive therapy with a new third generation calcium antagonist lercanidipine on patients with concomitant diseases. *J Hypertens* 2004; 22 (Suppl. 2): S236.
20. Barrios V, Calderon A, Navarro A et al. Lercanidipine effectiveness and tolerability profile is not influenced by overweight or body fat increase. *The LERZAMIG study. J Hypertens* 2004; 17 (9): 823–7.
21. Sangiorgi BG, Putignano E, Calcara L, Barbagallo M. Efficacy and tolerability of lercanidipine vs. captopril in patients with mild to moderate hypertension in a double-blind controlled study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl. 2): S36–S39.
22. Morisco C, Trimarco B. Efficacy and tolerability of lercanidipine in comparison and in combination with atenolol in patients with mild to moderate hypertension in double-blind controlled study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl. 2): S26–S30.
23. Aranda P, Aranda FT, Bianchi JL et al. Therapeutic efficacy and tolerability of lercanidipine versus candesartan, alone or in combination, in mild-moderate essential hypertensives (abstract). *J Hypertens* 2000; 18 (Suppl. 2): S152.

24. Fogari R, Mugellini A, Corradi L et al. Efficacy of lercanidipine vs losartan on left ventricular hypertrophy in hypertensive type 2 diabetic patients (abstract P1.191). *J Hypertens* 2000; 18 (Suppl. 2): S65.
25. Sanchez A, Sayans R, Alvarez JL et al. Left ventricular hypertrophy regression after a short antihypertensive treatment with lercanidipine vs. enalapril (abstract 12). *Fourth European Meeting on Calcium Antagonists Amsterdam* 1999.
26. Dworkin LD. Effects of calcium channel blockers on experimental glomerular injury. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: S21–27.
27. Viberti G. Microalbuminuria Reduction With Valsartan in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Blood Pressure – Independent Effect. *Wheeldon and for the Microalbuminuria Reduction With Valsartan (MARVAL) Study Investigators. Circulation* 2002; 106: 672–8.
28. Kloke HJ et al. Meta-analysis of changes in albuminuria and arterial pressure in hypertensive patients with proteinuria in studies where patients received nifedipine, any other DHP CCB, a non-DHP CCB, or an ACE inhibitor. *Kidney Int* 1998; 53: 1559–73.
29. Herlitz H, Harris K, Rislis T et al. The effects of an ACE inhibitor and a calcium antagonist on the progression of renal disease: the Nepros Study. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2158–65.
30. Dalla Vestra M, Pozza G, Mosca A 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). *Diabetes Nutr Metab* 2004; 17 (5): 259–66.
31. Robles NR, Ocon J, Gomez CF et al. Lercanidipine in Patients with Chronic Renal Failure: The ZAFRA study. *Ren Fail* 2005; 27 (1): 73–80.
32. Sabbatini M, Leonardi A, Testa R et al. Effect of calcium antagonists on glomerular arterioles in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2000; 35 (3): 775–9.
33. Caffiero M, Giasi M. Long-term (12-month) treatment with lercanidipine in patients with mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl. 2): S45–49.
34. Borgbi C, Prandin MG, Dormi A. The use of lercanidipine can improve the individual tolerability to dihydropyridine calcium blockers in hypertensive patients (abstract). *J Hypertens* 2000; 18 (Suppl. 2): S155.
35. Fogari R, Malamani GD, Zoppi A et al. Comparative effect of lercanidipine and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on ankle volume and subcutaneous interstitial pressure in hypertensive patients: a double-blind, randomized, parallel-group study. *Curr Ther Res* 2000; 61 (12): 850–62.
36. Lund-Johansen P, Strandén E, Helberg S et al. Quantification of leg oedema in postmenopausal hypertensive patients treated with lercanidipine or amlodipine. *J Hypertens* 2003; 21: 1003–10.
37. Rengo F, Romis L. Activity of lercanidipine in double-blind comparison with nitrendipine in combination treatment of resistant essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl. 2): S54–58.
38. Marx A, Lichtenthal A, Milbredt C et al. Effect of antihypertensive therapy with a new third generation calcium antagonist lercanidipine on patients with concomitant diseases. *J Hypertens* 2004; 22 (Suppl. 2): S236.
39. Sironi G, Montagna E, Greto L et al. Haemodynamic effects of lercanidipine in anaesthetized open-chest dogs. *Arzneim-Forsch Drug Res* 1996; 46: 256–61.
40. Specchia G, Saccaggi SP, Ghezzi C. Cardiovascular safety of lercanidipine in patients with angina pectoris: a review of six randomized clinical trials. *Curr Ther Res* 2001; 62: 3–15.
41. Ortiz M, Calcino G. Inferred mortality differences between dihydropyridine antihypertensives. *Hypertension* 2009; 53: 1116.
42. Isla S, Mackenzie, Carmel M, McEniery et al. Comparison of the Effects of Antihypertension Agents on Central Blood pressure and Arterial Stiffness in Isolated Systolic Hypertension. *Hypertension* 2009; 54: 409–13.

 *

Возможности метода статусметрии в оценке 10-летнего риска развития клинических проявлений атеросклероза

А.С.Свистов¹, П.В.Бовтюшко¹, С.Л.Гришаев¹, В.С.Никифоров², А.Е.Филиппов¹

¹ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова Министерства обороны Российской Федерации;

²ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

Резюме. Исследована информативность Фремингемской модели, модели SCORE и алгоритма статусметрии в оценке суммарного 10-летнего сердечно-сосудистого риска в изолированной выборке 207 лиц мужского пола, не имевших клинических проявлений атеросклероза. Выявлено, что традиционные системы оценки риска большую часть наблюдений из числа лиц, достигших на протяжении данного периода времени комбинированной конечной точки, классифицируют неверно, что совершенно не удовлетворяет требованиям индивидуальной оценки риска в анализируемой ограниченной выборке. Статусметрический алгоритм, в отличие от принятых систем стратификации риска, значимо чаще относил исследуемых субъектов к категории высокого риска и значимо реже – к категории низкого риска. Чувствительность модели составила 73,9%, специфичность – 74,7%, общая информационная значимость – 74,5%.

Ключевые слова: атеросклероз, факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания, Фремингемская модель, модель SCORE, сердечно-сосудистые события, комбинированная конечная точка.

Opportunities of statusmetriya in evaluation of 10-year risk atherosclerosis clinical manifestations development

A.S.Svistov¹, P.V.Bovtyushko¹, S.L.Grishayev¹, V.S.Nikiforov², A.E.Filippov¹

¹Military Medical Academy named after S.M.Kirov;

²North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov, Saint Petersburg

Summary. The information content of Framingham, SCORE model and, statusmetriya in the evaluation of the total ten-year cardiovascular risk in an isolated sample of 207 males without clinical manifestations of atherosclerosis was investigated. Detected that most of the observations from persons who had attained over a 10-year period of the combined end point, the models qualified incorrectly, which didn't meet the requirements of individual risk assessment in a limited sample group of males. Statusmetrichesky algorithm, in contrast to the accepted system of risk stratification, significantly more of the entities attributed to high-risk and significantly less – to the low-risk category. Sensitivity of the model was 73,9%, specificity – 74,7%, the total information value – 74,5%.

Key words: atherosclerosis, risk factors, cardiovascular disease, Framingham model, SCORE model, statusmetriya, cardiovascular events, the combined endpoint.

Сведения об авторах

Свистов Александр Сергеевич – д-р мед. наук, проф., нач. каф. военно-морской и госпитальной терапии ФГБВОУ ВПО ВМА им. С.М.Кирова

Бовтюшко Павел Васильевич – канд. мед. наук, преподаватель каф. военно-морской и госпитальной терапии ФГБВОУ ВПО ВМА им. С.М.Кирова

Гришаев Сергей Леонидович – д-р мед. наук, доц., зам. нач. каф. военно-морской и госпитальной терапии ФГБВОУ ВПО ВМА. E-mail: grishayev_med@mail.ru

Никифоров Виктор Сергеевич – д-р мед. наук, проф. каф. функциональной диагностики ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова

Филиппов Александр Евгеньевич – д-р мед. наук, проф. 1-й каф. (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВПО ВМА им. С.М.Кирова

В отличие от относительной простоты распознавания симптомных форм атеросклероза оценка риска развития его клинических проявлений в большой популяции лиц без выраженных симптомов болезни представляет значительные сложности. Использование Фремингемской модели или модели SCORE считается наиболее подходящим путем для скрининга глобального риска в качестве первоначальной его оценки.

В то же время наша способность точно определять риск остается весьма ограниченной, особенно для тех лиц, которые находятся в промежуточном диапазоне риска на основе стандартной его оценки. К последней группе относятся многие люди с бессимптомным, или субклиническим, атеросклерозом. Так,

при оценке около 1,1 млн случаев инфаркта миокарда (ИМ), ежегодно регистрируемых в США, оказалось, что 650 тыс. из них развивались без предвестников, и только в 450 тыс. (41%) случаев ИМ предшествовала нестабильная стенокардия [1]. Это особенно критично для лиц, у которых первые проявления ишемической болезни сердца (ИБС) заканчиваются внезапной сердечной смертью или инвалидностью [2].

Очевидно, что значимое снижение сердечно-сосудистой заболеваемости в этих группах может быть достигнуто только при использовании индивидуального профилактического подхода. В то же время его реализация сдерживается из-за недостаточности методологической базы. Существующие системы оценки суммарного сердечно-сосудистого риска на осно-

Таблица 1. ССС, включая эквиваленты ИБС, за 10-летний период наблюдений

Конечные точки исследования	Всего, n	Частота, Pt, %
Сердечно-сосудистая смерть	–	–
ИМ (нефатальный)	4	1,93
Стабильная стенокардия	10	4,83
Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей	3	1,45
Острое нарушение мозгового кровообращения	3	1,45
Итого	20	9,66

ве учета известных больших факторов риска относятся к категории популяционных [3] и не позволяют реализовать индивидуальный профилактический подход в полном объеме.

Цель исследования – изучить возможности метода статусметрии в оценке 10-летнего риска развития клинических проявлений атеросклероза у мужчин среднего возраста, занятых в сфере переработки нефти.

Материал и методы

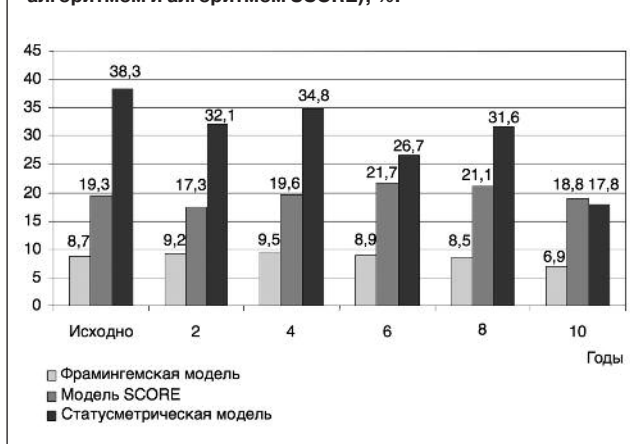
Работа основана на результатах комплексного обследования состояния здоровья социально однородной группы мужчин (n=207) – работников НПП «КИНЕФ», проживающих в г. Кириши Ленинградской области и находящихся на диспансерном динамическом наблюдении в обусловленные протоколом исследования сроки (10 лет), не имевших клинических проявлений атеросклероза по данным первичного обследования. Средний возраст составил $45,6 \pm 2,94$ года, из них в возрасте до 50 лет – 32%, от 50 до 60 лет – 68% мужчин. Общее число валидных за 10 лет наблюдений составило 2414.

Каждый пациент проходил углубленное медицинское обследование, включавшее сбор жалоб, врачебный осмотр, общеклинические анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови, регистрацию электрокардиографии, ультразвуковое исследование сердца и внутренних органов живота, щитовидной железы, консультации специалистов (кардиолога, эндокринолога и хирурга) не реже двух раз в год. Оценка сердечно-сосудистого риска проводилась по Фремингемскому алгоритму, алгоритму SCORE и методу статусметрии.

Из больших факторов риска наиболее распространенными по частоте выявления были нарушения липидного обмена. Гиперхолестеринемия (холестерин – $\text{ХС} > 5,2$ ммоль/л) и гиперлипопротеинемия (липопротеины низкой плотности выше $3,4$ ммоль/л) выявлялись в 87 и 86% случаев, гипо-а-холестеринемия (липопротеины высокой плотности – ЛПВП менее $1,0$ ммоль/л) – в 57% и гипертриглицеридемия (триглицериды выше $1,7$ ммоль/л) – в 46% случаев. Активными курильщиками были 1/3 мужчин. Артериальная гипертензия 1–2-й степени диагностирована у 26%, неблагоприятную наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям имели 18% мужчин.

Европейский алгоритм SCORE учитывает 5 независимых переменных: пол, возраст, курение, уровень систолического артериального давления (АД) и общего ХС [4]. Американский алгоритм оценки риска учитывает, помимо перечисленных больших факторов риска, также уровень ЛПВП [5]. Метод статусметрии оценивает величину риска по 22 показателям: параметрам периферической (систолическое, диастолическое и пульсовое АД) и центральной (ударный и минутный объем кровообращения, среднее динамическое давление) гемодинамики, частоте

Рис. 1. Частота выявления лиц с высоким риском по статусметрической модели (в сравнении с Фремингемским алгоритмом и алгоритмом SCORE), %.



пульса, индексу массы тела, состоянию углеводного (глюкоза натощак), белкового (мочевая кислота, мочевина, креатинин) и липидного (ХС, липопротеины низкой плотности, ЛПВП, триглицериды, индекс атерогенности) обмена, показателям периферической крови [6]. «Водоразделом» между низким и высоким риском по модели SCORE является порог в 5%, по Фремингемской модели – 20% и по модели статусметрии – 62%.

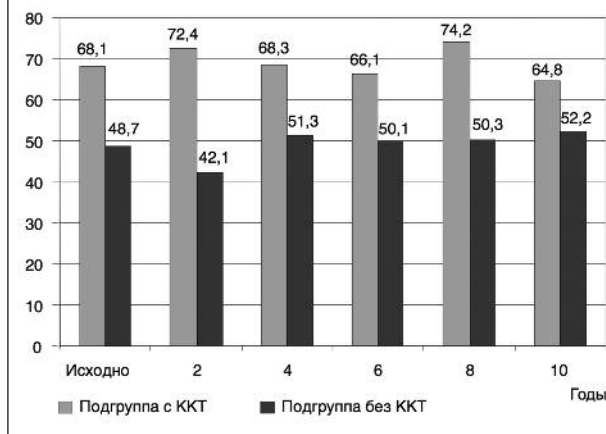
В зависимости от определившегося к окончанию срока наблюдения исхода все мужчины, участвовавшие в исследовании, были разделены на 2 основные группы. В 1-ю группу вошли 20 (9,7%) пациентов, достигших на протяжении 10-летнего периода наблюдений комбинированной конечной точки (ККТ). Группу 2 составили 187 пациентов без сердечно-сосудистых событий – ССС (табл. 1).

Как следует из табл. 1, ССС с фатальным исходом за отмеченный период времени не выявлено. Четверо больных перенесли крупноочаговый ИМ, трое из них в дальнейшем были подвергнуты операциям коронарной реваскуляризации. У 10 человек была диагностирована ИБС в форме стабильной стенокардии напряжения, верифицированная данными коронарографии [3] и нагрузочных тестов (велоэргометрия – 6). Четверо из этих пациентов в последующем прошли через операции реваскуляризации миокарда (стентирование). Острое нарушение мозгового кровообращения в форме ишемического инсульта перенесли 3 пациента. И у троих больных выявлены гемодинамически значимые атеросклеротические поражения сосудов нижних конечностей, одному из которых в последующем выполнено стентирование правой бедренной артерии, второму произведено оперативное удаление фрагментированной бляшки правой бедренной артерии.

Математическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета прикладных ста-

Таблица 2. Данные регрессионной функции для зависимой переменной «ССС» ($R=0,52$; $F=77,32$; $p<0,0000$)

	Beta	Стандартная ошибка Beta	B	Стандартная ошибка B	T	Уровень значимости, p
Константа			0,089	0,017	5,11	0,000000
X	0,25	0,043	1,185	0,0011	8,09	0,000000

Рис. 2. Риск развития ССС по алгоритму статусметрии исходно и на протяжении 10 лет наблюдений в неоднородных по исходам подгруппах, %.

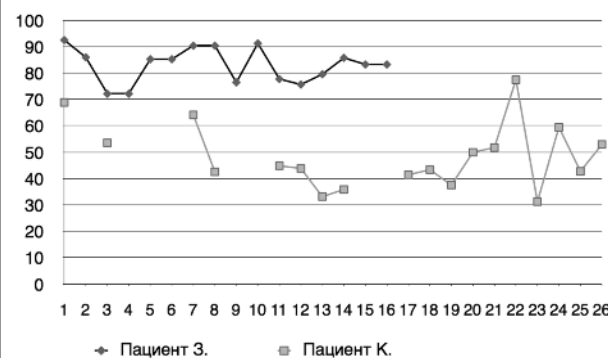
тистических программ CCS Statistica for Windows v.6.0.437.0 (2002 г.).

Результаты и их обсуждение

Частота отнесения субъектов к группе высокого риска при первичном обследовании, а также на протяжении всего периода наблюдения по трем анализируемым моделям представлена на рис. 1. По Фремингемской модели к отмеченной когорте риска было отнесено 6,9–9,5% обследованных мужчин, по модели SCORE – 18,8–21,7% и по статусметрической модели, за исключением последнего года наблюдения, – от 26,7 до 38,3% пациентов ($p<0,05$).

Среднестатистический абсолютный 10-летний риск клинических осложнений атеросклероза по Фремингемской модели в группе больных, достигших ККТ, по данным первичного обследования составлял 9,8%. К окончанию наблюдения его показатель увеличился на 25,4% и составил 13,3% ($p<0,05$). Во 2-й подгруппе (без событий) средняя величина риска была значимо ниже и составляла 7,3% при первичном обследовании и 8,1% к окончанию периода наблюдения. Из 20 документально доказанных исходов к категории высокого/очень высокого 10-летнего риска развития ИБС и ее эквивалентов были отнесены при исходном обследовании 5 (20%) больных, во все последующие годы наблюдения – от 2 до 3 (10–15%) человек. Средняя частота отнесения того или иного субъекта к категории высокого риска из группы мужчин, достигших ККТ, за весь период наблюдения составила 13,3%. Данный факт означает, что более 85% наблюдений не распознавались Фремингемской моделью как относящиеся к когорте высокого риска, а обследованные лица не рассматривались в качестве кандидатов для фармакотерапии.

Сходные данные были получены и при анализе информационной значимости модели SCORE. Из 20 документально доказанных исходов к категории высокого/очень высокого 10-летнего риска развития ИБС и ее эквивалентов были отнесены при исходном обследовании 9 (45%) больных, во все последующие годы наблюдения – от 7 до 8 (35–40%) человек. Средняя

Рис. 3. Динамика статусметрического риска у пациентов 3. и К., %.

частота отнесения того или иного субъекта к категории высокого риска из подгруппы больных с реально состоявшимися ССС за весь период наблюдения составила 41%. Как и в случае оценки риска по Фремингемской модели, полученный результат нельзя признать удовлетворительным в связи с большой вероятностью ложноотрицательного ответа (ошибки 1-го рода).

Средние значения суммарного 10-летнего риска в неоднородных по отношению к определившемуся исходу подгруппах при первичном обследовании и на всем протяжении наблюдения согласно статусметрическому алгоритму представлены на рис. 2. В подгруппе лиц, достигших за период наблюдения ККТ, его средняя величина при первичном обследовании составила 68,1%, тогда как в подгруппе лиц, не достигших ККТ – 48,7%. В последующий период наблюдения величина риска варьировала от 62 до 72% в 1-й подгруппе и от 47 до 52% – во 2-й подгруппе ($p<0,05$).

Таким образом, во всех наблюдениях средняя величина риска развития ССС в подгруппе больных, у которых эти события реально состоялись, оценивалась как «высокая» ($\geq 62\%$). В то же время в подгруппе больных без ССС риск был низким на всем протяжении наблюдений. Различия были значимыми в пределах 95% доверительного интервала. Результат отличался от показателей, полученных при расчете риска по Фремингемской модели и модели SCORE.

Для более детальной оценки возможностей прогнозирования 10-летнего риска развития ССС у мужчин, занятых в сфере переработки нефти, был использован регрессионный анализ. Прогнозируемым признаком-откликом (Y) являлся определившийся исход за 10-летний период наблюдений: 0 – благоприятный, без ССС, 1 – неблагоприятный, с ССС. В качестве влияющего фактора (X) рассмотрен статусметрический риск на двух уровнях: 1-й – $\leq 50\%$, 2-й – $> 50\%$.

В табл. 2 приведены коэффициенты модели (B), коэффициент корреляции, уровень значимости и стандартная ошибка прогноза, из которых следует, что нами получено статистически значимое ($R=0,52$, $F=77,32$, $p<0,0000$) уравнение зависимости развития ССС на протяжении 10 лет от уровня статусметриче-

ского риска следующего вида: $=0,089+1,185 \cdot X$. Сравнение прогнозируемых значений параметра и остатков свидетельствовало о том, что они близки к нормальному распределению.

Классификация всех наблюдений за 10-летний период по признаку «благоприятный–неблагоприятный исход» показала, что из 1908 наблюдений за лицами, не достигшими ККТ, правильно были классифицированы 1425. Из 506 наблюдений за субъектами, достигшими ККТ, правильно были классифицированы 374. Чувствительность модели составила 73,9%, специфичность – 74,7%, общая информационная значимость – 74,5%, что является достаточным для ее использования в клинической практике.

Далее приведем два типичных примера.

Больной З., 46 лет (идентификационный номер 204659486621696). Клинический диагноз (2002 г.): Гипертоническая болезнь I стадии, артериальная гипертензия 2-й степени, риск «3». Гиперлипотеинемия типа IIa. Н–0. В 2004 г. при очередном профилактическом обследовании у больного диагностируется нарушение толерантности к глюкозе, с 2005 г. установлен сахарный диабет типа 2 легкого течения и гипертоническая болезнь II стадии, артериальная гипертензия 2-й степени, риск «3».

Базисная терапия: арифон ретард 2,5 мг по 1 таблетке утром под контролем АД, нолипрел – 1 таблетка в день, кардиомагнил 75 мг – 1 таблетка ежедневно (4–5 мес), липримар – 10 мг на ночь, длительно. Комплаентность терапии низкая. В декабре 2007 г. пациент перенес передний перегородочный ИМ. Динамика статистического риска пациента («3») до развития ИМ представлена на рис. 2. С 2002 по 2007 г. ему было выполнено 16 обследований (не менее 2–3 раз в 1 год), результаты которых свидетельствуют о том, что на всем протяжении наблюдения вплоть до развития события величина его риска оценивалась как «высокая» (от 72 до 94%).

Пациент К., 46 лет (идентификационный номер 205711753609216). Клинический диагноз (2002 г.): Гипертоническая болезнь I стадии, артериальная гипертензия 1-й степени, риск «2». Алиментарно-конституциональное ожирение 1-й степени. С 2008 г. устанавливается диагноз: Гипертоническая болезнь II стадии без изменения категории риска. Базисная терапия: диован 160 мг по 1 таблетке 1 раз в день под контролем АД, тромбо АСС 100 мг 1 раз в день (длительно), зокор 10 мг по 1 таблетке на ночь, длительно. Комплаентность терапии высокая. В период с 2002 по 2012 г. пациенту было проведено 18 обследований с измерением величины риска по статистическому алгоритму.

Представленные на рис. 3 данные свидетельствуют о том, что на всем протяжении наблюдения риск в основном оценивался как «низкий», хотя иногда и встречались значения более 62%.

Выводы

1. Традиционные системы оценки риска большую часть наблюдений из числа лиц, достигших на протяжении 10-летнего периода времени ККТ, классифицируют неверно, что не удовлетворяет требованиям индивидуальной оценки риска в анализируемой ограниченной выборке.
2. Статистический алгоритм, в отличие от принятых систем стратификации риска, значимо чаще относит исследуемых субъектов к категории высокого риска и значимо реже – к категории низкого риска.
3. Классификационные возможности статистики в разделении обследованных мужчин ограниченной выборки на альтернативные по ККТ подгруппы значительно выше, чем возможности традиционных систем стратификации риска.

Литература

1. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999; 353: 89–92.
2. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 970–1062.
3. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP et al. Estimation of ten year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987–1003.
4. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society. *Atherosclerosis* 2011; 217S: S1–S44.
5. Grundy SM, Becker D, Luther TC et al. Adult Treatment Panel III (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults). *JAMA* 2001; 285: 2486.
6. Бовтюшко ВГ, Бовтюшко ПВ, Поддубский ГА, Юсупов АН. Способ индивидуальной количественной оценки риска развития клинических проявлений атеросклероза. (Патент на изобретение №2385668. Заявление 13.07.2007, зарегистрирован 10.04.2010).

— * —

Предикторы ОНМК и летальных исходов с позиции биопсихосоциального подхода (популяционное исследование)

С.Ю.Штарик¹, М.М.Петрова¹, Н.П.Гарганеева²

¹ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет

им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России;

²ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск

Резюме. Среди взрослого населения г. Красноярска определена эпидемиологическая ситуация по тревожно-депрессивным расстройствам и артериальной гипертензии, а также их взаимосвязь. Выявлено, что расстройства депрессивного спектра и их прогрессирование являются факторами риска развития острого нарушения мозгового кровообращения, а высокий уровень тревожности – фактором риска развития острого нарушения мозгового кровообращения и летальных исходов.

Ключевые слова: тревожно-депрессивные расстройства, артериальная гипертензия, острое нарушение мозгового кровообращения, летальный исход.

Predictors of acute cerebrovascular stroke and death from the perspective of a biopsychosocial approach (population survey)

S.Yu.Shtarik¹, M.M.Petrova¹, N.P.Garganeyeva²

¹Krasnoyarsk State Medical University named of the Professor V.F.Voino-Yasenetsky

²Siberian State Medical University

Summary. Among the adult population of Krasnoyarsk defined epidemiological situation of anxiety and depression and hypertension, as well as their relationship. Revealed that the depression and their progression are risk factors for acute cerebrovascular stroke, and high level of anxiety – a risk factor for acute cerebrovascular stroke and death.

Key words: depression, anxiety, hypertension, acute cerebrovascular stroke, death.

Сведения об авторах

Штарик Светлана Юрьевна – д-р мед. наук, доц. каф. поликлин. терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом ПО ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого. E-mail: Shtarik@yandex.ru

Петрова Марина Михайловна – д-р мед. наук, проф., проректор по науч. работе, зав. каф. поликлин. терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом ПО ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого. E-mail: stk99@yandex.ru

Гарганеева Наталья Петровна – д-р мед. наук, проф. каф. поликлин. терапии ГБОУ ВПО СибГМУ, сотр. отд-ния психосоматических исследований ФГБУ НИИ психического здоровья ТНЦ СО РАМН. E-mail: garganeyeva@mail.tomsknet.ru

Проблема тесной взаимосвязи психического и соматического здоровья не перестает быть актуальной на протяжении многих десятилетий. В последние годы значительно возрос интерес к изучению психосоматических аспектов, отражающих возникновение и течение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности артериальной гипертензии (АГ). В первую очередь это связано с широкой распространенностью АГ и психических расстройств в популяции.

Соматопсихические взаимоотношения в целом и взаимосвязь между настроением и состоянием сердечно-сосудистой системы в частности интересовали врачей, пожалуй, еще со времен Гиппократов. Однако первым по-настоящему научным описанием данной проблемы, по-видимому, следует считать сообщение В.Мальберга, опубликованное в 1937 г. в Американском журнале психиатрии, о том, что больные меланхолией имеют гораздо больший риск смерти, чем в общей популяции, а частота сердечно-сосудистой смерти у них выше на 40% [23]. Влияние психоэмоционального состояния на организм человека и, в частности, на сердечно-сосудистую систему стали серьезно изучать с начала XX в., что нашло отражение в работах W.Cannon (1929 г.), Г.Ф.Ланга (1950 г.), А.Л.Мясникова (1965 г.). Исследования последних лет

установили, что в странах с кризисным развитием экономики распространенность АГ среди мужчин 25–44 лет в 2 раза больше, чем в индустриально развитых странах [6]. В других работах отмечали увеличение частоты АГ в группах лиц, труд которых характеризуется интенсивным нервно-психическим напряжением [4, 9, 24, 30].

В настоящее время рассматриваются и интенсивно изучаются патофизиологические механизмы, объясняющие связь между депрессией и/или тревогой и ССЗ, в частности АГ. Один механизм связан с активацией при депрессии гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с усилением выработки гормона коры надпочечников кортизола. Хроническая гиперкортизолемика может привести к снижению инсулинорезистентности, развитию АГ, гиперпродукции стероидов, повышающих риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Также при тревожно-депрессивных расстройствах (ТДР) отмечается гиперактивность симпатикоадреналовой системы. Присутствие больным с тревожными расстройствами повышенный уровень катехоламинов в крови способствует повышению уровня артериального давления, а также риску активации тромбоцитов, процессов агрегации и дальнейшего тромбообразования, тесно связанных с развитием острых коронарных синдро-

мов [12, 25]. В 2008 г. J.Davis и соавт. было проведено популяционное ретроспективное исследование по изучению связи депрессии с темпами прогрессирования ССЗ с использованием административных данных большой страховой компании Гавайских островов [22]. Число лиц, которые были проанализированы по пяти медицинским заболеваниям, составило около 600 тыс. первоначально здоровых людей. Среди пациентов, перенесших эпизод большой депрессии в предшествующем году, на 50–100% чаще диагностировали АГ или дислипидемию, чем в группе сравнения. У депрессивных больных с дислипидемией АГ развивалась существенно раньше, а ишемическая болезнь сердца (ИБС) – почти в 2 раза быстрее, чем у пациентов без депрессии. Частота встречаемости депрессии была выше у пациентов с АГ или дислипидемией, у которых впоследствии развилась ИБС или застойная сердечная недостаточность. Возраст здоровых пациентов – в среднем 48 лет, в то время как возраст пациентов с ССЗ – от 50 до 65 лет. Чуть более 1/2 пациентов были женщины. Частота тяжелой депрессии колебалась от 4 до 7% в 1 год, пациенты без хронических заболеваний имели низкую частоту депрессии.

На основании сказанного можно сделать вывод, что депрессия является независимым фактором риска развития АГ, повышает вероятность развития ИБС, увеличивает частоту осложнений и летальность кардиологических больных, в том числе внезапную смерть [15, 19, 21, 28]. Прослеживается также четкая связь между повышением уровня тревожности и АГ. Так, если среди больных с соматическими заболеваниями патологическая тревога выявляется у 11,9%, то у пациентов с АГ этот показатель колеблется от 14 до 66% [3]. Разброс цифр объясняется разной представленностью основных этиопатогенетических факторов развития патологической тревоги при сосудистых заболеваниях.

У пациентов с АГ наличие депрессии было связано с возрастанием риска инсульта (2,3–2,7 раза) и сердечно-сосудистой смертности [29]. В исследовании SHEP у пожилых пациентов повышение выраженности депрессии по шкале CES-D на 5 пунктов было связано с возрастанием смертности на 25%, а риска инсульта или инфаркта – на 18% [14]. Депрессия существенно снижает приверженность гипотензивной терапии [16]. Терапия депрессии с помощью антидепрессантов почти в 2 раза повысила приверженность гипотензивным препаратам (78% vs 31%; $p < 0,001$) и позволила добиться более низкого артериального давления (127/76 мм рт. ст. vs 141/85 мм рт. ст.) [18].

Тревога, как и депрессия, ассоциируется с повышением риска АГ в 1,8 раза, по данным исследования NHANESI, где период наблюдения составил 7–16 лет [20]. В отличие от женщин у мужчин среднего возраста с тревогой риск АГ был повышен в 2,2 раза, по данным 20-летнего наблюдения во Фремингемском исследовании [26]. В более позднем финском 9-летнем наблюдении у женщин среднего возраста высокий уровень тревоги, гнева и низкая социальная поддержка ассоциировались с повышением риска АГ [27]. В то же время в двух эпидемиологических исследованиях связи тревоги и риска развития АГ выявлено не было [13, 17].

Важно отметить тесную коморбидность депрессивных и тревожных расстройств. Депрессия почти всегда сопровождается тревожной симптоматикой. У части больных тревога выступает в качестве продромального признака депрессии [8].

Адекватное лечение депрессии с помощью современных антидепрессантов не только приводит к улучшению психоэмоционального состояния больных, но и повышает эффективность лечения имеющих у них коморбидных соматических заболеваний. Это еще раз подтвердила терапевтическая часть программы «КОМПАС» [7]. Лечение депрессии в учреждениях общемедицинского профиля рассматривается в качестве важного мероприятия, позволяющего снизить риск инвалидизации вследствие депрессивных расстройств и бремя, которое несет общество в связи с высокой распространенностью депрессии [1, 5, 10, 11].

Все изложенное свидетельствует об актуальности изучения пограничных психических расстройств во взаимосвязи с АГ, сердечно-сосудистыми катастрофами и летальными исходами среди населения.

Цель исследования – оценить изменения психологического статуса за 2 года наблюдений (2004–2006 гг.) и их взаимосвязь с АГ и конечными точками ССЗ (острый инфаркт миокарда – ОИМ, острое нарушение мозгового кровообращения – ОНМК – и летальный исход) за 5 лет динамического наблюдения (2004–2008 гг.) среди взрослого населения г. Красноярск.

Материал и методы исследования

В г. Красноярске с февраля 2004 г. в 10 городских поликлиниках проводилось обследование жителей домохозяйств. Методом случайной выборки были взяты под наблюдение 474 человека неорганизованного населения в возрасте от 19 до 64 лет. При постановке на учет оформлялась специально разработанная карта, где со слов обследуемого, а также согласно сведениям амбулаторной карты больного регистрировались данные о курении, приеме алкоголя, наличии АГ, других обстоятельствах, оказывающих влияние на развитие ССЗ и являющихся факторами риска развития летального исхода. В 2008 г. по списочному составу лиц, включенных в исследование, устанавливались субъекты, достигшие конечной точки за период наблюдения с 2004 по 2008 г. Для оценки психического состояния пациентов использовались психометрические опросники (оценочные шкалы), применяемые в общей медицинской практике: опросник депрессии Бека, опросник личностной и реактивной тревожности Спилбергер–Ханина. В 2004 г. тест Бека заполнили 474 человека, тест Спилбергер–Ханина – 467 человек. Одновременно тесты Бека и Спилбергер–Ханина заполняли 446 человек. В 2006 г. повторное психометрическое исследование прошел 381 (85,4%) человек. Надежность, высокая чувствительность и специфичность BDI в России были установлены в ходе исследования, проведенного на этапе подготовки к выполнению программы «КОМПАС» [2]. Результаты этого исследования показали, что при использовании данных тестов с учетом оптимальных точек отграничения риск пропустить депрессию невелик. Принимая во внимание эти обстоятельства, применялась терминология, предложенная координаторами программы «КОМПАС»:

- при суммарном балле меньше 12 полагали, что у лица отсутствуют достоверные признаки расстройств депрессивного спектра (РДС) – норма;
- при сумме баллов 12 и выше в тесте BDI считали, что пациент обнаруживает РДС;
- сумма баллов 20 и выше свидетельствует о наличии выраженного депрессивного состояния (ДС).

Среди РДС (12 баллов и более по BDI) выделяли следующие степени тяжести:

- легкая – 12–20 баллов;
- средняя или умеренная – 21–26 баллов;
- тяжелая – ≥ 27 баллов.

Расшифровка теста тревожности Спилбергера–Ханина проводилась с помощью экспертной системы 2000–2003 гг., разработанной в научно-медицинском центре «РАДИКС» профессорами Т.А. Айвазян и В.П. Зайцевым, – в этой системе выделяют низкий, нормальный, повышенный, выраженный и высокий уровни реактивной и личностной тревоги.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ SPSS (SPSS Inc., 2004, США, выпуск 13). При анализе количественных показателей проводилось вычисление медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25–Q75). Для сравнения двух независимых выборок использовался тест Манна–Уитни. Сравнение дихотомических номинальных (категориальных) переменных проводилось с применением χ^2 («хи-квадрат») Пирсона. Считали, что существует значимое различие между наблюдаемой и ожидаемой частотой, если нормированный (стандартизованный) остаток больше или равен 2. Критический уровень значимости (p) принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Медиана возраста лиц, включенных в исследование, составила 43,2 (29,6–51,9) года. Мужчин было 166 (35,0%), женщин – 308 (65,0%) человек. Медиана возраста мужчин равнялась 42,5 (28,7–51,5) года, женщин – 43,5 (30,3–52,2) года. В 2004 г. среди мужчин и женщин РДС встречались одинаково часто (33,7% vs 35,1%; $p=0,655$). Нуждались в консультации психиатра 11,4% населения, у которых по тесту Бека было выявлено ДС. Низкий уровень реактивной тревожности (PeT) был отмечен у 64 (13,7%) человек, нормальный – у 262 (56,1%), повышенный – у 111 (23,8%), выраженный – у 26 (5,6%) и высокий – у 4 (0,9%) человек. Уровни личностной тревожности (ЛиТ) в выборке распределились следующим образом: низкий – 49 (10,5%), нормальный – 275 (58,9%), повышенный – 130 (27,8%) и выраженный – 13 (2,8%) человек. Высокий уровень ЛиТ среди лиц, участвующих в психологическом тестировании, не был диагностирован. Таким образом, уровень PeT выше нормы был зарегистрирован у 30,2% лиц и ЛиТ – у 30,6% лиц среди взрослого населения г. Красноярск.

Распространенность АГ среди взрослого населения г. Красноярск составила 42,1%. Среди пациентов с АГ РДС встречались значительно чаще по сравнению с лицами без АГ (47,5% vs 26,9%; $p=0,000$ по критерию Манна–Уитни). ДС среди лиц с АГ диагностированы почти в 2,5 раза чаще по сравнению с лицами без АГ (18,6% vs 7,1%; $p=0,000$ по критерию Манна–Уитни). При наличии АГ доля лиц с уровнем тревожности выше нормы (PeT – 39,9% и ЛиТ – 42,1%) была значительно больше, чем при отсутствии АГ (PeT – 24,2%; $p=0,000$ и ЛиТ – 23,5%; $p=0,000$). Для пациентов с АГ по сравнению с лицами без АГ характерно наличие выраженной PeT (10,7% vs 2,4%), повышенной ЛиТ (38,2% vs 21,5%). Для лиц без АГ больше свойственен низкий уровень ЛиТ по сравнению с больными АГ (14,2% vs 4,5%).

За период 2004–2006 гг. среди взрослого населения в г. Красноярске отмечалось увеличение РДС (с 34,6 до 45,9%) и ДС (с 11,4 до 17,1%), а также их тяжести (с 8,2 до 10,2 балла; $p=0,003$). При сравнении тревожных расстройств наблюдалась обратная кар-

тина: уменьшились их распространенность по сравнению с 2004 г. (PeT – с 30,2 до 23,6% и ЛиТ – с 30,6 до 22,9%) и тяжесть (PeT – с 44,7 до 41,7 балла; $p=0,000$; ЛиТ – с 46,5 до 43,3 балла; $p=0,000$).

За 2004–2008 гг. среди лиц (474 человек), которым проводили психометрическое обследование (тесты Бека и Спилбергера–Ханина) в 2004 г., ОИМ был диагностирован у 5 человек (2004 г. – 1, 2006 г. – 1, 2007 г. – 1, 2008 г. – 2), ОНМК – у 5 (каждый год – 1 человек) и летальный исход – у 5 человек (2006 г. – 3, 2007 г. – 2).

Анализ конечных точек в зависимости от результатов психометрического тестирования не показал взаимосвязи между летальным исходом и уровнями РДС по тесту BDI ни в 2004 г. ($\chi^2=1,501$, $\kappa=3$; $p=0,682$), ни в 2006 г. ($\chi^2=2,598$, $\kappa=3$; $p=0,458$). Однако мы выявили зависимость между летальным исходом и уровнями тревожности по тесту Спилбергера–Ханина за 2006 г. (по PeT – $\chi^2=13,951$, $\kappa=4$; $p=0,007$, по ЛиТ – $\chi^2=18,571$, $\kappa=4$; $p=0,001$). Согласно стандартизованным остаткам (при PeT 3,7 и ЛиТ 4,1) у лиц, которые умерли после тестирования 2006 г. в период до 2008 г. (5 человек), значимо чаще по сравнению с выжившими регистрировались высокие уровни как PeT (20,0% vs 1,1%), так и ЛиТ (20,0% vs 0,8%).

Отсутствовала взаимосвязь между ОИМ и уровнями тревожности по тесту Спилбергера–Ханина как в 2004 г. (по PeT $\chi^2=1,591$, $\kappa=4$; $p=0,810$, по ЛиТ $\chi^2=0,941$, $\kappa=3$; $p=0,816$), так и в 2006 г. (по PeT $\chi^2=3,249$, $\kappa=4$; $p=0,517$, по ЛиТ $\chi^2=1,702$, $\kappa=4$; $p=0,790$), между уровнями РДС по тесту BDI – как в 2004 г. ($\chi^2=4,022$, $\kappa=3$; $p=0,259$), так и в 2006 г. ($\chi^2=1,038$, $\kappa=3$; $p=0,792$).

Установлена взаимосвязь между возникновением ОНМК в период 2004–2008 гг. и депрессией. У пациентов, у которых за период наблюдения развивалось ОНМК, в 2004 г. значимо чаще по сравнению с лицами без ОНМК регистрировалась умеренная депрессия (50,0% vs 7,0% у лиц без ОНМК; $p=0,011$), а в 2006 г. – тяжелая депрессия по тесту BDI (60,0% vs 5,3%; $p=0,000$). Выявлена также взаимосвязь между ОНМК и уровнями тревожности по тесту Спилбергера–Ханина (по PeT $\chi^2=16,617$, $\kappa=4$; $p=0,002$, по ЛиТ $\chi^2=19,000$, $\kappa=4$; $p=0,001$). С учетом стандартизованных остатков в таблицах сопряженности можно сделать вывод, что среди лиц, у которых диагностировано ОНМК за период 2004–2008 гг., при психометрическом тестировании в 2006 г. по сравнению с лицами без ОНМК чаще отмечались высокие уровни PeT (20,0% vs 1,1%) и ЛиТ (20,0% vs 0,8%).

Заключение

Таким образом, учитывая все сказанное ранее, можно сделать вывод, что среди взрослого населения в г. Красноярске отмечается увеличение РДС, а также их тяжести. Снижение распространенности тревожных расстройств и их тяжести свидетельствует об уменьшении боязни неопределенных событий в жизни человека, но взгляд на будущее – пессимистичный, учитывая рост и тяжесть РДС.

Распространенность РДС (34,6%) и АГ (42,1%) среди взрослого населения г. Красноярск сопоставима. Среди пациентов с АГ по сравнению с лицами без АГ расстройства депрессивного спектра и уровень тревожности выше нормы встречаются значимо чаще.

Анализ конечных точек в зависимости от результатов психометрического исследования показал отсутствие взаимосвязи между ОИМ и уровнями тревожности по тесту Спилбергера–Ханина, и уровнями РДС по тесту BDI как в 2004 г., так и в 2006 г. Установлено, что среди лиц, у которых диагностировано

ОНМК за период 2004–2008 гг., наблюдалось нарастание тяжести депрессии по тесту BDI (умеренной в 2004 г. и тяжелой в 2006 г.), а при психометрическом тестировании в 2006 г. отмечались высокие уровни РеТ и ЛиТ. В 2006 г. у лиц, которые умерли после тестирования в период до 2008 г., регистрировались высокие уровни как РеТ, так и ЛиТ.

Учитывая масштабы распространенности ТДР (у каждого третьего мужчины и каждой второй женщины среди взрослого населения крупного промышленного центра Восточной Сибири) и прогностическую значимость их в отношении осложнений ССЗ, считаем, что ставка психиатра/психотерапевта должна быть предусмотрена штатным расписанием в каждой участковой поликлинике. Высокая частота ТДР при гипертонической болезни и возникновение порочного круга между ТДР и АГ в клинике этого заболевания выдвигает в сферу высокой актуальности коррекцию ТДР у больных с гипертонической болезнью.

Литература

1. Аведисова А.С. Депрессия и тревога: диагностика и лечение. М.: Сервье, 2003.
2. Андрищенко А.В., Дробизев М.Ю., Добровольский А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(d) в диагностике депрессий в общей медицинской практике. Журн. неврологии и психиатрии. 2003; 5: 11–7.
3. Ванчакова Н.П., Попов А.П. Тревожные расстройства у пациентов с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца и опыт их коррекции Тенотеном. Поликлиника. 2007; 2: 74–8.
4. Концевая А.В., Калинина А.М., Григорян Ц.А. Поведенческие факторы риска и их коррекция в организованных коллективах. Аналитический обзор. Профилактическая медицина. 2009; 4: 8–15.
5. Краснов В.Н. Психиатрические расстройства в общей медицинской практике. РМЖ. 2001; 9: 1187–91.
6. Ольбинская Л.И. Артериальные гипертензии. М.: Медицина, 1998.
7. Ольбинская Л.И. Лечение депрессии в клинике внутренних болезней: взгляд терапевта. Депрессия в общей практике. Проблемы и решения. М.: Сервье, 2004; с. 6–8.
8. Погосова Г.В., Тихомирова Л.А. Депрессивные расстройства и сердечно-сосудистые заболевания. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2004; 3: 10–3.
9. Антропова О.Н. и др. Профессиональный стресс и развитие стресс-индуцированной гипертонии. Кардиология. 2009; 6: 27–30.
10. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине. Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2001.
11. Старостина Е.Г. Генерализованное тревожное расстройство и симптомы тревоги в общей медицинской практике. РМЖ. 2004; 12 (22): 2–7.
12. Недоступ А.В. и др. Тревожно-депрессивные и нейромедиаторные нарушения у больных гипертонической болезнью, влияние на них терапии цитрамилом. Терапевт. арх. 2005; 11: 55–62.
13. Shinn EH et al. Blood pressure and symptoms of depression and anxiety: a prospective study. Am J Hypertens 2001; 14 (7) [Pt. 1]: 660–4.
14. Wassertheil-Smoller S et al. Change in depression as precursor of cardiovascular events. SHEP Cooperative Research Group (Systolic Hypertension in the elderly). Arch Intern Med 1996; 156 (5): 553–61.
15. Dunbam NC, Sager MA. Functional status, symptoms of depression, and the outcomes of hospitalization in community-dwelling elderly patients. Arch Fam Med 1994; 3: 676–81.
16. Wang PS et al. Effects of noncardiovascular comorbidities on anti-hypertensive use in elderly hypertensives. Hypertension 2005; 46 (2): 273–9.
17. Hildrum B, Mykletun A, Holmen J, Dahl AA. Effect of anxiety and depression on blood pressure: 11-year longitudinal population study. Br J Psychiatry 2008; 193 (2): 108–13.
18. Bogner HR et al. Integration of depression and hypertension treatment: a pilot, randomized controlled trial. Ann Fam Med 2008; 6: 295–301.
19. Jaffe A, Froom J, Galambos N. Minor depression and functional impairment. Arch Fam Med 1994; 3: 1081–6.
20. Jonas BS, Franks P, Ingram DD. Are symptoms of anxiety and depression risk factors for hypertension? Longitudinal evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. Arch Fam Med 1997; 6 (1): 43–9.
21. Kessler RC et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 1994; 51: 8–19.
22. Davis J et al. Major depression associated with rates of cardiovascular disease state transitions. Am J Manag Care 2008; 14 (3): 125–9.
23. Malzberg B. Mortality among patients with involutional melancholia. Am J Psychiatry 1937; 93: 1231–8.
24. Nakanishi N, Suzuki K, Tatara K. Clustering of cardiovascular risk factors and risk of development of hypertension in Japanese male office workers. J Cardiovasc Risk 2003; 10 (3): 213–20.
25. Nemeroff CB, Musselman DL. Are platelets the link between depression and ischemic heart disease? Am Heart J 2000; 140: S57–S62.
26. Markovitz JH et al. Psychosocial predictors of hypertension in the Framingham Study. Is there tension in hypertension? JAMA 1993; 270 (20): 2439–43.
27. Rabkin JG, Charles E, Kass F. Hypertension and DSM-III depression in psychiatric outpatients. Am J Psychiatry 1983; 140 (8): 1072–4.
28. Jiang W et al. Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure. Arch Intern Med 2001; 161: 1849–56.
29. Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG, Berkman LF. Depressive symptomatology and hypertension-associated morbidity and mortality in older adults. Psychosom Med 1995; 57: 427–35.
30. Smith I, Winnubst AM, Schabracq MJ. Psychosomatic disorders, stress and social environments. 14th World Congress on Psychosomatic Medicine: Towards the year 2000. Program and Abstracts. 1997; p. 193–202.

Выбор эффективной комбинированной антиангинальной терапии с помощью парных тестов с физической нагрузкой у больных со стабильной стенокардией напряжения

Е.В.Кокурина, С.К.Кукушкин, Е.В.Бочкарева, В.И.Метелица

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

Резюме. Данные рекомендации содержат методику выбора для больных со стабильной стенокардией напряжения эффективной комбинированной терапии антиангинальными препаратами из трех основных групп (нитраты, антагонисты кальция и β -адреноблокаторы) с помощью повторных тестов с физической нагрузкой на велоэргометре. Представлен способ определения оптимальной комбинации этих препаратов для больного с учетом клинических данных, переносимости и приемлемости предлагаемого лечения.

Методические рекомендации предназначены для врачей-кардиологов, терапевтов, специалистов по функциональной диагностике, а также научных сотрудников специализированных кардиологических подразделений. Рекомендованы Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для системы послевузовского профессионального образования врачей.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, лечение, парные тесты с физической нагрузкой, комбинированная антиангинальная терапия.

Choosing an effective combination of the antianginal therapy for patients with stable angina pectoris using paired tests with physical exercise (guidelines)

Ye.V.Kokurina, S.K.Kukushkin, Ye.V.Bochkareva, V.I.Metelitsa

National Research Centre for Preventive Medicine of Ministry of Healthcare of Russian Federation

Summary. These recommendations contain the procedure for choosing patients with stable angina pectoris and effective combination therapy of antianginal drugs from the three main groups (nitrates, calcium channel blockers and β -blockers) by repeated tests with physical exercise on a bicycle ergometer. We show how to determine the optimal combination of these drugs to the patient considering clinical data, tolerability and acceptability of the proposed treatment.

The guidelines are intended for cardiologists, therapist, specialists in functional diagnosis, and scientific workers specialized in cardiac units. The guidelines are recommended by Educational and Methodological Association of medical and pharmaceutical education in Russian universities as a textbook for doctors' postgraduate education system.

Key words: coronary heart disease, effort angina, treatment, tests paired with physical exercise, combined antianginal therapy.

Сведения об авторах

Кокурина Елена Васильевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения ФГБУ ГНИЦ ПМ

Кукушкин Сергей Кузьмич – канд. мед. наук, рук. отд. последиplomного образования ФГБУ ГНИЦ ПМ. E-mail: sk_kukushkin@gnicpm.ru

Бочкарева Елена Викторовна – д-р мед. наук, рук. лаб. медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения ФГБУ ГНИЦ ПМ

Метелица Владимир Исаакович – д-р мед. наук, проф., с 1988 по 2000 г. – рук. отд. профилактической фармакологии ФГБУ ГНИЦ ПМ

Введение

Нитраты, антагонисты кальция (АК) и β -адреноблокаторы (β -АБ) являются в настоящее время основными группами антиангинальных препаратов (ААП), которые наиболее часто успешно применяются в лечении больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) с приступами стенокардии напряжения (СН). Государственным научно-исследовательским центром профилактической медицины было проведено специальное изучение медикаментозной терапии этих больных в нескольких случайно избранных районных поликлиниках г. Москвы. Было показано, что 1/2 больных со стенокардией проводится комбини-

рованное лечение ААП, причем примерно в 40% случаев лечение начинается сразу с комбинации этих препаратов. Вместе с тем, по данным отечественного многоцентрового клинко-фармакологического изучения эффективности наиболее широко применяемых ААП, лишь 3% больных со стенокардией II–III функционального класса не представляется возможным подобрать эффективное лечение хотя бы одним из препаратов трех основных групп: изосорбида динитрата (нитросорбида 10–20 мг), нифедипина (коринфара 20–30 мг), пропранолола (анаприлина 40–80 мг). Представленные данные показывают, что подавляющему большинству больных со стенокар-

дией может проводиться успешная монотерапия современными ААП.

Известно, что при длительной монотерапии достаточно часто выявляется необходимость ее коррекции, например, из-за развития толерантности к принимаемым препаратам (нифедипин, нитросорбид), устранения побочных реакций (например, тахикардия при приеме нитратов), а также в связи с тем, что клиническое состояние больного требует усиления эффективности лечения. Чаще всего основанием для сочетанного применения ААП является невозможность продолжения лечения только одним препаратом.

Как показывают данные зарубежных исследователей, 2/3 больных с приступами стенокардии находятся на сочетанном лечении ААП. Однако, несмотря на достаточно часто возникающую необходимость назначения разных комбинаций ААП, до последнего времени оставались недостаточно разработанными существенные методические вопросы сочетанного применения этих лекарственных средств.

Обращает на себя внимание противоречивость мнений о рациональных подходах к выбору комбинированного лечения ИБС. Так, одни исследователи считают необходимым начинать лечение больного со стенокардией с монотерапии β -АБ, при необходимости присоединять к ним нитраты (из-за их эффективности и дешевизны), а затем – АК. Другие авторы пытаются обосновать необходимость первоначального лечения этих больных нитратами, затем АК и лишь в последнюю очередь – β -АБ.

Однако очевидно, что нельзя заранее определить какую-либо жесткую схему лечения для всех больных. Выбор ААП, а в особенности комбинации таких препаратов, должен быть индивидуальным и по возможности основываться не только на клинических данных, но и на результатах объективного обследования больного. Тест с физической нагрузкой (ФН), и в частности, тест парных нагрузок на велоэргометре, является в настоящее время одним из основных методов, с помощью которых в условиях многих учреждений практического здравоохранения может быть объективизирован антиангинальный эффект кардиологических препаратов.

Описание метода. Формула

Предлагаемый метод отличается от существующих тем, что представляет комплексный подход к индивидуальному выбору оптимальной комбинации широко применяемых современных ААП из трех основных групп для больных с ИБС, стенокардией. Метод заключается в сравнительном определении антиангинального эффекта этих препаратов при применении их в отдельности и в комбинации с помощью парных тестов с ФН на велоэргометре, а также в оценке взаимодействия комбинируемых препаратов. Представлены критерии комплексной оценки получаемых результатов с учетом эффективности изучаемых препаратов, их побочных явлений и приемлемости для больного назначенного лечения.

Показания к применению метода

Показаниями для назначения комбинированной терапии основными ААП являются:

- невозможность подбора эффективной монотерапии;
- необходимость усиления эффективности проводимой монотерапии (например, в период повышенной физической активности больного или при обострении ИБС) при невозможности повышения доз препаратов из-за их плохой переносимости;

- необходимость коррекции неблагоприятных гемодинамических реакций, возникающих на фоне монотерапии (например, тахикардии, вызванной нитратами или некоторыми АК);
- сочетание стенокардии с артериальной гипертензией, которая не корригируется при монотерапии.

Метод может быть применен среди больных с ИБС, нуждающихся в подборе эффективной антиангинальной терапии, у которых при проведении теста с ФН возникает депрессия сегмента *ST* ишемического типа и/или приступ стенокардии.

Противопоказания к применению метода

- нестабильная стенокардия;
- острый инфаркт миокарда давностью менее 6 мес;
- выраженная артериальная гипертензия;
- нарушения ритма и проводимости;
- инсульт в анамнезе;
- пороки сердца;
- недостаточность кровообращения 2–3-й степени;
- невозможность отмены предшествующей терапии;
- другие состояния, затрудняющие проведение проб с ФН.

Материально-техническое обеспечение метода

Для проведения пробы с ФН минимально необходимый набор аппаратуры включает в себя:

- многоканальный электрокардиограф, обеспечивающий качественную запись электрокардиограммы (ЭКГ) как в покое, так и при ФН;
- монитор для динамического контроля ЭКГ во время пробы с ФН;
- велоэргометр. В настоящее время велоэргометром оснащено большинство лечебных учреждений практического здравоохранения. Желательно проводить исследование на электромеханических велоэргометрах, позволяющих наиболее точно дозировать нагрузку.

Описание метода

Предлагаемый метод выбора оптимальной комбинации основных лекарственных средств заключается в сравнительной оценке антиангинальной эффективности разовых доз отдельных ААП из трех основных групп – нитратов, АК и β -АБ, а также их комбинаций при проведении парных тестов с ФН у больных с ИБС, стенокардией.

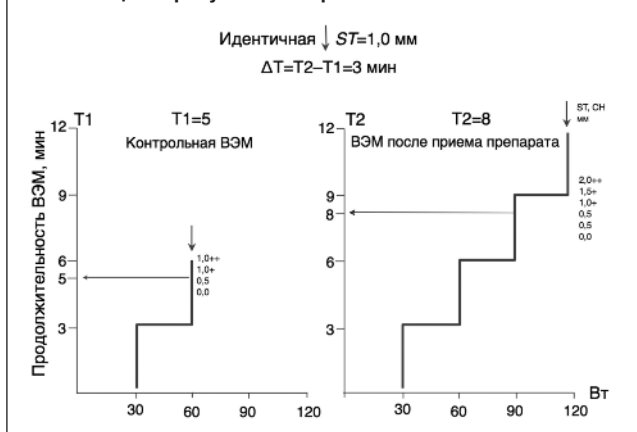
Наряду с эффективностью разовых доз комбинируемых ААП оценивают тип их взаимодействия (синергизм, антагонизм, аддитивность), изменение гемодинамических параметров (влияние на частоту сердечных сокращений и артериальное давление), выраженность побочных реакций, а также приемлемость назначаемого сочетанного лечения для больного.

Исходно всем больным проводятся 2–3 адаптационные нагрузки, что обычно является достаточным для получения хорошей воспроизводимости результатов, характеризующих свойственную больному толерантность к ФН.

Выбор эффективной антиангинальной терапии при проведении парных велоэргометрий

Проведение велоэргометрии (ВЭМ). Начальная мощность нагрузки подбирается таким образом, чтобы ее продолжительность не превышала 3–6 мин. Затем каждые 3 мин мощность нагрузки непрерывно

Рис. 1. Оценка результатов парной ВЭМ.



увеличивают на 30 Вт. Критериями определения порога проводимой нагрузки являются приступ стенокардии средней интенсивности (2 балла – см. далее) и/или депрессия сегмента ST ишемического типа (горизонтальная или косонисходящая) глубиной 1,0 мм и более и продолжительностью 0,08 с от точки J. ЭКГ регистрируется в конце каждой минуты нагрузки и восстановительного периода. Артериальное давление измеряют на 2-й минуте каждой ступени, на максимуме нагрузки и на 1, 3, 5 и 7-й минутах восстановительного периода.

Интенсивность приступа стенокардии оценивают по 3-балльной шкале: 1 балл – возникновение приступа, 2 балла – интенсивность приступа, при которой больной останавливается или замедляет движение, 3 балла – для купирования приступа требуется прием нитроглицерина.

Метод парных ВЭМ заключается в проведении в один и тот же день двух ВЭМ: 1-й, исходной – до приема препаратов и 2-й – в период предполагаемого максимума их действия, т.е. через 2 ч после приема одного препарата или комбинации препаратов. Нагрузки проводятся в первой половине дня, не ранее чем через 2 ч после легкого завтрака или приема нитроглицерина. Вся предшествующая медикаментозная терапия должна быть отменена за 3–5 дней до начала проведения тестов с ФН.

По результатам нагрузочного теста определяют так называемое **пороговое время ($T_{пор}$, с)** – продолжительность нагрузки до появления приступа стенокардии интенсивностью 2 балла и/или депрессии сегмента ST глубиной 1,0 мм и более продолжительностью не менее 0,08 с от точки J.

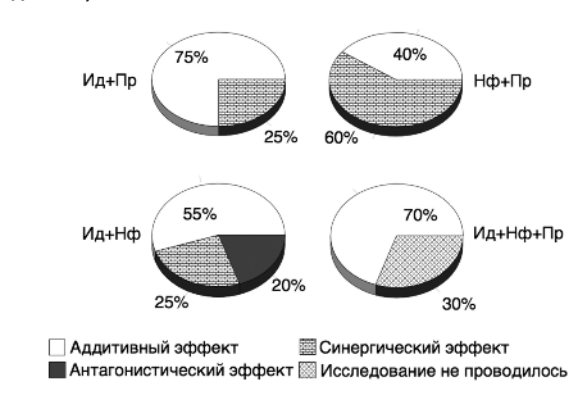
Индивидуальный эффект разовой дозы препарата или комбинации препаратов ($\Delta T_{пор}$) определяется по увеличению $T_{пор}$ во время 2-й нагрузки ($T_{пор2}$) по сравнению с таким же показателем при 1-й нагрузке ($T_{пор1}$):

$$\Delta T_{пор} = T_{пор2} - T_{пор1}$$

Отдельный препарат или комбинация нескольких препаратов считаются эффективными, если они вызывают по сравнению с исходной нагрузкой прирост времени продолжительности пороговой нагрузки на 120 с и более, т.е. при $\Delta T \geq 120$ с. Результаты каждой нагрузки оцениваются с использованием идентичных критериев определения их порогового уровня.

Из рис. 1 видно, что продолжительность исходной пороговой нагрузки, проводимой до депрессии сегмента ST глубиной 1 мм, составляет 5 мин. При проведении 2-й ВЭМ через 2 ч после приема изучаемого

Рис. 2. Взаимодействие основных ААП (индивидуальные данные).



препарата или комбинации препаратов продолжительность пороговой нагрузки до появления такой же, как и при 1-й ВЭМ, депрессии сегмента ST глубиной 1 мм составляет 8 мин. Таким образом, прирост продолжительности пороговой нагрузки ($\Delta T_{пор}$) составляет 3 мин, т.е. препарат или комбинация препаратов эффективны.

При определении сравнительной антиангинальной эффективности двух отдельных препаратов один препарат считается эффективнее другого, если вызываемый им прирост продолжительности пороговой нагрузки ($\Delta T_{пор}$) больше соответствующего показателя при применении сравниваемого препарата на 60 с и более. Этот же критерий применяется и при оценке сравнительной эффективности разных комбинаций ААП.

Критерии оценки типов взаимодействия комбинируемых препаратов:

антагонизм – тип взаимодействия, при котором эффект комбинации препаратов оказывается более слабым, чем максимальный из эффектов отдельных составляющих этой комбинации;

аддитивность – эффект комбинации препаратов не отличается от суммы эффектов отдельных препаратов, составляющих изучаемую комбинацию.

синергизм – тип взаимодействия, при котором эффект комбинации препаратов выше, чем сумма эффектов отдельных препаратов.

При индивидуальном анализе эффективности сочетанного применения ААП необходимо также выявить так называемую оптимальную комбинацию этих препаратов, которая определяется с помощью трех основных критериев:

- выраженность эффекта комбинируемых препаратов;
- переносимость больным комбинации препаратов;
- приемлемость для больного комбинированного применения препаратов.

Таким образом, нельзя ставить знак равенства между понятиями эффективности и оптимальности комбинируемой терапии. Эффективность может быть примерно одинаковой, однако с учетом переносимости комбинации и согласия больного на предлагаемое лечение ему иногда может предлагаться менее эффективная, но оптимальная для него комбинация препаратов.

Препараты

Для подбора эффективной сочетанной терапии целесообразно применение следующих препаратов и их разовых доз:

Таблица 1. Среднегрупповые показатели до достижения порогового уровня ($\Delta T_{пор}$) и появления боли ($\Delta T_{СН}$) под влиянием разовых доз основных ААП и их комбинаций ($M \pm m$) при проведении тестов с ФН

	Плацебо	Ид	Нф	Пр	Ид+Пр	Пр+Нф	Ид+Нф	Ид+Нф+Пр
$\Delta T_{пор}$	10,5 $\pm$ 5,9	150,0 $\pm$ 16,7	111,1 $\pm$ 17,7	56,8 $\pm$ 15,1	149,5 $\pm$ 16,1	233,7 $\pm$ 22,6	190,0 $\pm$ 18,6	254,6 $\pm$ 22,9
$\Delta T_{СН}$	11,3 $\pm$ 7,6	139,7 $\pm$ 16,6	100,8 $\pm$ 18,6	59,6 $\pm$ 20,2	158,3 $\pm$ 19,7	236,3 $\pm$ 29,1	190,7 $\pm$ 24,1	259,5 $\pm$ 32,0

Таблица 2. Взаимодействие комбинируемых препаратов

Комбинация препаратов	Ид+Пр	Пр+Нф	Ид+Нф	Ид+Нф+Пр
Тип взаимодействия	Аддитивный	Синергический	Антагонистический	Аддитивный
p	>0,01	<0,001	<0,002	>0,1

- изосорбида динитрат – Ид (нитросорбида 10–20 мг);
- нифедипин – Нф (коринфара 20–30 мг);
- пропранолол – Пр (анаприлина 40–80 мг);
- комбинации: Ид+Пр, Нф+Пр, Ид+Нф и Ид+Пр+Нф.

С помощью предлагаемого метода может быть оценена эффективность и других современных ААП и их комбинаций с учетом соответствующих фармакодинамических характеристик (времени предполагаемого максимума действия препаратов и т.д.)

Эффективность использования метода

Эффективность использования настоящего метода была подтверждена в специальном рандомизированном перекрестном плацебо-контролируемом исследовании, выполненном среди 36 больных со стабильной СН II–III функционального класса, частота приступов стенокардии у которых составила 28,9 $\pm$ 2,6 в неделю.

Для всех больных при проведении парных ВЭМ впервые был выполнен скрининг эффективности разовых доз основных ААП и их комбинаций, результаты которого представлены в табл. 1.

Оценка результатов парных ВЭМ, проведенных до и после однократного приема разовых доз отдельных препаратов Ид, Нф и Пр, показала, что в среднем по группе больных (см. табл. 1) наибольший прирост показателей $\Delta T_{пор}$ и $\Delta T_{СН}$ вызывал Ид.

Нф и Пр по сравнению с Ид вызывали менее выраженный прирост показателей $\Delta T_{СН}$ и $\Delta T_{пор}$, однако лишь в отношении Пр эти различия с Ид были статистически достоверны ($p < 0,001$).

Сравнение Нф с Пр показало более выраженное антиишемическое действие Нф ($\Delta T_{пор}$; $p < 0,05$), однако антиангинальный эффект ($\Delta T_{СН}$) этих препаратов существенно не различался ($p > 0,05$).

Анализ среднегрупповых данных показал, что разовые дозы комбинаций Ид+Пр, Нф+Пр и Ид+Нф были эффективны. Сравнение этих комбинаций с отдельными препаратами выявило, что только комбинация Нф+Пр существенно ($p < 0,01$) превосходит по своей эффективности все три, отдельно примененные, препарата.

Комбинация Ид+Нф была эффективнее ($p < 0,01$), чем Нф и Пр, однако существенно не отличалась ($p > 0,05$) от одного Ид. Сочетание Ид+Пр по своей эффективности превосходило только Пр ($p < 0,001$) и не отличалось от Ид и Нф ($p > 0,05$).

Сравнение комбинаций из двух препаратов между собой не выявило статистически значимых различий между ними, за исключением большего антиишемического эффекта сочетания Нф+Пр по сравнению с Ид+Пр ($p < 0,05$).

Комбинация трех препаратов вызывала существенный прирост ($p < 0,05$) показателей $\Delta T_{СН}$ и $\Delta T_{пор}$ по сравнению с отдельными препаратами и комбинациями Ид+Пр и Ид+Нф, сопоставление же с сочета-

нием Нф+Пр не выявило существенных различий. Однако следует отметить, что у 30% больных парная ВЭМ с тройной комбинацией не могла быть выполнена из-за выраженной гипотензии через 2 ч после приема всех этих препаратов.

Типы взаимодействия препаратов, выявленные при их комбинированном применении, представлены в табл. 2.

Видно, что комбинация Нф+Пр обладала синергическим типом взаимодействия: эффект комбинации значимо превосходил сумму эффектов Нф и Пр. При сочетании Ид+Нф имел место антагонизм, так как эффект комбинации был значительно ниже, чем сумма эффектов Ид и Нф, назначаемых отдельно. Комбинации препаратов Ид+Пр и Ид+Нф+Пр привели к взаимодействию аддитивного типа. Антиишемический эффект этих сочетаний достоверно отличался от суммы эффектов препаратов, назначаемых раздельно.

Индивидуальный анализ взаимодействия избранных препаратов представлен на рис. 2.

Наиболее распространенным типом взаимодействия была аддитивность, синергическое взаимодействие встречалось значительно реже, и только для комбинации Нф+Пр такой тип был преимущественным (у 60% больных).

Показано, что при попытке максимально усилить эффект антиангинальной терапии, комбинируя 3 препарата, в 30% случаев, как указано ранее, возникает выраженная гипотония, а синергическое влияние отмечается в 2 раза реже, чем при комбинации Нф и Пр.

Особое внимание клиницистов должно быть привлечено к возникновению антагонизма, которое было отмечено у каждого пятого (20%) больного при комбинации Ид+Нф. Сочетанное применение Ид и Нф, обладающих выраженной вазодилатирующей способностью, требует осторожности из-за возможного появления ортостатической гипотензии, тахикардии, головных болей, синдрома обкрадывания. Назначение такой комбинации препаратов целесообразно только в лечении больных со стенокардией с выраженным вазоспастическим компонентом, артериальной гипертензией и брадикардией, а также при отсутствии противопоказаний для ее применения в случае неэффективности другой антиангинальной терапии. Следует подчеркнуть, что комбинированное назначение Ид и Нф может быть рекомендовано лишь при достаточно сохранной функции левого желудочка. Широкое назначение этой комбинации врачами практического здравоохранения для больного со стенокардией является неоправданным и небезопасным.

Совокупный анализ всех параметров (эффективности и взаимодействия препаратов, их побочных реакций, гемодинамических сдвигов и приемлемо-

Рис. 3. Выбор оптимальной комбинации АПП для длительного лечения.

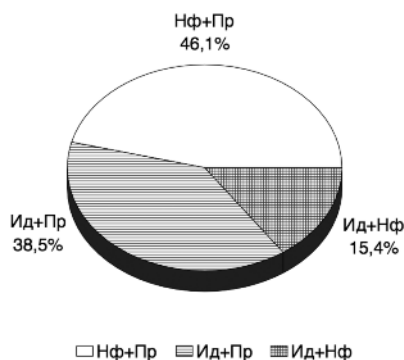
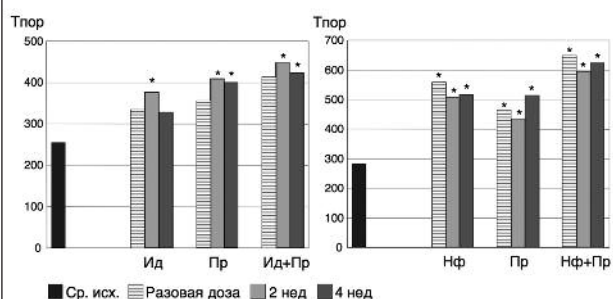


Рис. 4. Продолжительность пороговой нагрузки на предполагаемом максимуме действия препаратов и их комбинаций в зависимости от срока лечения.

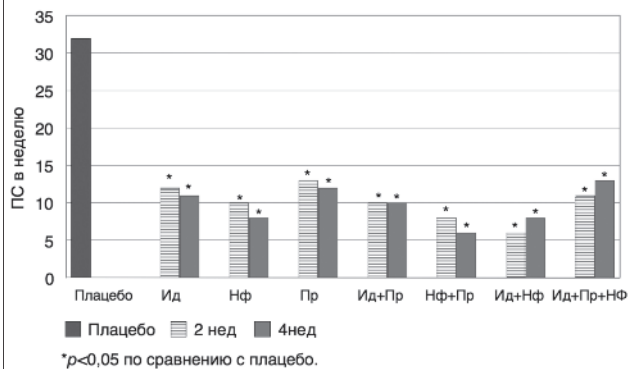


Примечание: ср. исх. – средняя исходная ВЭМ; * $p < 0,05$ по сравнению со ср. исх.

сти комбинации лекарственных средств для больного) показал преимущества комбинации Нф+Пр. На основании перечисленных параметров при выборе комбинации препаратов для длительного лечения сочетание Нф+Пр оказалось оптимальным почти у 1/2 (46,1%) больных, в то время как Ид+Пр – у 38,5%, а Ид+Нф – только у 15,4% (рис. 3). Правильность сделанного выбора была подтверждена результатами регулярного лечения (4 нед) избранной комбинацией препаратов. Эффективность лечения контролировалась как парными ВЭМ (рис. 4), так и клинически (рис. 5).

Как видно из рис. 4, комбинации Ид+Пр и Нф+Пр на протяжении курсового лечения сохраняли достоверную стабильную высокую эффективность. Из-за побочных эффектов, связанных с чрезмерной вазодилатацией, к концу лечения комбинацией Ид+Нф группа больных стала малочисленной, поэтому ре-

Рис. 5. Динамика приступов стенокардии (ПС) при курсовом лечении основными ААП и их комбинациями.



* $p < 0,05$ по сравнению с плацебо.

зультаты лечения не могли быть подвергнуты статистической обработке.

Все изучаемые препараты и их комбинации при курсовом лечении более чем на 50% снижали частоту приступов стенокардии. Существенных различий между отдельными препаратами и их сочетаниями по этому показателю не выявлялось, что подтверждает необходимость объективного контроля за лечением больных со стенокардией с помощью парных ВЭМ.

Частота и тяжесть побочных эффектов (выраженная тахикардия, нарушения ритма сердца, резкая, нарастающая головная боль, ортостатическая гипотензия) при длительном лечении были наиболее выражены при комбинации Ид+Нф (21,7%), причем только один больной смог продолжить лечение этой комбинацией, во всех остальных случаях лечение было прекращено. При курсовом лечении другими комбинациями побочные эффекты (изжога, боли в эпигастрии, слабость) встречались намного реже (4,3%) и не требовали отмены лечения.

Заключение

Таким образом, полученные данные показывают, что для больных с ИБС с приступами СН в большинстве случаев оптимальной является комбинация нифедипина (коринфара) с пропранололом (анаприлином). Целесообразность назначения других сочетаний ААП должна решаться строго индивидуально с помощью предложенного нами метода, поскольку эти комбинации, как, например, при сочетании Нф+Ид или Нф+Ид+Пр, у многих больных или не отличаются по эффективности от монотерапии каждым из составляющих препаратов, или могут вызывать серьезные побочные эффекты (артериальная гипотензия).

— * —

Самоконтроль гликемии – неотъемлемый компонент полноценного управления сахарным диабетом

Е.В.Бирюкова

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Резюме. Сахарный диабет (СД) является хроническим заболеванием, связанным с развитием микро- и макрососудистых осложнений, предотвращение которых – важная задача современной медицины. Достижение и поддержание уровня глюкозы крови, близкого к норме, практически невозможны без полноправного участия самого пациента в лечении СД. Самоконтроль гликемии (СКГ) является основой эффективности проводимой сахароснижающей терапии и профилактики гипогликемии. Обсуждается рекомендуемая частота СКГ в зависимости от типа СД. Для измерения сахара крови в домашних условиях сегодня доступны разнообразные устройства. Выбор качественного глюкометра определяется простотой использования, удобством работы прибора, легкостью получения результата и достоверностью полученных результатов измерения.

Ключевые слова: сахарный диабет, хронические осложнения, постпрандиальная гликемия, гипогликемия, самоконтроль гликемии.

Self-monitoring of blood glucose as an essential component of exerting total control over diabetes

E.V.Biryukova

Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Summary. Diabetes mellitus (DM) is a chronic disease associated with the development of micro-and macrovascular complications, prevention of which is an important task of modern medicine. Achieving and maintaining blood glucose levels close to normal, however, is almost impossible without the full participation of the patient in the treatment of diabetes. Self-monitoring of blood glucose (SAG) is the basis of the effectiveness of glucose-lowering therapy and prevention of hypoglycemia. This article discusses the recommended frequency of SCG depending on the type of diabetes. For measuring blood sugar at home now a variety of devices is available. Selection of quality meter is determined by ease of use, ease of operation of the device, ease of preparation and fair presentation of results of the results of measurement.

Key words: diabetes, chronic complications, postprandial hyperglycemia, hypoglycemia, blood glucose self-monitoring.

Сведения об авторе

Бирюкова Елена Валерьевна – д-р мед. наук, проф. каф. эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Сахарный диабет (СД) – это тяжелое прогрессирующее заболевание с эпидемическими темпами распространения, связанное с развитием микро- и макрососудистых осложнений [1–3]. Возможности лечения СД постоянно расширяются, появляются новые классы сахароснижающих средств, однако не решены многие проблемы, связанные с достижением должного метаболического контроля, равно как и с предотвращением хронических осложнений СД типа 2 (СД 2) [4–6].

Хроническая гипергликемия является ведущим фактором развития сосудистых осложнений СД, ранняя и эффективная профилактика которых требует оптимального лечения с момента выявления заболевания, а также достижения и поддержания целевых метаболических показателей в течение всей жизни пациента [1, 7–9]. Лечение СД как хронического заболевания представляет пожизненный процесс, в котором, несомненно, должны участвовать и врач, и пациент. В реальной практике метаболический контроль принято оценивать по таким известным параметрам, как глюкоза крови натощак (ГКН), постпрандиальная гликемия (ППГ) и гликированный гемоглобин (HbA_{1c}). Медикаментозное снижение гипергликемии достигается назначением разных препаратов, об эффективности которых судят по изменению

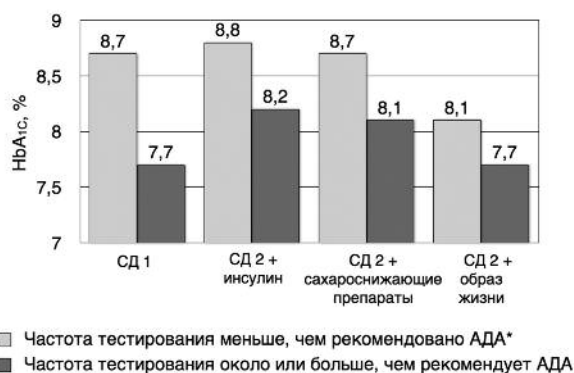
уровня HbA_{1c}. Мониторинг эффективности сахароснижающей терапии по уровню HbA_{1c} осуществляется каждые 3 мес, между его регулярными определениями требуется проводить текущий мониторинг углеводного обмена [10, 11].

Самоконтроль гликемии и эффективность сахароснижающей терапии

Стабильная компенсация СД может быть достигнута только при использовании эффективной терапии и регулярного самоконтроля гликемии (СКГ) со стороны пациента. СКГ позволяет пациентам получать и использовать информацию о показателях гликемии в повседневной жизни. Современное понимание СКГ подразумевает определенную кратность систематических измерений уровня глюкозы крови и является важным ориентиром, используемым как врачом, так и пациентом для оценки результата лечения и его коррекции при необходимости [11–13]. Ясно, что осуществление регулярного СКГ невозможно без интегрирующего компонента лечебного процесса – обучения больных СД. В этом процессе отрабатываются практические навыки, необходимые для СКГ, которые помогут в любой момент проконтролировать гликемию.

В реальной жизни самостоятельное измерение гликемии требует особого внимания пациента, по-

Увеличение частоты СКГ приводит к улучшению контроля гликемии независимо от типа диабета и проводимой терапии (динамика уровня HbA_{1c}).



*АДА – Американская диабетическая ассоциация

Karter AJ et al. Am J Med 2001; 111: 1–9.

скольку позволяет избежать резких, опасных колебаний гликемии. Концентрация глюкозы в крови подвержена влиянию многочисленных факторов. Физическая нагрузка, нервный стресс, прием алкоголя, вирусные инфекции, обострение хронических заболеваний – лишь некоторые из них. СКГ позволяет за короткое время оценить эффект терапии и при необходимости активно изменить ее, а также определить те ситуации, которые приводят к изменению гликемии. Результаты многих исследований показали, что программы терапевтического ведения, включающие СКГ, приводят к большему снижению уровня HbA_{1c} у лиц с СД по сравнению с программами без СКГ и помогает им избежать поздних осложнений [13–16]. До сих пор многие пациенты заблуждаются, считая, что только при стационарном лечении необходимо часто контролировать гликемию в течение дня, а в домашних условиях им достаточно периодически измерять лишь уровень ГКН.

СКГ, проводимый в домашних условиях, обязательно должен включать измерение ГКН, препрандиальной гликемии и ППГ. Принято считать, что ППГ непосредственно влияет на развитие микро- и макрососудистых осложнений. Она связана с увеличением риска развития онкологических заболеваний, с нарушением когнитивной функции у лиц пожилого возраста с СД 2. При этом пациент должен пунктуально и четко заносить информацию по результатам СКГ в дневник и демонстрировать потом врачу. Ведь показатели СКГ выступают важным ориентиром для коррекции дозы сахароснижающих средств [2–4].

Роль самоконтроля в профилактике гипогликемий

Важнейшая цель терапии СД – безопасное снижение всех параметров гликемического контроля до показателей, как можно более близких к нормальным значениям. В этом плане серьезную проблему представляют осложнения сахароснижающей фармакотерапии – гипогликемические состояния, особенно у лиц старшей возрастной группы. Проводя сахароснижающую терапию, всегда следует помнить о риске гипогликемии (ГГ), который могут увеличивать некоторые препараты (например, производные сульфонилмочевины, инсулин); табл. 1. Опасение ГГ (как со стороны врача, так и пациента) является дополнительным препятствием для достижения мета-

Таблица 1. Сахароснижающие препараты и риск ГГ

Высокий риск	Низкий риск
Препараты сульфонилмочевины	Метформин
Глиниды	Агонисты рецепторов ГПП-1
Инсулин	Ингибиторы ДПП-4

Примечание. ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1, ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4.

болического контроля. Особенно это опасно для пожилых пациентов, более предрасположенных к гипогликемическим состояниям.

Симптомы ГГ очень неспецифичны, что может затруднить ее распознавание. Частые эпизоды ГГ, даже легкой, быстро приводят к утрате способности распознавать привычные проявления этого состояния. Кроме того, практика показывает: чем ближе уровень гликемии к индивидуальным целевым показателям, тем выше риск ГГ. К тому же немногие пациенты способны чувствовать перепады глюкозы в крови от 4 до 10 ммоль/л, симптомы же ГГ встречаются тем реже, чем длительнее СД. Клинические признаки ГГ не всегда присутствуют у пациента с СД, а отрицательное влияние бессимптомных ГГ часто недооценивается. Крайне важно периодически контролировать уровень ночной гликемии. Ведь часто ГГ в это время могут быть бессимптомными, включая тяжелые и даже потенциально опасные для жизни. К тому же скрытые ГГ вызывают постепенное истощение контррегуляторных защитных механизмов и, соответственно, нарушение распознавания ГГ.

Накопленные данные свидетельствуют о том, что полагаться на субъективные ощущения пациентов при попытках достижения индивидуальных показателей гликемического контроля нельзя. ГГ могут провоцировать разные состояния и заболевания (например, чрезмерная или необычная физическая нагрузка, прием алкоголя, нарушение диеты в виде пропуска своевременного приема пищи или недостаточного содержания в ней углеводов, рвота, синдром мальабсорбции, нарушение функции почек и печени). Самостоятельное измерение глюкозы крови пациентом позволяет своевременно выявить ГГ и, соответственно, осуществить мероприятия, направленные на ее купирование.

Несомненно, особенно важен самоконтроль у больных СД, получающих инсулинотерапию [11, 13, 17, 18]. Эффективность лечения инсулином связана с обязательным СКГ; любому из пациентов на инсулинотерапии в определенной ситуации может оказаться необходимо срочное определение глюкозы крови. Кроме того, пациенту крайне важно приобрести навыки гибкого управления дозами разных препаратов инсулина в зависимости от приема пищи, физической активности и уровня гликемии для достижения и поддержания целей терапии.

Итак, все больные СД должны понимать, что СКГ является основой эффективности проводимой сахароснижающей терапии и профилактики ГГ.

Рекомендуемая частота самоконтроля

Рекомендуемая частота СКГ в зависимости от типа СД отражена в разных руководствах по лечению СД [10, 12, 13]. Определение уровней глюкозы в крови требуется с той или иной частотой при лечении СД любого типа, а оптимальная частота СКГ колеблется в зависимости от фармакотерапии и уровня гликемии (табл. 2). Например, больным СД 1, получающим интенсифицированную (базис-болюсную) инсулинотерапию, не-

Таблица 2. Рекомендации по частоте самоконтроля

Тип СД	Тип терапии	Частота проведения самоконтроля	
		Уровень глюкозы в пределах целевых значений	Уровень глюкозы выше целевых значений
СД 1 СД 2 с интенсифицированной инсулинотерапией	Многokrатные инъекции инсулина в день/инсулиновая помпа	Минимум 3 раза в день	≥3–4 раз в день
СД 2	Пероральные сахароснижающие препараты + 1 инъекция инсулина в день	≥1 раза в день + гликемический профиль ≥1 раза в неделю	≥2 раз в день + гликемический профиль ≥1 раза в неделю
	Только пероральные сахароснижающие препараты		
	1 инъекция инсулина в день		
	Немедикаментозная терапия (диета, физические нагрузки)	Гликемический профиль ≥1 раза в неделю Полученные результаты должны использоваться для переключения на лекарственную терапию в случае, если уровень глюкозы устойчиво выше целевого	
Беременность при СД; гестационный диабет	Диета, инсулинотерапия	Не менее 7 раз в день	

обходимо ежедневно не менее 3 раз определять гликемию, периодически измеряя ее в 3 ч ночи.

СКГ при СД 2 в дебюте заболевания и при декомпенсации необходимо осуществлять ежедневно несколько раз. В дальнейшем частота СКГ определяется видом сахароснижающей терапии:

- пациентам на пероральной сахароснижающей терапии и/или базальном инсулине – не менее 1 раза в сутки в разное время и дополнительно 1 гликемический профиль (измерения не менее 3 раз в сутки) в неделю;
- пациентам на интенсифицированной инсулинотерапии – ежедневно не менее 3 раз.

Особое внимание к СКГ необходимо при диабете у беременных, получающих инсулинотерапию, – в этом случае рекомендуемая частота – не менее 7 раз в сутки (перед приемом пищи и спустя 1 ч после него, на ночь, при необходимости – в 03.00 и 06.00 ч). Следует помнить, что при ряде ситуаций необходимо увеличить частоту СКГ. Более частый СКГ потребует при изменении сахароснижающей терапии, беспричинном ухудшении состояния пациента, похудении, обострении сопутствующих заболеваний, изменении привычного образа жизни, психоэмоциональных ситуациях [10, 11, 17, 18].

По результатам исследований, уровень HbA_{1c} начинает значимо улучшаться, как только сам пациент увеличивает частоту СКГ независимо от типа СД или вида сахароснижающей терапии (см. рисунок). Как видно, регулярный СКГ сопровождался дополнительным снижением уровня HbA_{1c} (по сравнению с теми пациентами, которые его не осуществляли) и меньшим количеством ГГ. В отношении прогноза заболевания отмечено, что регулярный СКГ способствовал уменьшению общей смертности, а также смертности от сердечно-сосудистой патологии [13–16].

Итак, достижение и поддержание уровня глюкозы крови, близкого к норме, практически невозможны без полноценного участия самого пациента в лечении СД. СКГ позволяет оценивать уровень глюкозы в крови в любое время суток, включая ночные часы, своевременно реагировать в ответ на любые выявленные отклонения и контролировать ситуацию в непредвиденных случаях. Самостоятельно определяя гликемию, пациент становится активным полноценным участником процесса лечения, что позволяет не только увидеть его результат, разделяя ответствен-

ность с врачом за него, но и, соответственно, повышает мотивацию к врачебным вмешательствам. Этот момент, несомненно, влияет и на другую важную составляющую лечения – приверженность соблюдению врачебных рекомендаций [11, 13, 19].

Что необходимо знать о портативных глюкометрах?

В настоящее время для эффективного СКГ созданы современные оригинальные приборы – глюкометры, которые удобны в применении и успешно используются на протяжении многих лет. Первоочередным требованием при определении уровня глюкозы является точность измерения [12, 13]. Поэтому как пациентов, так и врачей всегда беспокоит вопрос о точности портативных глюкометров. В 2003 г. Международной организацией по стандартизации был предложен стандарт для систем мониторинга уровней глюкозы крови [20]. В последнем приводятся требования к техническим характеристикам глюкометров. Ориентируясь на этот стандарт, 95% результатов тестирования при помощи приборов измерения уровня глюкозы в крови должны укладываться в следующие диапазоны отклонений от соответствующих значений, полученных контрольным методом: $\pm 20\%$ – при уровне глюкозы крови 4,2 ммоль/л и выше и $\pm 0,8$ ммоль/л – при концентрации глюкозы крови менее 4,2 ммоль/л. Хотя такая точность не позволяет использовать приборы для диагностики нарушений углеводного обмена, она вполне достаточна для клинических целей [17, 18].

Существующие приборы различаются по методу определения гликемии: применяются фотометрический и электрохимический методы. Следует учитывать, что точность измерения глюкозы в крови может зависеть от вида тест-полосок, навыков пациента, возможных ошибок при проведении анализа, связанных с техническими характеристиками глюкометра (например, необходимость кодирования прибора), и ряда других факторов (изменение гематокрита, содержания кислорода в крови, приема некоторых лекарственных средств). Крайне важно, чтобы предварительно пациент внимательно изучил инструкцию к глюкометру от производителя, это позволит быть уверенным в правильности полученных результатов СКГ.

Таблица 3. Преимущества глюкометра «Контур ТС»

Не требует кодирования	Доступное меню – легкий принцип действия
Технология «капиллярного всасывания» крови тест-полоской	Минимальный размер капли крови – 0,6 мкл с детекцией «недозаполнения»
Время измерения – 8 с	Расчет среднего значения за 14 дней
Возможность взятия крови из альтернативных мест	Возможность использования всех видов крови (капиллярная, артериальная, венозная)
Срок годности тест-полосок после вскрытия упаковки – до окончания срока годности, указанной на упаковке	Автоматическая маркировка контрольных значений – они «выключены» из расчета средних значений

С появлением большого количества глюкометров всегда встает вопрос выбора оптимального прибора для индивидуального использования. Выбор качественного средства СКГ определяется простотой использования, удобством работы прибора, легкостью получения результата и достоверностью полученных результатов измерения, не менее важна также доступность тест-полосок [9].

Глюкометр «Контур ТС» является современным прибором, в котором система контроля уровня глюкозы в крови разработана для максимального упрощения процесса измерения глюкозы пациентом (табл. 3).

Известно, что технические ошибки при проведении теста могут существенно влиять на точность получаемых результатов. В этом плане важно, что при эксплуатации «Контур ТС» не требуется кодирование, так как при создании глюкометра была использована технология «Без кодирования». Как результат, значительно упрощается использование прибора в повседневной жизни: глюкометр «Контур ТС» не требует цифрового кода или установки кодового чипа при открывании каждого нового флакона с тест-полосками (каждая тест-полоска содержит в себе специальный кодирующий электрод). Как показывает практика, некоторые пациенты, особенно пожилого возраста, при выполнении этой процедуры ошибаются по самым разным причинам: иногда из-за своей невнимательности или забывчивости, иногда из-за недопонимания условий эксплуатации прибора, другие вводят цифровой код неправильно. В свою очередь, неправильно кодированный прибор может показать неверный результат, что может привести к неправильным действиям, например, увеличению или уменьшению дозы инсулина.

Техника нанесения капли крови на тест-полоску также проста: глюкометр «Контур ТС» обладает так называемой капиллярной технологией заполнения тест-полоски кровью, что требует минимального размера капли крови порядка 0,6 мкл. Кроме того, данный глюкометр имеет максимально быстрое время измерения уровня глюкозы в крови для приборов такого класса – всего лишь 8 с. Большая поверхность экрана дает существенное преимущество для лиц со сниженным зрением, которых немало среди пациентов с СД.

«Контур ТС» характеризует и большой диапазон рабочих температур: от 5 до 45°C. Кстати, электрод в тест-полоске корректирует показания с учетом уровня гематокрита, что особенно важно для больных СД, имеющих сердечно-сосудистые заболевания, хроническую обструктивную болезнь легких, а также для беременных женщин. Отличительной чертой глюкометра «Контур ТС» является то, что фермент тест-полосок не подвержен влиянию лекарственных средств (парацетамола, витамина С), не взаимодействует с кислородом и неглюкозными сахарами.

Итак, при правильном выполнении процедуры измерения глюкометр «Контур ТС» будет давать доста-

точно точные результаты. Так, согласно результатам исследования, 97,9% результатов измерений глюкометром «Контур ТС» соответствовали известным требованиям стандарта. Тем не менее врачу следует периодически проверять технику проведения самоконтроля глюкозы в крови у пациента. В целом контроль уровня гликемии глюкометром «Контур ТС» – это простой, быстрый и точный метод, который позволяет пациенту с СД самостоятельно регулировать лечение.

Подводя итоги, следует подчеркнуть, что лечение СД представляет собой длительный процесс с участием и врача, и пациента. Эффективная терапия СД предусматривает обязательное проведение СКГ, что позволит достичь целевых показателей гликемии как можно большему числу наших пациентов и будет действенной мерой в профилактике развития и прогрессирования хронических осложнений заболевания.

Литература

1. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–59.
2. Khaled AA, Sekaran M, Ikram SI. Type 2 diabetes and vascular complications: A pathophysiologic view. *Biomedical Research* 2010; 21 (2): 147–50.
3. Ruigomez A, Rodrigues LA. Presence of diabetes related complication at the time of NIDDM diagnosis: an important prognostic factor. *Eur J Epidemiol* 1998; 14 (15): 439–45.
4. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus – present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8: 228–36.
5. Koro CE, Bowlin SJ, Bourgeois N et al. Glycemic control from 1988 to 2000 among US adults diagnosed with type 2 diabetes: a preliminary report. *Diabetes Care* 2004; 27: 17–20.
6. Zoungas S, Patel A. Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the impact of preventative therapies. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1212 (1): 29–40.
7. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–89.
8. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–72.
9. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes. (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
10. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. Изд. 6-е. М., 2013.
11. Бергер М, Старостина Е.Г., Йоргенс В. и др. Практика инсулинотерапии. Берлин: Springer, 1995.
12. Freckmann G, Schmid C, Baumstark A et al. *Diabetes Science and Technology* 2012; 6 (5): 1060–74.
13. McGeoch G, Derry S, Moore RA. Self-monitoring of blood glucose in type-2 diabetes: what is the evidence? *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23: 423–40.
14. Davidson MB, Castellanos M, Kain D et al. The effect of self monitoring of blood glucose concentrations on glycated hemoglobin levels

in diabetic patients not taking insulin: a blinded, randomized trial. *Am J Med* 2005; 118: 422–5.

15. Farmer A, Wade A, Goyder E et al. Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *BMJ* 2007; 335: 13.

16. O'Kane MJ, Bunting B, Copeland M et al. Efficacy of self monitoring of blood glucose in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (ESMON study): randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 336: 1174–7.

17. Майоров АЮ. Самоконтроль метаболических параметров у больных сахарным диабетом на современном этапе. *Фарма-тека*, 2006; 17: 69–84.

18. Майоров АЮ, Мельникова ОГ, Филиппов ЮИ. Вопросы самоконтроля гликемии в практике лечения сахарного диабета. *Справ. поликли. врача*. 2012; 12: 32–6.

19. Blonde L, Karter AJ. Current evidence regarding the value of self-monitored blood glucose testing. *Am J Med* 2005; 118 (Suppl. 9A): 20S–6S.

20. International Organization for Standardization. In vitro diagnostic test systems. Requirements for blood-glucose monitoring system for self-testing in managing diabetes mellitus. Reference number ISO 15197: 2003 (E). Geneva: International Organization for Standardization 2003.

21. Kuo CY, Hsu CT, Ho CS et al. Accuracy and precision evaluation of seven self-monitoring blood glucose systems. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 596–600.

Сахароснижающая терапия у больных сахарным диабетом типа 2 с хронической сердечной недостаточностью

С.В.Какорин¹, И.А.Аверкова², А.М.Мкртумян²

¹ГБУЗ Городская клиническая больница №4 Департамента здравоохранения города Москвы

²ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Резюме. В статье представлен литературный обзор тактики сахароснижающей терапии при хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных сахарным диабетом типа 2 (СД 2). Применение современных фармакологических препаратов и инструментальных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) увеличивает продолжительность жизни и значительно улучшает качество жизни пациентов с ХСН как с нормальным углеводным обменом, так и с СД 2. Однако риск сердечно-сосудистой смертности у больных СД 2 по сравнению с имеющими нормальный углеводный обмен остается на прежнем уровне. Инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия играют ключевую роль в патогенезе СД 2. Проводимые в начале XXI в. исследования течения ишемической болезни сердца и ХСН у больных СД 2 выявляли неблагоприятное воздействие производных сульфонилмочевины (СМ) на метаболические процессы в миокарде и повышение риска смерти у больных с тяжелым течением ишемической болезни сердца. В сравнении с препаратами СМ и инсулином метформин не только снижает риск ССЗ, но и может предотвращать или отсрочивать развитие СД 2 у лиц с нарушением толерантности к глюкозе и нарушением глюкозы натощак. Метформин воздействует на ключевое звено патогенеза – ИР, влияя на более низкую заболеваемость ССЗ, развитие ХСН и смертность по сравнению с инсулином и препаратами СМ. Однако у пациентов с ХСН применение тиазолидиндионов противопоказано, а метформина – ограничено выраженностью ХСН до I–II функционального класса по New York Heart Association. При эффективном лечении кардиологами ХСН у больных СД 2 терапия препаратами, влияющими на ИР, должна стать обязательной.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), сердечно-сосудистая смертность, гипергликемия, гликозилированный гемоглобин, инсулинорезистентность (ИР), гиперинсулинемия, метформин, производные сульфонилмочевины, инсулин.

Hypoglycemic therapy in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure

S.V.Kakorin¹, I.A.Averkova², A.M.Mkrtumyan²

¹Moscow City Clinical Hospital №4

²Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Summary. The article presents a literature review of prevalence, prognosis and treatment of overt tactics of chronic heart failure (CHF) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Application of modern pharmacological preparations and instrumental treatment of cardiovascular disease (CVD) increases life expectancy and improves the quality of life of patients with CHF as with normal carbohydrate metabolism (UO), and with type 2 diabetes. However, the risk of cardiovascular mortality (CAS) in patients with type 2 diabetes, compared to having a normal carbohydrate metabolism remains unchanged.

Insulin resistance (IR) and compensatory hyperinsulinemia (GI) play a key role in the pathogenesis of type 2 diabetes. Ongoing research in the twentieth century of coronary heart disease (CHD) and heart failure in patients with type 2 diabetes revealed adverse effects of sulfonylurea medications on the metabolic processes in the myocardium and increased risk of death in patients with severe coronary artery disease. In comparison with sulfonylurea drugs, metformin and insulin not only reduces the risk of cardiovascular disease, but also can prevent or delay the development of type 2 diabetes in individuals with impaired glucose tolerance (IGT) and impaired fasting glucose. Metformin acts on the key link of pathogenesis – insulin resistance, affecting the lower incidence of cardiovascular diseases, the development of chronic disease and mortality compared with insulin and sulfonylurea drugs. However, in patients with chronic heart failure is contraindicated the use of thiazolidinediones and metformin is limited to

the severity of CHF I–II FC NYHA. With effective treatment of chronic heart failure by cardiologists in patients with type 2 diabetes, affecting therapy with insulin resistance should be mandatory.

Key words: type 2 diabetes, chronic heart failure (CHF), cardiovascular mortality, hyperglycemia, glycated hemoglobin, insulin resistance (IR), hyperinsulinemia, metformin, sulfonylurea medications, insulin.

Сведения об авторах

Какорин Сергей Валентинович – канд. мед. наук, зав. отд-нием неотложной кардиологии ГБУЗ ГKB №4. E-mail: kako-rin-s@yandex.ru

Аверкова Ирина Александровна – ассистент каф. эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Мкртумян Ашот Мусаелович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Актуальность обсуждения тактики сахароснижающей терапии больных сахарным диабетом типа 2 (СД 2) с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) обусловлена широкой распространенностью этих заболеваний, а также тем, что СД 2 сопровождается увеличением риска развития ХСН. Отмечено, что у больных пожилого и старческого возраста тяжесть клинической картины ХСН значительно ограничивает возможность назначения ряда сахароснижающих препаратов [1]. При инсулинорезистентности (ИР) для поддержания концентрации глюкозы в крови на нормальном уровне возникает компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ), в последующем развиваются нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и формирование метаболического синдрома [2]. С другой стороны, при хронической нагрузке глюкозой инсулин усиленно высвобождается под влиянием гипергликемии [3]. Компенсаторная ГИ и ИР играют ключевую роль в патогенезе нарушения углеводного обмена (УО) [4] и являются мощными атерогенными факторами [5], ведущими к увеличению пролиферации клеток эндотелия [6]. Поэтому ИР тесно связана с риском развития артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), обусловленных атеросклерозом (ишемическая болезнь сердца – ИБС, ХСН, инсульт) [7–9]. Опубликованные в 1999 г. (DIGAMI) и 2006 г. (DIGAMI-2) результаты исследований течения ИБС и ХСН у больных СД 2 основывались на изучении уровня компенсации УО при применении препаратов, не оказывающих влияние на ИР, а именно производных сульфонилмочевины (СМ) и инсулина.

Цели лечения и применяемые лекарственные препараты терапии ХСН у больных СД 2 те же, что и у больных с нормальным УО: замедление прогрессирования заболевания и увеличение продолжительности жизни. Возможности предотвратить прогрессирование ХСН успешным лечением СД 2 логичны, однако вопрос о том, какие препараты предпочтительнее, учитывая факт наличия и выраженности ХСН, является в настоящий момент актуальным и требует обсуждения. На наш взгляд, следует выделить два подхода в определении тактики лечения СД 2 у больных с ХСН:

- 1) в зависимости от выраженности ХСН, у больных с ХСН I–II и III–IV функционального класса (ФК) согласно критериям New York Heart Association (NYHA);
- 2) в зависимости от возможности влияния сахароснижающей терапии на ИР.

В настоящее время для лечения больных СД 2 в качестве первого перорального сахароснижающего препарата (ПСП) при неэффективности диеты и режима физической активности предлагается метформин [10]. Согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД 2 метформин противопоказан пациентам с ХСН III–IV ФК или

ХСН, требующей госпитализации, однако он может использоваться при лечении больных СД 2 с ХСН I–II ФК и сохранной функцией почек [11].

Учитывая, что в основе развития СД 2 лежит резистентность периферических тканей к инсулину, основной терапии больных СД 2 является применение препаратов, уменьшающих ИР. Сама ХСН способствует развитию ИР и появлению новых случаев или утяжелению течения СД 2. При недостаточности диеты, эффективность которой оценивается через 3 мес, Европейское общество кардиологов (ЕОК) и EASD (European Association for the Study of Diabetes) в своих совместных рекомендациях (2007 г.) предлагают начинать терапию с метформина в дозе до 1000 мг 2 раза в день. Антигипергликемическое действие метформина обусловлено снижением периферической ИР и подавлением гиперпродукции глюкозы печенью [12]. Пациенты, получавшие метформин, имели меньше повторных эпизодов ухудшения течения ХСН [13]. Применение этого препарата обеспечивает не только контроль гликемии, но и, по данным исследования UKPDS, на 36% снижает число всех случаев смерти у больных СД 2 [14, 15]. Метформин не только снижает риск ССЗ, но и может, согласно результатам исследования Diabetes Prevention Program, предотвращать или отсрочивать развитие СД 2 у лиц в доклиническом периоде этого заболевания [16]. По сравнению с препаратами СМ терапия метформином (как монотерапия, так и в составе комбинированной терапии) связана с более низкой заболеваемостью ССЗ и смертностью у пациентов с ХСН и СД 2 [17].

Широкое применение метформина обусловлено его способностью оказывать гипогликемическое действие, не вызывая при этом гипогликемического состояния, свойственного препаратам СМ и инсулину. Был проведен анализ с учетом возраста, продолжительности заболевания, индекса массы тела, общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности, гликозилированного гемоглобина (HbA1c), терапии инсулином, назначения доз метформина, ацетилсалициловой кислоты, статинов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и комбинированной терапии препаратами СМ/бигуанидов. Отмечено, что после коррекции по сопутствующим факторам комбинированная терапия СМ/бигуанидами и инсулинотерапия (ИТ) ассоциировалась с достоверно более высоким показателем смертности, в то время как более высокие дозы бигуанидов (метформин) сочетались с лучшими показателями выживаемости. После исключения из анализа больных, получавших инсулин, комбинированная терапия СМ/бигуанидами по-прежнему ассоциировалась с достоверно более высокой смертностью [18].

Внедрение новых сахароснижающих препаратов – ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) обес-

печивает возможность улучшения гликемического контроля, что может в конечном счете привести к предотвращению развития или замедлению прогрессирования сосудистых осложнений СД 2. Ингибируя ДПП-4, препараты данной группы повышают концентрацию двух известных гормонов семейства инкретинов: глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида [19]. Высокоселективные рецепторы к ГПП-1 были обнаружены в сердце и центральной нервной системе, особенно в ядре tractus solitarius, нейромодуляторном центре, контролирующем сердечно-сосудистую систему [20]. По сообщениям [21–23], ГПП-1 оказывает на миокард положительный инотропный и хронотропный эффект. В исследовании [24] A. Bose и соавт. выявили значительное уменьшение размера инфаркта под действием ГПП-1. T. Zhao и соавт. [25] обнаружили прямое влияние ГПП-1 на сократимость миокарда, поглощение глюкозы в здоровых и постишемических изолированных сердцах крыс. ГПП-1 почти в 3 раза увеличивает поглощение глюкозы миокардом за счет увеличения продукции оксида азота (NO) и транслокации GLUT-1 и снижает давление в левом желудочке. Кроме того, в состоянии постишемии ГПП-1 значительно улучшал конечно-диастолическое давление левого желудочка. Таким образом, ГПП-1 уменьшал сократимость и увеличивал поглощение глюкозы миокардом.

По данным A. Bose и соавт. [24], ГПП-1 является фактором, активирующим антиапоптозные сигнальные механизмы, такие как фосфоинозитид-3-киназа и митогенактивируемая протеинкиназа, которые являются защитными факторами при повреждении миокарда. Таким образом, агонисты ГПП-1 обладают спектром свойств, указывающих на возможность улучшения сердечно-сосудистого прогноза у больных СД 2 [26]. Предварительные результаты пилотных исследований лираглутида у людей свидетельствуют о том, что аналог человеческого ГПП-1 может оказывать благоприятное воздействие при ХСН [27] или после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) [28]. Рандомизированное исследование DREAM проводилось при участии больных с НТТ и нарушением глюкозы натощак, имеющих ИР. За 3-летний период было показано, что росиглитазон достоверно снизил риск развития СД 2 и смертность на 60% (с 26% до 11,6%), в то время как рамиприл не оказывал достоверного влияния. Полученные данные позволяют предположить, что лекарственная терапия ИР может снизить уровень прогрессирования СД 2 в группе риска [29]. Дальнейшие проспективные исследования в этом направлении могли бы подтвердить имеющиеся данные о независимом от улучшения гликемического контроля кардиопротективном эффекте у пациентов с СД 2. Следовательно, степень, с которой агонисты ГПП-1 или ингибиторы ДПП-4 модифицируют риск ССЗ у пациентов с СД 2, неизвестна и требует дальнейшего изучения [30]. В настоящее время ХСН любого ФК по NYHA является противопоказанием к применению тиазолидиндионов [11].

Таким образом, в лечении больных СД 2 мы имеем препараты, воздействующие на ключевое звено патогенеза – ИР, оказывающие влияние на более низкую частоту ССЗ и смертность по сравнению с инсулином и препаратами СМ. Однако у пациентов применение метформина возможно только при ХСН I–II ФК по NYHA, а использование тиазолидиндионов противопоказано. При этом пациенты, получавшие метформин, имеют меньше повторных эпизодов ухудшения



ГЛЮКОФАЖ ЛОНГ
метформин пролонгированного действия

Уникальная¹ форма метформина замедленного высвобождения

Однократный приём – оптимальный контроль сахарного диабета 2 типа



- Удобство применения – 1 раз в сутки^{2, 5}
- Лучшая переносимость в сравнении с обычной формой метформина^{3, 4}
- Эффективный контроль уровня глюкозы крови в течение суток³
- Оригинальный препарат метформина



Входит в Перечень ЖНВЛП*

Сокращённая информация по назначению.

Торговое название препарата: ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ, МНН: Метформин (Metformin). Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия 500 мг и 750 мг. Показания к применению: сахарный диабет 2 типа у взрослых, особенно у пациентов с ожирением, при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок; в качестве монотерапии; в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. Способ применения и дозы: Таблетки проглатывают целиком, не разжёвывая, запивая достаточным количеством жидкости, 1 раз в день во время ужина. Для пациентов, не принимающих метформин, рекомендуемой начальной дозой препарата Глюкофаж® Лонг является 500 мг (750 мг) один раз в сутки во время ужина. Для пациентов, уже получающих лечение метформином, начальная доза препарата Глюкофаж® Лонг должна быть эквивалентна суточной дозе таблеток с обычным высвобождением. Глюкофаж® Лонг 500 мг. Комбинация с инсулином: обычная начальная доза Глюкофаж® Лонг составляет одну таблетку 500 мг один раз в сутки во время ужина, в то время как дозу инсулина подбирают на основании результатов измерения концентрации глюкозы в крови. Максимальная рекомендуемая доза Глюкофаж® Лонг – 4 таблетки 500 мг в сутки. Если при приёме максимальной рекомендуемой дозы 1 раз в день во время ужина не удаётся достичь адекватного контроля гликемии, тогда максимальная доза может быть разделена на два приема: 2 таблетки 500 мг – во время завтрака и 2 таблетки 500 мг – во время ужина. Глюкофаж® Лонг 750 мг. Рекомендуемая начальная доза Глюкофаж® Лонг составляет 2 таблетки по 750 мг один раз в день. Если при приёме рекомендуемой дозы не удаётся достичь адекватного контроля гликемии, возможно увеличение дозы до максимальной – 3 таблетки по 750 мг Глюкофаж® Лонг 1 раз в день. Комбинация с инсулином. Обычная начальная доза Глюкофаж® Лонг составляет одну таблетку 750 мг один раз в сутки во время ужина, в то время как дозу инсулина подбирают на основании результатов измерения концентрации глюкозы в крови. Максимальная рекомендуемая доза Глюкофаж® Лонг – 3 таблетки 750 мг. Подробное описание способа применения и доз содержится в инструкции по применению. Противопоказания: повышенная чувствительность к метформину или к любому вспомогательному веществу; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома; почечная недостаточность или нарушение функции почек; острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек: дегидратация, тяжёлые инфекционные заболевания, шок; клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии; обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии; печёночная недостаточность, нарушение функции печени; хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем; беременность; лактация; дозировка применения в течение менее 48 ч. до и в течение 48 ч. после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества; соблюдение гипохолерной диеты; детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по применению. Побочное действие (часто и очень часто). Часто: нарушение вкуса; очень часто: тошнота, рвота, диарея, боли в животе и отсутствие аппетита. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. С осторожностью: у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжёлую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза в период грудного вскармливания. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

1. Патент W099/47128.2. Timmins P., Donahue S., Meeker J., Marathe P. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation. Clin Pharmacokinet. 2005; 44(7): 721–729. 2. Blonde L., Dales G.E., Jabbour S.A., Reasner C.A., Mills D.J. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets – results of a retrospective cohort study. Curr Med Res Opin. 2004; 20: 565–72. 4. Fujioka K., Brazg R.L., Raz L. et al. Efficacy, dose-response relationship and safety of once-daily extended-release metformin (Glucophage XR) in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control despite prior treatment with diet and exercise: results from two double-blind, placebo-controlled studies. Diabetes Obes Metab. 2005; 7: 28–39. 5. Инструкция по применению. * Распоряжение Правительства РФ от 11.11.10 №1928-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2011 г.». Информация для специалистов здравоохранения. ООО «Такэда Фармасьютикалс» 190048, Москва, ул. Усачёва, 2 стр. 1, т. (495) 938 5511, ф. (495) 502 1625, www.takeda.com/ru, www.glucophage.ru. Дата выхода рекламы: апрель 2014 г.

На правах рекламы

течения ХСН [31]. Следовательно, при эффективном лечении ХСН у больных СД 2 и уменьшении ФК до I–II по NYHA терапия препаратами, влияющими на ИР, должна стать обязательной.

Оригинальным препаратом метформина является Глюкофаж. В настоящее время появился препарат Глюкофаж® Лонг – инновационный оригинальный препарат метформина пролонгированного действия с возможностью применения 1 раз в сутки. Глюкофаж Лонг отличается лучшей переносимостью: частота гастроинтестинальных эффектов на 50% ниже, чем при применении обычной формы метформина. На фоне применения препарата Глюкофаж® Лонг число впервые выявленных пациентов, испытывающих нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, в 2 раза ниже по сравнению с терапией обычным метформином. Однократный прием препарата и улучшенная переносимость увеличивают приверженность пациента к терапии на 30% [32].

Традиционное лечение больных с СД 2 основано на повышении секреции инсулина и улучшении чувствительности тканей к инсулину [33]. Применение препаратов – производных СМ в настоящее время является спорным из-за наличия нежелательных влияний на ССЗ, связанных со способностью СМ провоцировать развитие гипогликемии [34]. В современных алгоритмах лечения СД 2 препараты СМ традиционно занимают лидирующие позиции в качестве 2-й линии терапии как в виде монотерапии, так и в сочетании с метформином при недостаточной эффективности последнего [35] либо, как альтернативный вариант, даже в качестве 1-й линии терапии при применении микролизированных форм согласно последним рекомендациям International Diabetes Federation (IDF) 2012 г. [36].

Метаанализ A.Gangji и соавт. (2007 г.) [37] показал, что применение глибенкламида ассоциируется с более высокой частотой гипогликемических состояний. Тяжелые эпизоды гипогликемии на фоне приема препаратов СМ могут быть более длительными и сопровождаться более высокой смертностью, особенно у больных СД 2 в пожилом возрасте. Результаты исследования UKPDS показали, что через 3 года от начала лечения только у 50% больных на фоне терапии диетой и монопрепаратами, применяемыми при лечении СД 2, достигается уровень $HbA_{1c} < 7\%$, а спустя 9 лет только 25% достигают этой цели [38]. Сравнивалась сахароснижающая эффективность монотерапии метформином, монотерапии глибенкламидом и сочетанной терапии метформином/глибенкламидом [39]. При назначении сочетанной терапии метформином/глибенкламидом отмечено достоверное снижение исходного уровня HbA_{1c} на 2,27%, после применения метформина – на 1,53% и после применения глибенкламида – на 1,9%. Доля больных, достигших концентрации $HbA_{1c} < 7\%$, в группе сочетанной терапии метформином/глибенкламидом составила 79%, в группе метформина – 62% и в группе глибенкламида – 68%. Кроме того, при комбинированной терапии метформином/глибенкламидом отмечалось достоверно большее снижение уровня глюкозы крови натощак и через 2 ч после приема пищи. Уровень глюкозы 2,8 ммоль/л и ниже был отмечен только у 0,6% больных на метформине, у 10,6% больных на глибенкламиде и у 11,2% – на метформине/глибенкламиде. При комбинированной терапии наибольшая смертность отмечалась среди больных с признаками ХСН независимо от наличия или отсут-

ствия артериальной гипертензии, стенокардии напряжения или перенесенного ИМ [40]. Данные исследования ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation Trial), в котором сравнивалось влияние интенсивного и стандартного лечения на макро- и микроваскулярные осложнения, различаются с показателями сердечно-сосудистой смертности (ССС) в исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), в котором сравнивались результаты влияния интенсивного и стандартного лечения на уровень сахара и липидов в крови, артериальное давление и макроваскулярные осложнения. Целью терапии в группе интенсивного контроля гликемии являлось достижение уровня $HbA_{1c} < 6\%$, – для этого пациентам назначали метформин (95% пациентов), препараты СМ – глимепирид (78%), тиазолидиндионы (91,7%). Кроме того, 77% больных получали интенсивную ИТ. Таким образом, лечение пациентов в группе интенсивного контроля гликемии было достаточно агрессивным. В результате лечения у пациентов в группе интенсивной терапии был достигнут очень хороший контроль гликемии: уровень HbA_{1c} в среднем составил 6,4%. При этом было достигнуто резкое снижение уровня HbA_{1c} практически до 6,5% в первые 6 мес лечения. Однако достижение такого эффективного контроля гликемии в исследовании ACCORD привело к увеличению уровня общей смертности (ОС) в группе интенсивного контроля на 22%, в связи с чем этический комитет прекратил исследование ранее запланированного срока [41].

Повышение риска ОС и СССР на терапии глибенкламидом по сравнению с другими препаратами СМ показано многими исследованиями, в том числе по данным крупных национальных регистров [1]. Интересны данные Датского национального регистра всех пациентов в возрасте старше 20 лет, большинство (77%) пациентов которого получали секретогоги (препараты, которые стимулируют выработку инсулина) или метформин в виде монотерапии в течение всего периода наблюдения (в среднем 3,3 года). В общей сложности были включены 107 806 пациентов, из них 9607 – с ИМ в анамнезе. В качестве конечных точек оценивались ОС, СССР и комбинированная точка, включавшая ИМ, инсульт. Результаты анализа показали достоверное повышение риска ОС и комбинированной сердечно-сосудистой точки на терапии глибенкламидом у пациентов без ИМ и еще большее повышение рисков у пациентов с ИМ в анамнезе, достигавшее статистически значимых различий и по риску СССР. Аналогичные данные получены в группах других неселективных препаратов СМ – толбутамида, глипизида и глимепирида – как у больных с ИМ, так и без него. И напротив, риски ОС и СССР на терапии гликлазидом и репаглинидом значимо не отличались от группы метформина и между собой [42]. При анализе Украинского национального регистра, включившего 64 288 пациентов, получавших глибенкламид ($n=50\,341$), глимепирид ($n=2479$) или гликлазид ($n=11\,368$), терапия гликлазидом и глимепиридом ассоциировалась с достоверно меньшим риском ОС по сравнению с глибенкламидом: относительный риск 0,33, 95% доверительный интервал 0,26–0,41 ($p<0,001$) и относительный риск 0,605, 95% доверительный интервал 0,413–0,886 ($p<0,001$) соответственно. Статистическая значимость этого показателя сохранялась после добавления в регрессионную модель таких факторов, как возраст, длительность СД

2, пол, индекс массы тела, систолическое артериальное давление и уровень гликемии натощак [43].

Особый интерес представляют эффекты глибенкламида в группе риска – у пациентов с СД 2 в сочетании с ИБС. По данным крупного регистра Франции [44], включившего 1310 пациентов с ИМ, анализ предшествующей сахароснижающей терапии показал наименьшую смертность в группе пациентов, получавших СМ (3,9%), по сравнению с другими сахароснижающими препаратами (6,4%), инсулином (9,4%) или отсутствием терапии (8,4%; $p=0,014$). При этом внутри класса СМ смертность пациентов на терапии глибенкламидом (7,5%) была достоверно выше по сравнению с гликлазидом/или глимепиридом (2,7%; $p=0,014$).

Гипогликемия – наиболее частое осложнение, ассоциируемое с классом препаратов СМ [45], и один из мощных провоцирующих факторов ишемии миокарда, рассматривается в качестве независимого предиктора смертности, особенно у больных с ИБС [46]. Гипогликемия может вызывать развитие сердечно-сосудистых осложнений за счет нескольких механизмов. При гипогликемии происходит выброс катехоламинов, которые повышают сердечную сократимость, усиливают сердечный выброс и нагрузку на миокард, что может приводить к развитию ишемии миокарда у больных с ИБС. Гипогликемия ассоциируется со значительным удлинением интервала QT у пациентов с СД 2 как с высоким риском желудочковых тахикардий и внезапной смерти, так и без него. Повышение секреции катехоламинов и ГИ могут приводить к развитию гипокалиемии, потенцирующей нарушения реполяризации миокарда, во время гипогликемии. Было показано повышение таких маркеров воспаления, как С-реактивный белок, интерлейкин-6, интерлейкин-8, фактор некроза опухоли α, эндотелин-1 при развитии гипогликемии, потенцирующих повреждения эндотелия и нарушения в коагуляции и функции тромбоцитов, что ведет к повышению риска сердечно-сосудистых осложнений [47]. Результаты исследований выявили неблагоприятное воздействие производных СМ на метаболические процессы в миокарде и повышение риска смерти у больных с тяжелым течением ИБС [41, 48]. В исследовании UKPDS частота осложнений у больных СД 2, получавших терапию инсулином и глибенкламидом, была одинаковой [49]. В условиях двух патологий, при которых имеются выраженные нарушения метаболизма и гипоксия тканей, при лечении СД 2 предпочтительнее использование селективных препаратов СМ (гликлазида, глимепирида), которые связываются только с аденозинтрифосфатчувствительными калиевыми каналами β-клеток поджелудочной железы [50]. Кардиопротективный эффект глимепирида обусловлен, с одной стороны, его избирательным влиянием на аденозинтрифосфатзависимые калиевые каналы, с другой – влиянием на сосудистый эндотелий и стимуляцией высвобождения NO, являющегося мощным вазодилататором [51].

Проведенный анализ риска гипогликемии и ССС при применении сахароснижающих препаратов не делал акцента на группе больных с разной степенью выраженности ХСН по NYHA.

Известно, что инсулин – это анаболический гормон, основными функциями которого являются утилизация глюкозы и синтез гликогена. Однако его роль в регуляции обмена веществ выходит за рамки только регуляции уровня глюкозы в крови. Инсулиновые рецепторы находятся в разных тканях:

- скелетной мускулатуре и миокарде, где происходит утилизация глюкозы;
- адипоцитах жировой ткани, где под влиянием инсулина происходит торможение липолиза;
- гладкомышечных клетках сосудов, которые при ГИ подвергаются пролиферации;
- эндотелии сосудов, где инсулин влияет на синтез простагландинов, NO, брадикинина (вазодилатирующий эффект);
- почках, где инсулин, воздействуя на почечные канальцы, усиливает реабсорбцию натрия и воды;
- клетках симпатической нервной системы (СНС) – инсулин стимулирует СНС, увеличивая сердечный выброс и спазм периферических сосудов.

Таким образом, в условиях хронической ГИ происходит активный липолиз в жировых депо и повышение концентрации свободных жирных кислот в крови, кроме того, увеличение толщины мышечного слоя сосудов и гипертрофия миокарда, стимуляция СНС, усиление реабсорбции и снижение экскреции натрия и воды [52], ослабление вазодилатирующего свойства инсулина за счет дефицита выработки NO [53]. Поэтому ИР тесно связана с риском развития артериальной гипертензии и ССЗ, обусловленных атеросклерозом (ИБС, инсульт), что доказано в многочисленных исследованиях [3, 5, 54]. При этом наличие ХСН также очевидно, однако в проведенных исследованиях этому вопросу не уделялось должного внимания.

Число больных СД 2, требующих экзогенного введения инсулина, неуклонно возрастает. Результаты исследований, оценивающих эффективность ИТ в плане предотвращения риска развития и прогрессирования ССЗ, а также улучшения выживаемости, весьма противоречивы. В протоколе UGDP больные, получавшие ИТ и находящиеся на диете, практически не различались по степени риска развития ССЗ [55]. В протоколе Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC) риск развития ИБС ассоциировался с лечением инсулином [56], в UKPDS ИТ не влияла на риск развития макрососудистых осложнений [51], в исследовании Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II Diabetes (VA CSDM) у пожилых больных интенсивная ИТ привела к достоверному росту риска развития ССС [57]. Позже было отмечено, что лечение инсулином не влияет на функцию левого желудочка [58]. По данным протоколов Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) и Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity programme (CHARM), ИТ ассоциировалась с повышением риска смерти (SAVE) и ССС или госпитализацией по причине ХСН (CHARM). Оценка была ретроспективной, многофакторного анализа и прямого рандомизированного сравнения ИТ с другой сахароснижающей терапией не проводилось. Поэтому трудно сказать, что является причиной полученных результатов – сама ИТ или тяжесть течения СД 2 [59]. Таким образом, место ИТ в комплексном лечении диабета в условиях ХСН окончательно не определено, хотя раннее применение инсулина следует начинать, если другие методы лечения не позволяли поддерживать уровень $HbA_{1c} < 8\%$ [60]. По современным данным, инициация ИТ должна осуществляться при сохраняющемся на фоне подобранной пероральной сахароснижающей терапии уровне $HbA_{1c} > 7,5\%$ [61]. Высокая летальность в группе больных на ИТ скорее обусловлена уже имеющимися осложнениями СД 2, наличием сопутствующей хронической почечной недостаточности и других забо-

леваний. Таким образом, мы говорим о тяжелой группе больных с наличием коморбидности, которым инсулин назначается по тяжести течения СД 2 и сопутствующей патологии с противопоказаниями для терапии ПСП.

Согласно результатам систематического обзора, опубликованным в апреле 2012 г. в «British Medical Journal», комбинация метформина с инсулином не имеет никакого преимущества по сравнению с монотерапией инсулином в плане снижения ОС и кардиоваскулярной смертности при СД 2 [62].

Одним из разделов дискуссии об эффективности лечения СД 2 является вопрос безопасности как отдельных сахароснижающих препаратов, так и их комбинаций. Современная концепция предполагает раннее назначение терапии ПСП в комбинации с немедикаментозными методами, а также раннее начало ИТ при отсутствии эффекта от ПСП и наличии сопутствующих заболеваний [63, 64]. Повысить результат сахароснижающей фармакотерапии, которая является важной мерой профилактики развития и прогрессирования ССЗ и ХСН, позволяет применение лекарственных средств, воздействующих на ИР [65]. В настоящее время метформин и препараты СМ являются наиболее распространенной комбинацией пероральной сахароснижающей терапии у больных СД 2 [66]. Согласно алгоритму лечения СД 2 в основе консенсуса American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD) 2012 г. имеются положения о необходимости использования при лечении больных СД 2 комбинированной сахароснижающей терапии, направленной на достижение целевых показателей гликемии и предупреждение развития диабетических осложнений. При отсутствии противопоказаний метформин считается оптимальным препаратом 1-й линии. В настоящее время недостаточно данных в отношении преимуществ тех или иных препаратов при следующем этапе лечения. Поэтому разумной является комбинация метформина с ПСП или инсулином с учетом возможных побочных эффектов и противопоказаний. Основное внимание в алгоритме лечения СД 2 консенсусом ADA/EASD было уделено снижению риска ССЗ [67].

Согласно данным рекомендациям ADA/EASD и IDF при лечении СД 2 необходимо стремиться к снижению уровня $HbA_{1c} < 7\%$. Достижение более низких показателей HbA_{1c} (6,0–6,5%) может быть рекомендовано пациентам с небольшой длительностью заболевания, ожидаемой высокой продолжительностью жизни, при отсутствии тяжелых ССЗ. По рекомендациям экспертов Российской ассоциации эндокринологов, монотерапия сахароснижающими препаратами в сочетании с модификацией образа жизни возможна лишь при исходном уровне HbA_{1c} 6,5–7,5%, при исходном уровне HbA_{1c} 7,6–9,0% начинают комбинированную терапию, а при уровне $HbA_{1c} > 9,0\%$ – ИТ [68].

По данным консенсуса по лечению гипергликемии у пациентов с СД 2 (ADA, 2013) было показано, что каждому конкретному пациенту необходимо стремиться к максимально физиологическим уровням гликемии натощак – 7,0 ммоль/л или $HbA_{1c} < 7\%$. Было бы разумно предлагать более жесткие целевые значения HbA_{1c} , например, менее 6,5% для отдельных пациентов, если эти значения могут быть достигнуты без риска развития гипогликемии или других побочных эффектов лечения. К таким пациентам могут быть отнесены имеющие малую длительность диабета, ожидаемую большую продолжительность жизни и

не имеющие существенных ССЗ [69]. В связи с гетерогенностью патофизиологических дефектов, определяющих развитие СД 2, комбинированная сахароснижающая терапия наиболее оправдана, поскольку позволяет добиваться целевых уровней гликемического контроля [70], что определяет прогноз у больных с ХСН.

Заключение

Таким образом, применение современных фармакологических препаратов и инструментальных методов лечения ССЗ увеличивает продолжительность жизни и значительно улучшает качество жизни пациентов с ХСН как с нормальным УО, так и с СД 2. Однако риск ССС у больных СД 2 по сравнению с имеющими нормальный УО остается на прежнем уровне. Результаты проводимых в XX в. исследований течения ИБС и ХСН у больных СД 2 основывались на изучении уровня компенсации УО при применении препаратов – производных СМ и инсулина, не оказывая влияния на ГИ и ИР. Эти результаты выявляли неблагоприятное воздействие производных СМ на метаболические процессы в миокарде и повышение риска смерти у больных с тяжелым течением ИБС. Уровень гликемии важен, но он должен быть в пределах 6,5–7,0%, так как низкие показатели HbA_{1c} также оказывают отрицательный эффект и увеличивают летальность. Это в первую очередь связано с применением препаратов инсулина и производных СМ, при которых частота осложнений была одинаковой. ИР и компенсаторная ГИ играют ключевую роль в патогенезе СД 2. Широкое применение метформина обусловлено его способностью оказывать гипогликемическое действие, влияя на ИР и не вызывая гипогликемического состояния, свойственного препаратам СМ и инсулину. В сравнении с препаратами СМ и инсулином метформин не только снижает риск ССЗ, но и может предотвращать или отсрочивать развитие СД 2 у лиц с НТГ и нарушением глюкозы натощак. Возможности предотвратить прогрессирование ХСН успешным лечением СД 2 логичны, однако вопрос о том, какие препараты предпочесть, учитывая факт наличия и выраженности ХСН, является в настоящий момент актуальным. На наш взгляд, следует выделить два подхода в определении тактики лечения СД 2 у больных ХСН:

- 1) в зависимости от выраженности ХСН, у больных с ХСН I–II и III–IV ФК согласно критериям NYHA;
- 2) в зависимости от влияния сахароснижающей терапии на ИР.

Таким образом, в лечении больных СД 2 мы имеем препараты, воздействующие на ключевое звено патогенеза – ИР, оказывающие влияние на более низкую заболеваемость ССЗ, развитие ХСН и смертность по сравнению с инсулином и препаратами СМ. Однако у пациентов с ХСН применение тиазолидиндионов противопоказано, а метформина – ограничено выраженностью ХСН только при I–II ФК по NYHA. При этом пациенты, получавшие метформин, имеют меньше повторных эпизодов ухудшения течения ХСН. Следовательно, при эффективном лечении этого заболевания у больных СД 2 и уменьшении ФК до I–II по NYHA терапия препаратами, влияющими на ИР, должна быть обязательной. Сахароснижающая терапия должна назначаться индивидуально в зависимости от состояния УО и заключаться в оценке возможности назначения препаратов, направленных на разные механизмы регуляции уровня глюкозы, в том числе и влияющих на ИР.

Литература

1. Визулова ОК, Шестакова МВ. Терапия глибенкламидом: за или против? Сахарный диабет. 2011; 3: 92–5.
2. Standi E. Aetiology and consequences of the metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2005; 7: 10–3.
3. Midaoui A, Chantplain J. Effects of glucose and insulin on the development of oxidative stress and hypertension in animal models of type 1 and type 2 diabetes. *Hypertension* 2005; 23 (3): 581–8.
4. Демидова ТЮ. Этиопатогенетическая роль инсулинорезистентности в развитии метаболических и сосудистых нарушений при сахарном диабете 2 типа. *Фарматека*. 2010; 16: 18–24.
5. Aguilar D, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Relationship of hemoglobin A1C and mortality in heart failure patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (5): 422–8.
6. Chris PH Lexis, Brian M Rabel, Joan G Meeder et al. *Cardiovascular Diabetology* 2009; 8: 41; doi:10.1186/1475-2840-8-41
7. Аметов АС. Инсулиносекретия и инсулинорезистентность: две стороны одной медали. *Проблемы эндокринологии*. 2002; 48 (3): 31–6.
8. Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J et al. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2005; 294: 334–40.
9. Prior J, Quinones M, Hernandez-Pampaloni M et al. Coronary circulatory dysfunction in insulin resistance, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 111: 2291–8.
10. Global Guideline for Type 2 Diabetes. *International Diabetes Federation* 2005; p. 35–6.
11. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Изд. 6-е. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М., 2013; с. 60.
12. Kirpicnikov D, McFarlane S, Sowers J. Metformin: An Update. *Ann Intern Med* 2002; 137: 25–33.
13. McDonald A, Eurich DT, Majumdar SR. Treatment of type 2 Diabetes and Outcomes in Patients With Heart Failure: A Nested Case-Control Study From UK General Practice Research Database. *Diabetes Care* 2010; 33: 1210–9.
14. Johnson J, Simpson S, Toth E, Majumdar S. Reduced cardiovascular morbidity and mortality associated with metformin use in subjects with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005; 22: 497–502.
15. Eurich D, Majumdar S, McAlister F et al. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 2005; 28: 2345–51.
16. Curtis J, Wilson C. Preventing type 2 diabetes mellitus. *J Am Board Fam Pract* 2005; 18 (1): 37–43.
17. Смирнова ОМ, Кононенко ИМ. Гипогликемизирующая терапия больных сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца, в том числе с инфарктом миокарда и после интервенционных вмешательств. *Сахарный диабет*. 2012; (3): 27–38.
18. Monami M, Luzzi C, Cbiasserini V et al. Three-year mortality in diabetic patients treated with different combinations of insulin secretagogues and metformin. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 477–82.
19. Трунина ЕН, Петунина НА, Чорбинская СА. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 в лечении сахарного диабета 2 типа. Возможности кардиопротекции. *Сахарный диабет*. 2011; 2: 59–64.
20. Cabou C, Campistron G, Marsollier N et al. Brain glucagon-like peptide-1 regulates arterial blood flow, heart rate, and insulin sensitivity. *Diabetes* 2008; 57 (10): 2577–87.
21. Bullock BP, Heller RS, Habener JF. Tissue distribution of messenger ribonucleic acid encoding the rat glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology* 1996; 137: 2968–78.
22. Campos RV, Lee YC, Drucker DJ. Divergent tissue-specific and developmental expression of receptors for glucagon and glucagon-like peptide-1 in the mouse. *Endocrinology* 1994; 134: 2156–64.
23. Thorens B. Expression cloning of the pancreatic beta cell receptor for the glucagon-like hormone glucagon-like peptide 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 8641–5.
24. Bose AK, Mocanu MM, Carr RD et al. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes* 2005; 54: 146–51.
25. Zhao T, Parikh P, Bhasbam S et al. Direct effects of glucagon-like peptide-1 on myocardial contractility and glucose uptake in normal and postischemic isolated rat hearts. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 317: 1106–13.
26. Александров АА. Сахарный диабет и гормональная энтерология: путь в прекрасное далеко. *Сахарный диабет*. 2001; 2: 41–8.
27. Sokos GG et al. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2006; 12: 694–9.
28. Nikolaidis LA et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004; 109: 962–5.
29. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Hesbmati HM et al. Effect ofrimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: Rio-North America: A randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 761.
30. Шестакова МВ. Лираглутид – возможности комплексного терапевтического подхода в терапии СД 2 типа. *Сахарный диабет*. 2009; 5: 3–6.
31. Sakbarova OV, Inzucchi SE. Treatment of diabetes in the elderly. Addressing its complexities in this high-risk group. *Postgrad Med* 2005; 118 (5): 19–26.
32. Blonde L et al. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin* 2004; 20 (4): 565–72.
33. Мкртумян АМ. Оптимизация лечения сахарного диабета 2 типа: комбинированная терапия фиксированной дозой Амарила и метформина (Амарил М). *Эффективная фармакотерапия*. 2011; 2: 3–10.
34. Александров АА. Кардиальные свойства сахароснижающих препаратов. Сульфаниламиды и сердце. *Сердце*. 2004; 3 (1): 34–5.
35. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2012; 55 (6): 1577–96. Doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-012-2534-0>
36. International Diabetes Federation treatment algorithm for people with type 2 diabetes. 2012. Available from: http://www.idf.org/Glo-bal_guideline
37. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC et al. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events. A comparison of glyburide with other secretagogues and insulin. *Diabetes care* 2007; 30 (2): 389–94.
38. Turner RC et al. *JAMA* 1999; 281: 2005–12.
39. Garber A, Donovan D, Bruce S, Park J-S. Efficacy of glyburide/metformin tablets compared with initial monotherapy in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (8): 3598–604.
40. Fisman EZ, Tenenbaum A, Boyko V et al. Oral antidiabetic treatment in patients with coronary disease: time-related increased mortality on combined gliburide/metformin therapy over a 7.7-year follow-up. *Clin Cardiol* 2001; 24 (2): 151–8.
41. Смирнова ОМ. Нужен ли контроль гликемии при сахарном диабете: за и против. *Эффективная фармакотерапия*. 2011; с. 16–21.
42. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011; doi:10.1093/eurheartj/ehr077
43. Kbalangot M, Tronko M, Kravchenko V, Kovtun V. Glibenclamide-related excess in total and cardiovascular mortality risks: data from large Ukrainian observational cohort study. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 86: 247–53.

44. Zeller M, Danchin N, Simon D et al. Impact of type 2 preadmission sulphonylureas on mortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; doi: 10.1210/jc.2010-0449
45. Salas M, Caro JJ. Are hypoglycemia and other adverse effects similar among sulphonylureas. *Advers Drug react Toxicol Rev* 2002; 21: 205–17.
46. Wei M, Gibbons LW, Mitchell TL et al. Low fasting plasma glucose level as a predictor of cardiovascular disease and all-cause mortality. *Circulation* 2000; 101 (17): 2047–52.
47. Kitsios K, Tsapas A, Karagianni P. Glycemia and cardiovascular risk: challenging evidence based medicine. *Hippokratia* 2011; 15 (3): 199–204.
48. Mannucci E, Monami M, Masotti G, Marchionni N. All-cause mortality in diabetic patients treated with combination of sulphonylureas and biguanides. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20 (1): 44–7.
49. UK Prospective Diabetes Study 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 (12): 837–53.
50. Латынина Ю.В. Оценка взаимного влияния хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета 2 типа на клиническое состояние больных в процессе длительной комплексной терапии. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2008.
51. Недосугова Л.В. Роль препаратов сульфонилмочевины в развитии сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет*. 2013; (2): 26–35.
52. Temelkova-Kurktschiev T, Henkel E, Koehler C et al. Subclinical inflammation in newly detected type II diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 2002; 45: 151–6.
53. Ceriello A, Esposito K, Piconi L et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2008; 57: 1349–54.
54. Van Melle JP, Bot M, de Jonge P et al. Diabetes, Glycemic Control, and New-Onset Heart Failure in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Diabetes Care* 2010; 33 (9): 2084–9.
55. Knatterud GL, Klimt CR, Levin ME et al. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. *JAMA* 1978; 240: 37–42.
56. Saito I, Folsom AR, Brancati FL et al. Nontraditional risk factors for coronary heart disease incidence among persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Intern Med* 2000; 133: 81–91.
57. Abraira C, Colwell JA, Nuttall FQ et al. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial. *Arch Int Med* 1997; 157: 181–8.
58. Pitale SU, Abraira C, Emanuele NV et al. Two years of intensive glycemic control and left ventricular function in the Veterans Affairs Cooperative Study in Type 2 Diabetes Mellitus (VA CSDM). *Diabetes Care* 2000; 23: 1316–20.
59. Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, Majumdar SR. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ* 2007; 335: 497.
60. Майоров А.Ю., Науменкова И.В. Современные сахароснижающие средства в лечении сахарного диабета 2 типа. *Рус. мед. журн.* 2001; 24 (9): 1105–12.
61. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy: A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29 (8): 1963–72.
62. Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J et al. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. *BMJ* 2012; 344: e1771.
63. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy (ADA-EASD). *Diabetologia* 2008; 51: 8–11.
64. Ryden L, Standl E, Bartnik M et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28: 88–136.
65. Бирюкова Е.В. Эффективный и безопасный контроль гликемии с помощью препарата Глюкофаж Лонг – залог успешной профилактики сосудистых осложнений. *Рос. мед. журн.* 2013; 4: 194–8.
66. Видулова О.К. Выбор тактики лечения у пациентов с неудовлетворительной компенсацией сахарного диабета 2 типа: возможности назначения миметика инкретинных эксенатид (на примере клинического случая). *Сахарный диабет*. 2008; 4: 84–8.
67. Майоров А.Ю., Шамхалова М.Ш. 72-й Ежегодный конгресс Американской диабетической ассоциации (ADA), 8–12 июня 2012 г. Филадельфия. *Сахарный диабет*. 2012; (2): 109–10.
68. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Проект «Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа». *Сахарный диабет*. 2011; 1: 98–108.
69. Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36 (Suppl. 1): S4–S10.
70. Аметов А.С., Карпова Е.В. Эффективность терапии ингибиторами ДПП-4 в комбинации с базальным инсулином у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2011; 4: 55–9.

— * —

Леркамен®

лерканидипин

**Леркамен® – первый лерканидипин
на российском фармацевтическом рынке***



Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту врача

**Леркамен® – эффективное снижение
АД и хорошая переносимость^{1,2,3}**

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛЕРКАМЕН. МНН: лерканидипин. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: дигидропиридиновый антагонист кальция (блокатор «медленных» кальциевых каналов). ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: эссенциальная артериальная гипертензия мягкой и умеренной степени тяжести. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: 10 – 20 мг внутрь, один раз в сутки, не менее чем за 15 минут до еды, предпочтительно утром, запивая достаточным количеством воды. Терапевтическая доза подбирается постепенно, при необходимости увеличение дозы до 20 мг/сут осуществляется через 2 недели после начала приема препарата. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к лерканидипину, другим производным дигидропиридинового ряда или к любому компоненту препарата; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; нестабильная стенокардия; аортальный стеноз; в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда; выраженные нарушения функции печени; нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 12 мл/мин); непереносимость лактозы, дефицит лактазы, галактоземия, синдром нарушенного всасывания глюкозы / галактозы; беременность и период кормления грудью; женщины детородного возраста, не пользующиеся надежной контрацепцией; возраст до 18 лет (эффективность и профиль безопасности не установлены). С осторожностью: почечная недостаточность; печеночная недостаточность; пожилой возраст; синдром слабости синусового узла (без наличия ЭКС); ИБС; дисфункция левого желудочка. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: препарат хорошо переносится; редко: эффекты, связанные с сосудорасширяющим действием препарата (периферические отеки, ощущение приливов крови к лицу, сердцебиение, снижение АД, (более подробную информацию см. в инструкции препарата).

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная, д.10,
БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01, <http://www.berlin-chemie.ru>
Подробная информация о препарате содержится в инструкциях по применению от (09.04.12)

1. Barrios V. et al. Blood Pressure 2002, 11: 95-100
2. Barrios V. et al. Int J Clin Pract. Nov 2006, 60(11): 1364-1370
3. Barrios V. et al. The British Journal of Cardiol 2006; 13:434-440

М **БЕРЛИН-ХЕМИ**
МЕНАРИНИ

* ГРЛС Дата инструкции 09.04.2012

по лицензии RECORDATI

ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ СОДЕРЖИТСЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

РЕКЛАМА

Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике тромбоэмболии легочной артерии

Л.Л.Берштейн

ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова
Минздрава России, Санкт-Петербург

Резюме. Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) представляет собой одно из самых распространенных кардиологических заболеваний, сопоставимых по частоте с острым коронарным синдромом, и является одной из ведущих причин сердечно-сосудистой смертности. Высокая летальность, связанная с ТЭЛА, определяется тяжестью заболевания и сложностями диагностики, а его распространенность в большой степени обусловлена недостаточной информированностью врачей о стандартах первичной профилактики.

Последнее десятилетие отмечено качественным повышением эффективности диагностики ТЭЛА, которое связано с совершенствованием эхокардиографии и увеличением доступности компьютерной томографической ангиографии легочного русла в реальной практике. Существенно дополнен перечень антикоагулянтных препаратов, являющихся основой патогенетического лечения, вторичной и первичной профилактики ТЭЛА.

Настоящий обзор посвящен принципам диагностики, терапии и профилактики этого актуального заболевания.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, диагностика, лечение, профилактика.

Current approaches to diagnosis, treatment and prevention of pulmonary embolism

L.L.Bershteyn

I.I.Metchnikov North western State Medical University, St. Petersburg

Summary. Pulmonary embolism (PE) is one of the most common diseases, comparable in frequency with acute coronary syndrome, and is one of the leading causes of cardiovascular mortality. The high mortality associated with pulmonary embolism (PE) is determined by the severity of the disease and the difficulties of diagnosis and in large part by a lack of awareness of doctors on standards for primary prevention.

The last decade has been marked by qualitative improvement in the efficiency of diagnosis of pulmonary embolism, which resulted from the achievements in echocardiography and increased availability of computer tomography imaging in real practice. The list of available anticoagulant drugs which are the basis of pathogenetic treatment, secondary and primary prevention of pulmonary embolism expanded significantly. The present review covers the principles of diagnosis, therapy and prevention of this disease.

Key words: embolism of pulmonary artery, diagnosis, treatment, prevention.

Сведения об авторе

Берштейн Леонид Львович – д-р мед. наук, проф. каф. кардиологии им. М.С.Кушаковского ГБОУ ВПО СЗГМУ им.И.И.Мечникова. E-mail: L_berstein@yahoo.com

Введение

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) занимает одно из ведущих мест в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости и сопровождается высокой летальностью. Она нередко является непосредственной причиной смерти при целом ряде тяжелых кардиологических и некардиологических состояний (декомпенсированная сердечная недостаточность, злокачественные опухоли), а может и возникать без видимых предвестников у практически здоровых молодых людей – например, в результате иммобилизации при лечении травмы. При этом клинические симптомы заболевания неспецифичны, а наиболее доступные рутинные диагностические методики, используемые в кардиологии (в первую очередь электрокардиография и рентгенография грудной клетки), недостаточно информативны в отношении ТЭЛА. Ключевую роль в экспресс-диагностике ТЭЛА играет эхокардиография (эхоКГ), а уточнить диагноз позволяет применение специальных инструментальных исследований.

В лечении ТЭЛА высокого риска важнейшую роль играет раннее восстановление проходимости легоч-

ного русла (тромболизис – ТЛ – или эмболектomia), а при немассивных ТЭЛА – антикоагулянтная терапия.

Первостепенное значение при ТЭЛА имеет профилактика. Это обстоятельство становится очевидным с учетом высокой частоты рецидивирования ТЭЛА без проведения вторичной профилактики, а также нередкого возникновения ТЭЛА у госпитализированных пациентов, в первую очередь нехирургического профиля.

В настоящем обзоре излагаются современные принципы диагностики, лечения и профилактики этого актуального заболевания.

ТЭЛА представляет собой острую тромботическую окклюзию ствола легочной артерии (ЛА), ее главных, долевого или сегментарных ветвей, возникающую главным образом вследствие эмболизации из венозной системы или правых камер сердца. ТЭЛА и тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей часто объединяют общим термином «венозная тромбоэмболия» (ВТЭ), поскольку эти состояния имеют общий патогенез и часто сосуществуют [1].

Таблица 1. Основные ФР ТГВ/ТЭЛА

Высокий риск	Средний риск	Низкий риск
Травма Перелом шейки бедра/нижней конечности Протезирование тазобедренного/коленного суставов Большая травма Травма спинного мозга Общая хирургия Большая общая операция* у пациентов старше 60 лет Большая общая операция* у пациентов 40–60 лет, имеющих дополнительный ФР ВТЭ Терапия/неврология Сепсис (в том числе ИЭ) Тромбофилия Инсульт с параличом Острое заболевание легких + ИВЛ Прочее Ожог более 20% площади тела	Терапия/онкология Госпитализация по поводу ХСН III–IV ФК ДН без ИВЛ Центральный венозный катетер Злокачественная опухоль Химиотерапия ВТЭ в анамнезе Гинекология/акушерство Большая гинекологическая операция* у пациентки моложе 40 лет на фоне терапии эстрогенами Пероральные контрацептивы Беременность/послеродовой период Общая хирургия Большая общая операция* у пациентов 40–60 лет без дополнительных ФР ВТЭ Малая операция* у пациентов старше 60 лет Малая операция* у пациентов 40–60 лет, имеющих дополнительные ФР ВТЭ Травма Артроскопия коленного сустава Разрыв связок/сухожилий голени	Постельный режим более 3 дней Длительное сидение (самолет) Пожилый возраст Лапароскопическая операция Ожирение Беременность/предродовой период Варикозное расширение вен Малая операция* у пациентов моложе 40 лет без дополнительных ФР ВТЭ

Примечание. ДН – дыхательная недостаточность, ИЭ – инфекционный эндокардит; *подробное деление операций на «большие» и «малые» приводится в Российских рекомендациях по профилактике венозной тромбоэмболии [3].

Рис. 1. Массивная ТЭЛА: распространение инверсии Т до левых грудных отведений.

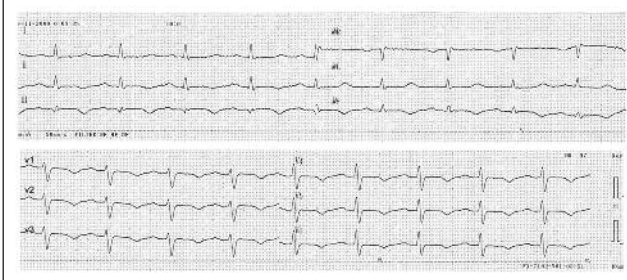


Таблица 2. Основные причины тромбофилии

• Мутация G1691A гена фактора V (Лейденская) – резистентность к активированному протеину C;
• мутация G20210A гена протромбина (фактора II);
• мутация c667T гена метилентетрагидрофолатредуктазы;
• дефицит протеина C;
• дефицит протеина S;
• дефицит антитромбина III;
• дисфибриногенемия;
• гипергомоцистеинемия;
• повышение уровня факторов VIII, IX, XI

Эпидемиология

ТЭЛА – одно из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний: например, в США регистрируют 600 тыс. случаев ТЭЛА в 1 год, а случаев острого коронарного синдрома – около 1,5 млн, при этом инфарктов миокарда с подъемом сегмента ST – около 300 тыс. [1, 2].

В развитых странах ТЭЛА занимает 3-е место среди причин сердечно-сосудистой смертности после инфаркта миокарда и инсульта. По данным, опубликованным в европейских рекомендациях [1], ТЭЛА часто диагностировалась ошибочно, но часто и пропускалась. Так, по данным регистра г. Мальме (Швеция), ТЭЛА служила причиной 13% смертных случаев, причем прижизненно диагностировалась лишь в 2% случаев. В то же время диагноз ТЭЛА подтверждался лишь у 10–35% пациентов, у которых он подозревался. Эти цифры отражают ситуацию конца 1990-х годов, на современном же этапе возможности корректной диагностики значительно расширились.

В 95% случаев источником ТЭЛА является система нижней полой вены (глубокие вены нижних конечностей и таза), в 1,5–2,0% случаев – система верхней полой вены, в 3–15% – правое предсердие, правый желудочек (ПЖ) или левое предсердие при наличии открытого овального окна, обычно при фибрилляции предсердий [1].

Более чем у 50% пациентов сосуществуют ТЭЛА (часто бессимптомная) и ТГВ нижних конечностей. В связи с этим для обозначения указанных состояний применяют единый термин ВТЭ.

Факторы риска

Вероятность ТГВ повышается при наличии факторов классической триады Вирхова: повреждения венозного эндотелия (чаще в результате воспаления – флебита), замедления венозного кровотока, гиперкоагуляции. Состояния, сопровождающиеся повышенным риском ТГВ и ТЭЛА, перечислены в табл. 1 [1–5]. Нужно отметить, что наличие сочетания факторов риска (ФР) повышает категорию риска пациента. Например, злокачественная опухоль и химиотерапия являются факторами среднего риска, но их сочетание приводит к высокому риску ВТЭ. В то же время единого подхода к количественному расчету риска ВТЭ не разработано, что обсуждается далее.

Наследственная предрасположенность к венозному тромбозу, в том числе ТЭЛА, может быть обусловлена целым рядом разных состояний, объединенных общим термином «тромбофилия» [1, 4, 5] (табл. 2). ТЭЛА в отсутствие ФР развивается приблизительно у 20% пациентов.

Клиническая картина

Из *клинических* признаков наиболее постоянно при ТЭЛА наблюдаются одышка, тахипноэ и тахикардия. При массивной ТЭЛА могут выявляться физические признаки острой перегрузки ПЖ: растяжение яремных вен, шум трикуспидальной регургитации, правожелудочковый ритм галопа. В то же время большинство жалоб и объективных симптомов недостаточно чувствительно и малоспецифично [5].

Для оценки клинической вероятности ТЭЛА предложено несколько количественных систем (табл. 3) [1].

Таблица 3. Клинические алгоритмы оценки вероятности ТЭЛА			
Пересмотренный Женевский алгоритм		Алгоритм Wells	
Показатели	Баллы	Показатели	Баллы
ФР			
Возраст старше 65 лет	+1	Анамнез ТГВ/ТЭЛА	+1,5
Анамнез ТГВ/ТЭЛА	+3	Операция/иммобилизация	+1,5
Операция/перелом в течение 1 мес	+2	Злокачественная опухоль	+1
Злокачественная опухоль	+2		
Симптомы			
Боль в одной нижней конечности	+3	Кровохарканье	+1
Кровохарканье	+2		
Физикальные данные			
ЧСС* 75–94 уд/мин	+3	ЧСС>100 уд/мин	+1,5
ЧСС>94 уд/мин	+5	Признаки ТГВ	+3
Боль в ноге при пальпации/односторонний отек	+4		
Клиническая оценка			
		Альтернативный диагноз менее вероятен, чем диагноз ТЭЛА	+3
Клиническая вероятность	Сумма	Клиническая вероятность	Сумма
Низкая	0–3	Низкая	0–1
Средняя	4–10	Средняя	2–6
Высокая	≥11	Высокая	≥7

*ЧСС – частота сердечных сокращений.

Они помогают интерпретировать результаты инструментальных исследований в ходе диагностики ТЭЛА.

Первичная инструментальная и лабораторная диагностика

При ТЭЛА описывают следующие *электрокардиографические* изменения [1, 4]:

- инверсия Т в V_1-V_4 (массивная ТЭЛА), иногда до левых грудных отведений (рис. 1);
- QR в V_1 ;
- S1Q3T3;
- полная/неполная блокада правой ножки предсердно-желудочкового пучка;
- смещение переходной зоны влево (глубокие зубцы S до V_5-V_6);
- отклонение электрической оси сердца вправо.

Все признаки обладают низкой чувствительностью – от 27 до 63% – и наиболее пригодны для диагностики массивной ТЭЛА.

Fleischner в 1965 г. описал основные *рентгенологические* признаки ТЭЛА. Они малочувствительны (23–49%) [1] и в настоящее время не играют большой роли в диагностике.

Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей [6] позволяет оценить наиболее типичные места тромбообразования системы нижней поллой вены. Исследование выполняется в 4 основных точках – паховой области и подколенной ямке билатерально. Основным критерий ТГВ – неполная компрессия вены. Чувствительность и специфичность методики в отношении ТГВ – более 90%. Подтверждение ТГВ позволяет уверенно диагностировать ТЭЛА у пациентов с ее высокой клинической вероятностью.

D-димер является продуктом деградации перекрестно-связанного фибрина. Уровень его повышается при наличии свежего тромба. Неповышенным считается уровень D-димера менее 500 нг/мл [1, 7]. В то же время для лиц старше 60 лет пороговое значение выше: 750 нг/мл [8]. Для более точного выявления пороговой величины D-димера в зависимости от

возраста рекомендовано также определять его у лиц старше 50 лет – как возраст 10 нг/мл [9]. Отсутствие повышения D-димера позволяет исключить ТЭЛА/ТГВ при их низкой и средней клинической вероятности. Повышение D-димера неспецифично: оно также наблюдается при инфаркте миокарда, опухолях, инфекциях, травмах, расслаивающей аневризме аорты. Оценка D-димера является исследованием 1-го ряда при подозрении на ТЭЛА у стабильного пациента (рис. 2).

ЭхоКГ в диагностике ТЭЛА

ЭхоКГ играет ключевую роль в экспресс-диагностике ТЭЛА [1, 9–11], в первую очередь у пациентов с нестабильной гемодинамикой (гипотензия, шок), когда проведение более сложных инструментальных обследований (компьютерная томографическая ангиография, пульмонография) противопоказано или трудноосуществимо (рис. 3).

Дифференциальная диагностика ТЭЛА. С помощью ЭхоКГ проводят дифференциальную диагностику с рядом состояний, сопровождающихся схожей клинической картиной: острым инфарктом миокарда, острой клапанной недостаточностью (или тромбозом протеза), тампонадой перикарда, расслаивающей аневризмой аорты.

Косвенные признаки ТЭЛА – перегрузка правых камер. Описано несколько ЭхоКГ-признаков ТЭЛА, свидетельствующих об острой перегрузке правых камер давлением:

- D-образная форма левого желудочка по короткой оси на протяжении всего сердечного цикла (рис. 4);
- повышение скорости трикуспидальной регургитации;
- признак МакКоннелла: гипокинезия свободной стенки при нормальной сократимости верхушки ПЖ (только при наличии перечисленных ранее признаков) и объемом;
- дилатация полости ПЖ и парадоксальное движение межжелудочковой перегородки.

Рис. 2. Основной диагностический алгоритм у пациентов с нормальной гемодинамикой.

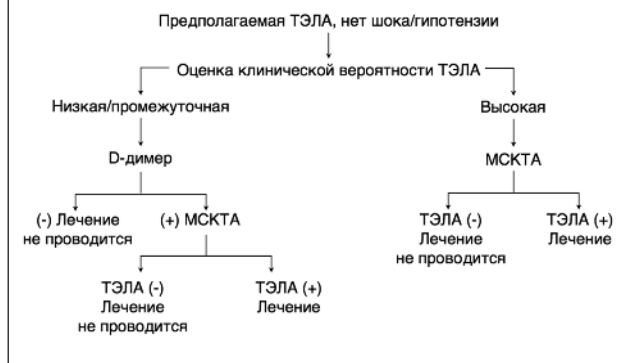
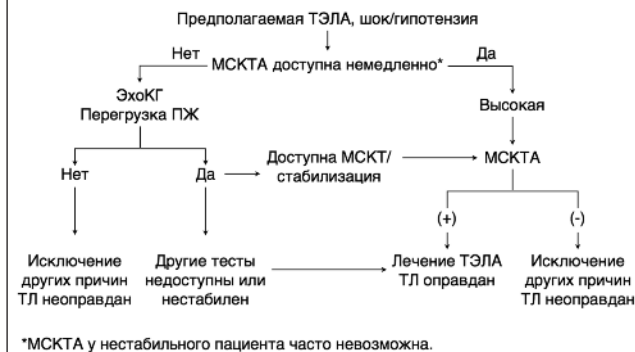


Рис. 3. Основной диагностический алгоритм у пациентов с нестабильной гемодинамикой.



*МСКТА у нестабильного пациента часто невозможна.

Рис. 4. Парастеральное поперечное сечение. D-образная деформация левого желудочка.

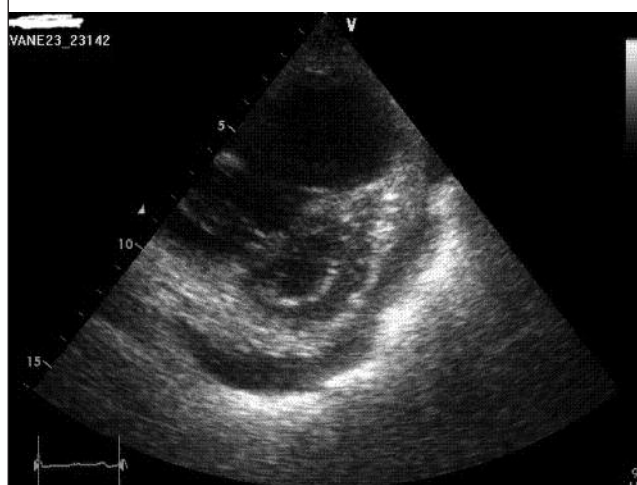


Рис. 5. Укорочение времени ускорения транспульмонального кровотока (Тасс).



Для острой ТЭЛА характерно наличие признака 60/60: время ускорения транспульмонального кровотока укорочено (менее 60 мс); рис. 5, при этом градиент трикуспидальной регургитации повышен, но умеренно (ниже 60 мм рт. ст.). Большее повышение транстрикуспидального градиента и давления в ЛА нехарактерно для ТЭЛА, как и гипертрофия свободной стенки ПЖ.

При острой ТЭЛА часто не нарушается спадение нижней полой вены на вдохе, так как давление в правом предсердии может быть нормальным. Этот признак более типичен для хронической рецидивирующей ТЭЛА и может наблюдаться при ряде других заболеваний (перикардит, трикуспидальный стеноз и пр.)

Прямая визуализация тромбов в правых камерах и системе ЛА. Помимо косвенных признаков острой перегрузки ПЖ, ЭхоКГ позволяет непосредственно выявить тромбы в правых камерах, стволе и главных ветвях ЛА, особенно часто у гемодинамически нестабильных пациентов, и прямо подтвердить диагноз (рис. 6). Выявление тромбоэмболов в правых камерах или ЛА («в ходу») является индикатором массивной ТЭЛА, и смертность среди этих пациентов составляет 30% в течение 24 ч. Данная ЭхоКГ-находка служит основанием для лечения по алгоритму ТЭЛА с высоким риском (см. далее), даже у гемодинамически стабильных больных. Лечебной методикой выбора считается эмболектomia [10], хотя, по нашему опыту, и проведение ТЛ у таких больных может дать отличный результат, несмотря на существующий риск эм-

болизации. Следует отметить, что при выявлении тромба в правых камерах наличие открытого овального окна (см. рис. 6) служит противопоказанием к ТЛ из-за риска парадоксальной эмболии.

Роль ЭхоКГ в диагностическом алгоритме ТЭЛА и оценке прогноза.

Отсутствие эхоКГ-признаков перегрузки ПЖ при наличии шока/гипотензии исключает ТЭЛА. В то же время признаки перегрузки ПЖ при клиническом подозрении на ТЭЛА с гипотензией/шоком являются достаточным основанием для начала интенсивной терапии – ТЛ. Экстренная реперфузия показана и при выявлении флотирующих тромбоемболов у пациента со стабильной гемодинамикой.

ЭхоКГ-признаки дисфункции ПЖ (дилатация, гипокинезия свободной стенки, перегрузка ПЖ давлением) у пациента с ТЭЛА и стабильной гемодинамикой указывают на наличие риска средней степени (30-дневный риск смерти – 3–15%). Если дисфункция ПЖ не выявлена, риск низкий (менее 1%).

Специализированная инструментальная диагностика

Используется три основных методики: вентилиционно-перфузионная сцинтиграфия легких, рентгеноконтрастная пульмонография, мультиспиральная компьютерная ангиография (МСКТА) системы ЛА [1, 5, 10]. Все методики обладают высокой чувствительностью, наибольшая, около 98% – у МСКТА, которая является методом выбора. Методика позволяет выявлять тромбы вплоть до артерий 6-го порядка

Таблица 4. Противопоказания к ТЛ

Абсолютные*
Анамнез внутримозгового кровоизлияния
Злокачественная опухоль головного мозга
Ишемический инсульт в последние 3 мес (кроме последних 3 ч)
Подозрение на расслаивание аорты
Активное кровотечение (исключая менструальное) или геморрагическое заболевание
Закрывающаяся черепно-мозговая травма в течение 3 мес
Выявление внутрисердечного тромба при наличии открытого овального окна
Относительные
Анамнез тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензии
Артериальное давление при поступлении выше 180/110 мм рт. ст.
Ишемический инсульт более 3 мес назад
Травматическая или длительная (более 10 мин) реанимация
Операция в последние 3 нед
Внутреннее кровотечение в последний месяц
Пункция непроницаемого сосуда
Для стрептокиназы – использовалась ранее (более 5 дней назад)
Острая язва желудка/двенадцатиперстной кишки
Текущее использование ОАК (риск прямо пропорционален величине МНО)
*У пациента наиболее высокого риска могут стать относительными.

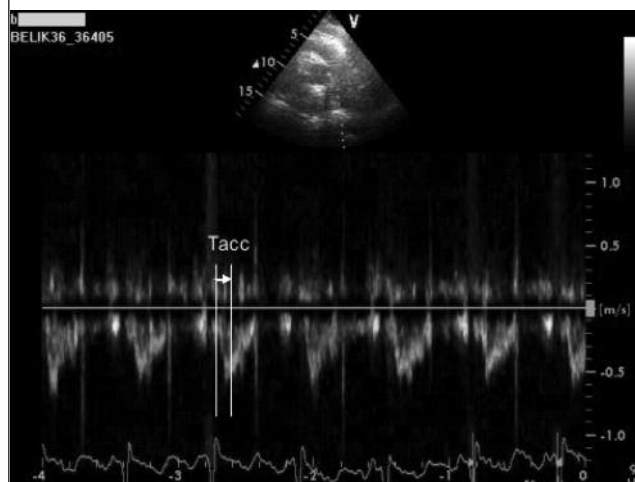
(субсегментарный уровень) и обеспечивает качественную визуализацию более крупных ветвей. Результаты визуализации мелких ветвей значительно превосходят пульмонографию. Наличие тромба в системе ЛА (до сегментарного уровня) при МСКТА подтверждает ТЭЛА. Отрицательный результат МСКТА исключает диагноз ТЭЛА с вероятностью 98%.

Специфичность пульмонографии и вентилационно-перфузионной сцинтиграфии легких при низкой клинической вероятности ТЭЛА относительно невысока (вероятны ложноположительные результаты). Методики оптимальны для диагностики стабилизированного пациента, однако их недостатками являются техническая сложность, большое время исследования и интерпретации результатов, необходимость транспортировки пациента из палаты интенсивной терапии. По этим причинам у наиболее тяжелых, гемодинамически нестабильных пациентов с ТЭЛА их применение ограничено.

Оценка тяжести ТЭЛА и выбор тактики лечения

В клинику широко применяют классификацию, связанную с калибром пораженных артерий легочного русла: ТЭЛА мелких ветвей (до 30% легочного русла), субмассивная (30–50% легочного русла) и массивная (более 50% легочного русла) ТЭЛА. Изменения гемодинамики развиваются при окклюзии 30–50% русла системы ЛА. Согласно классификации Европейского общества кардиологов (2008 г.) [1] выделяют ТЭЛА с низким, промежуточным и высоким риском, что, как правило, совпадает с соответствующим калибром пораженных артерий. Для оценки уровня риска ТЭЛА используют клинические маркеры, маркеры дисфункции ПЖ (дилатация, перегрузка ПЖ давлением при ЭхоКГ, повышение мозгового натрийуретического пептида или его конечного фрагмента, повышение давления в ПЖ при катетеризации) и маркеры повреждения миокарда (повышение сердечных тропонинов) [12, 13].

Рис. 6. Чреспищеводная ЭхоКГ: тромб в правом предсердии (РА), пролабирующий в левое предсердие (ЛА) через открытое овальное окно. Вскоре у пациентки развилась одномоментная эмболия в систему ЛА и в левую подключичную артерию.



Повышение сердечных тропонинов при ТЭЛА обычно небольшое. Примерно у 1/2 пациентов с ТЭЛА уровень тропонина Т не превышает 0,5 нг/мл, и лишь у 4% он выше 2,5 нг/мл. Высвобождение тропонинов связывают с обратимым повреждением (растяжением) миокарда ПЖ, при этом в кровоток попадает тропонин цитозольного пула, которого в кардиомиоцитах немного – от 3 до 7% общего количества. Длительность повышения тропонинов при ТЭЛА обычно около 3 дней (более быстрая динамика в случае проведения ТЛ).

Риск ТЭЛА считается высоким (массивная ТЭЛА) у всех пациентов, имеющих признаки гемодинамической нестабильности (шок, гипотензия), а также при выявлении тромба в правых камерах/ЛА, как говорилось ранее. Оценка маркеров повреждения и дисфункции ПЖ у них необязательна, хотя, как правило, эти маркеры также имеются. При стабильном артериальном давлении оценивают маркеры дисфункции/повреждения ПЖ. Наличие какого-либо из этих маркеров указывает на наличие у пациента промежуточного риска, если их нет – риск низкий.

Лечение

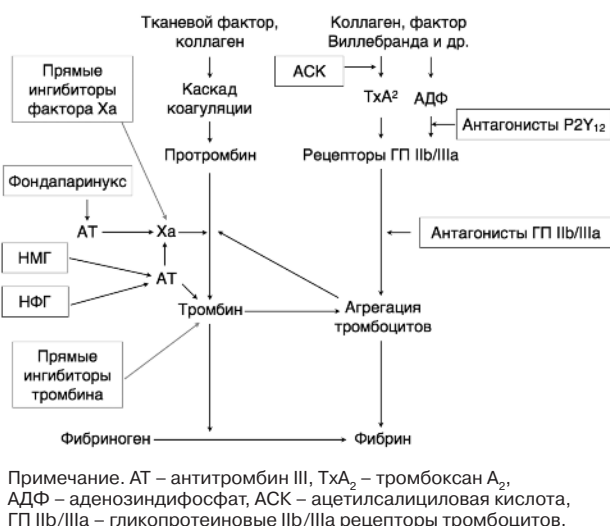
Основой лечения пациента с высоким риском является ТЛ или эмболектomia, а пациента без высокого риска – антикоагуляция [1, 4].

Лечение ТЭЛА высокого риска

Пациенту, поступающему в состоянии гипотензии/шока, обеспечивается адекватная инотропная и респираторная поддержка.

При подозрении на ТЭЛА, еще до получения окончательного подтверждения диагноза, пациенту назначают антикоагулянтную терапию. Препарат выбора при массивной ТЭЛА – нефракционированный гепарин (НФГ). Вводится болюс 80 ЕД/кг (или 10 000 ЕД), затем проводится инфузия 18 ЕД/кг/ч (800–1250 ЕД/ч) до целевого активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) 1,5–2,3 от верхней границы нормы (46–70 с) с коррекцией инфузии по соответствующим таблицам. Согласно последним рекомендациям по антитромботической терапии ВТЭ [4] варфарин назначают с первых суток лечения. Длительность терапии гепарином – не менее 5 сут, его отменяют, когда целевое Международное нормали-

Рис. 7. Точки приложения антикоагулянтов, используемых в лечении ТЭЛА.



зованное отношение (МНО) сохраняется в течение двух дней на уровне более 2,0.

Одновременно в отсутствие противопоказаний (табл. 4) начинают процедуру ТЛ, которая приводит к клиническому и/или ЭхоКГ-улучшению у 92% пациентов.

Существуют разные режимы введения фибринолитиков (табл. 5) – более быстрое введение эффективнее, но сопровождается повышением риска кровотечения (средний риск кровотечения – 12%). По современным стандартам [4] введение тромболитика должно быть завершено в течение 2 ч. Соответственно, при использовании стрептокиназы или урокиназы следует прибегнуть к ускоренным схемам.

Временное «окно» для проведения тромболиза при ТЭЛА значительно больше, чем при инфаркте миокарда: оптимальные сроки – до 48 ч, а целесообразность ТЛ сохраняется до 5 сут от развития заболевания. Результаты применения указанных препаратов (см. табл. 5) при ТЭЛА сопоставимы.

При ТЭЛА высокого риска и абсолютных противопоказаний к ТЛ, при неудаче ТЛ (гипотензия без эффекта от терапии более 1 ч), шоке и риске смерти до наступления эффекта тромболитической терапии рекомендуют чрескожную катетерную или хирургическую эмболизацию. Катетерное вмешательство эффективно только при поражении наиболее крупных сосудов системы ЛА – ствола, главных или доле-вых ветвей. Оно является методом выбора при неудаче или неэффективности ТЛ.

Лечение ТЭЛА невысокого риска

Как уже упоминалось, основой терапии является антикоагуляция. Точки приложения антикоагулянтов, используемых в современной терапии ТЭЛА, приводятся на рис. 7. Антагонисты витамина К (варфарин), не указанные на схеме, влияют на синтез витамин К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X), т.е. действуют «выше» всех остальных препаратов в каскаде коагуляции.

Препараты выбора – низкомолекулярные гепарины (НМГ) или фондапаринукс. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов эноксапарин вводится в дозировке 1 мг/кг 2 раза в сутки, фондапаринукс – 7,5 мг (при массе тела 50–100 кг) или 10 мг (при массе тела свыше 100 кг) 1 раз в сутки.

Таблица 5. Режимы тромболитической терапии

Стрептокиназа	• 250 000 МЕ болюс за 30 мин, затем 100 000 МЕ/ч в течение 12 ч • Ускоренный режим: 1,5 млн МЕ за 2 ч
Урокиназа	• 4400 МЕ/кг болюс за 10 мин, затем 4400 МЕ/ч в течение 12 ч • Ускоренный режим: 3 млн МЕ за 2 ч
Альтеплаза	• 100 мг в течение 2 ч • Ускоренный режим: 0,6 мг/кг за 15 мин (не более 50 мг)

Таблица 6. Показания к имплантации кава-фильтра пациентам, нуждающимся во вторичной профилактике ТЭЛА

Абсолютные противопоказания к ОАК:	
• геморрагический диатез	
• активное кровотечение	
• необходимость проведения хирургической операции	
• послеоперационный период, особенно после нейрохирургической операции	
• беременность	
• травма, особенно головы/спинного мозга	
На фоне ОАК:	
• повторное возникновение ТЭЛА на фоне адекватного режима антикоагулянтной терапии	
• распространенный проксимальный тромбоз системы нижней полой вены или флотирующие тромбы	
• невозможность достижения целевого уровня антикоагуляции	
Операция на тазовых органах в условиях ТГВ	

НФГ используется при тяжелой хронической почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) или высоком риске кровотечения, целевое АЧТВ: 1,5–2,3 верхней границы нормы. Длительность терапии – не менее 5 дней.

С первых суток варфарин назначается одновременно с парентеральным антикоагулянтом, отмена НМГ/фондапаринукса возможна после двух дней подряд целевого МНО.

Перспектива лечения ТЭЛА

Новые оральные антикоагулянты (ОАК) [14, 15], в первую очередь уже зарегистрированные в России ривароксан (ксарелто) и дабигатран (прадакса), пока не включены в стандарты терапии ТЭЛА в остром периоде [4]. Тем не менее публикуемые данные позволяют считать ОАК перспективными в плане антикоагулянтной терапии ВТЭ во время первичной госпитализации, особенно у пациентов с ТЭЛА низкого и среднего риска.

В исследовании EINSTEIN-PE [16] были включены 4833 пациента с симптомной, подтвержденной инструментально ТЭЛА в сочетании с ТГВ или без него. Критериями исключения были ТЭЛА высокого риска (фибринолиз), тромбэктомия, имплантация кава-фильтра, клиренс креатинина менее 30 мл/мин. В исследовании сравнивались стандартная терапия (эноксапарин с последующим переходом на варфарин) и ривароксан, который назначался с первого дня заболевания в дозе 15 мг 2 раза в сутки в течение 21 дня, а затем в дозе 20 мг 1 раз в сутки. Продолжительность антикоагулянтной терапии определялась по обычным критериям (см. далее) и составляла 3,6 или 12 мес. Главной конечной точкой эффективности был первый рецидив ВТЭ, главной конечной точкой безопасности – первое большое или иное клинически значимое кровотечение.

Таблица 7. Шкала для оценки риска большого кровотечения [4]

ФР
• Возраст старше 65 лет
• кровотечение в анамнезе
• злокачественная опухоль
• хроническая почечная недостаточность
• хроническая печеночная недостаточность
• тромбоцитопения
• инсульт в анамнезе
• сахарный диабет
• сопутствующее лечение антитромбоцитарными препаратами
• анемия
• лабильное МНО
• коморбидность и снижение подвижности
• недавняя хирургическая операция
• частые падения
• алкоголизм

Таблица 8. Дозировки антикоагулянтов для первичной профилактики

Препарат	Дозировка
Эноксапарин	40 мг 1 раз в сутки подкожно
Дальтепарин	5000 МЕ 1 раз в сутки подкожно
Надропарин	До 70 кг: 3800 МЕ (0,4 мл) 1 раз в сутки подкожно; Свыше 70 кг: 5700 МЕ (0,6 мл) 1 раз в сутки подкожно
Фондапаринукс	2,5 мг 1 раз в сутки подкожно

Таблица 9. Первичная профилактика ВТЭ

Уровень риска	Терапия	Длительность
Низкий	КТ/ПЭК	До активизации
Умеренный	Эноксапарин/фондапаринукс/дабигатран/ривароксабан + КТ/ПЭК	До выписки
Высокий	Эноксапарин/фондапаринукс/дабигатран/ривароксабан + КТ/ПЭК	4 нед

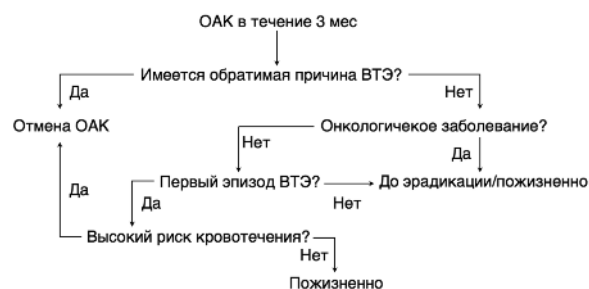
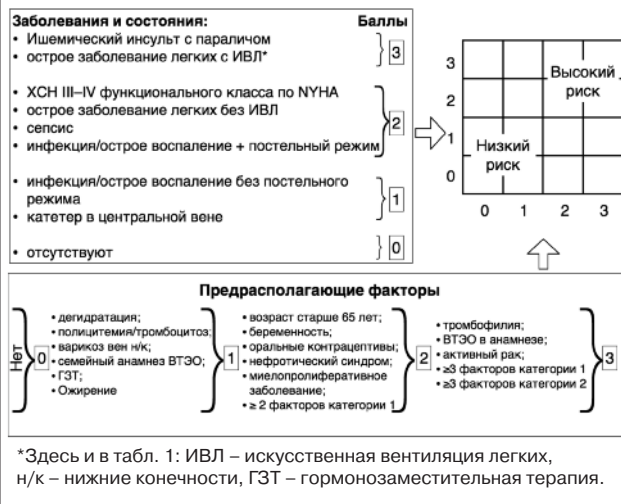
Исследование показало, что эффективность ривароксабана в отношении защиты от рецидивов ТЭЛА была не хуже стандартной терапии, общее число кровотечений достоверно не различалось, а больших кровотечений было больше на фоне стандартной терапии. В результате суммарный клинический эффект оказался равноценным. Итогом исследования может стать включение ривароксабана в стандарты терапии ТЭЛА, не относящейся к категории высокого риска, в остром периоде.

Имплантация кава-фильтра

В случае невозможности назначения ОАК или его недостаточной эффективности с целью вторичной профилактики ТЭЛА применяется имплантация кава-фильтра [1] (табл. 6). В отсутствие противопоказаний целесообразно сочетание имплантации кава-фильтра с антикоагулянтной терапией.

Вторичная профилактика

Без проведения профилактики ТГВ рецидив в течение 3 мес наблюдается у 20–47% пациентов. Стандартом вторичной профилактики является терапия варфарином, однако у онкологических больных препаратами выбора в первые 3–6 мес являются НМГ, затем

Рис. 8. Длительность вторичной профилактики ТЭЛА.**Рис. 9. Оценка риска ВТЭ у нехирургических больных.**

возможен переход на оральные антагонисты витамина К (варфарин) [1, 4].

Стандартный алгоритм выбора длительности профилактического назначения антикоагулянта приводится на рис. 8.

При решении вопроса о длительности профилактики необходимо оценивать риск кровотечения. Для этого следует оценить количество ФР (табл. 7). Риск кровотечения считается высоким, если набирается 2 или более баллов. С нашей точки зрения, с этой целью можно использовать и более простую шкалу риска кровотечений – HAS-BLED [17], рекомендуемую для пациентов с ФП, – нетрудно заметить, что оцениваемые в этих шкалах параметры в основном совпадают.

Новые ОАК для вторичной профилактики ТЭЛА и оптимальная длительность вторичной профилактики

К настоящему моменту завершены или продолжаются исследования новых ОАК для вторичной профилактики ВТЭ [14, 15]. В группе исследований RECOVER сравнивалось долгосрочное лечение дабигатраном против стандартной терапии (варфарин) в качестве вторичной профилактики ВТЭ. Дабигатран продемонстрировал равноценные эффективность и безопасность.

Использование ривароксабана по тем же показаниям изучалось в группе исследований EINSTEIN. Их особенностью было назначение ривароксабана непосредственно в остром периоде ВТЭ без предшествующего назначения парентеральных антикоагулянтов. Использование ривароксабана было также равноценно стандартной терапии.

В результате новые ОАК были внесены в Рекомендации по вторичной профилактике ТЭЛА наравне со стандартной терапией (в Российской Федерации это показание пока не зарегистрировано). Исключением являются онкологические больные, при лечении которых предпочтение отдается НМГ/варфарину, хотя и с низким уровнем доказательности. Особенно интересным представляется результат исследования EINSTEIN-EXTENSION, где ривароксабан 20 мг/сут дополнительно назначался на 6–12 мес для сравнения с плацебо пациентам, закончившим 6–12-месячный курс вторичной профилактики ВТЭ. Частота ВТЭ составляла в группе ривароксабана 1,3%, а в группе плацебо – 7,1% ($p < 0,001$), что соответствовало 82% относительному снижению риска рецидива ВТЭ. Частота кровотечений в группе ривароксабана была низкой и статистически незначимой.

Таким образом, использование ривароксабана в течение периода, более длительного, чем принято по существующим критериям, может принести дополнительную защиту от рецидива ТЭЛА без повышения риска кровотечения.

Первичная профилактика

Отсутствие профилактики ВТЭ, в первую очередь у пациентов с высоким и средним риском, сопровождается неприемлемо высоким процентом тромбоэмболических осложнений. Тем не менее частота проведения адекватной профилактики ВТЭ в стационарах РФ низкая (26%) [18].

Следует отметить, что в структуре смертности от ТЭЛА стационарных больных 75% составляют пациенты нехирургического профиля. Большую долю терапевтических больных с ТЭЛА составляют пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III–IV классов по NYHA (New York Heart Association), причем риск ТЭЛА закономерно увеличивается со снижением фракции выброса [19, 20].

В то же время проведение антикоагулянтной терапии в профилактическом режиме у пациентов, имеющих ФР, снижает вероятность ВТЭ, в том числе ТЭЛА, приблизительно в 2 раза. В связи с этим Российская ассоциация флебологов рекомендует проводить всем госпитализированным пациентам оценку риска ВТЭ и назначать соответствующую профилактику [3].

Риск можно оценивать качественно (см. табл. 1), а единой международной шкалы для количественной оценки риска ВТЭ не разработано. Российские специалисты рекомендуют таблицу для оценки риска нехирургических больных (рис. 9).

Выбор антикоагулянта для первичной профилактики на сегодняшний день таков: НМГ, ривароксабан, дабигатран. Среди НМГ эталонной терапией считается эноксапарин, который в ряде исследований продемонстрировал очевидное превосходство над НФГ.

Среди новых ОАК ривароксабан лучше, чем эноксапарин, предотвращал тромбоэмболические осложнения как у терапевтических пациентов (MAGELLAN), так и в ортопедии (группа исследований RECORD), однако увеличение числа кровотечений на фоне ривароксабана нивелировало его превосходство. Что касается дабигатрана, то исследование RE-MOBILIZE, в ходе которого было проведено сравнение с эноксапарином (30 мг 2 раза в сутки – «американский режим»), в ортопедии продемонстрировало превосходство эноксапарина.

В связи с этими обстоятельствами современные Рекомендации по-прежнему указывают на парентеральные НМГ в качестве препаратов 1-го ряда для

первичной профилактики ВТЭ [4, 21]. В то же время новые ОАК зарегистрированы в нашей стране для первичной профилактики ВТЭ в травматологии/ортопедии. Ривароксабан применяется в дозе 10 мг 1 раз в сутки, дабигатран – 150/220 мг 1 раз в сутки.

Дозировки антикоагулянтов, используемые в первичной профилактике ВТЭ у нехирургических больных, приводятся в табл. 8 [3, 4, 21].

В дополнение к медикаментозной профилактике рекомендуется использование компрессионного трикотажа (КТ), а также перемежающейся эластической компрессии (ПЭК). В зависимости от уровня риска профилактика проводится до активизации пациента (низкий риск), до выписки (умеренный риск) или в течение 35 дней (высокий риск).

Заключение

В последнее десятилетие произошло качественное улучшение диагностики ТЭЛА в реальной клинической практике, ключевую роль в котором сыграло развитие ЭхоКГ и внедрение МСКТА системы ЛА. Следствием этого стала очевидность клинической проблемы ТЭЛА, обусловленная ее чрезвычайно высокими распространенностью, летальностью, недостаточным применением мероприятий первичной профилактики. Одновременно в арсенале врача появился большой набор средств патогенетического лечения ТЭЛА, а именно антитромботических препаратов, отличающихся по механизму действия. Корректная диагностика и применение адекватной антитромботической терапии позволяют сегодня во многих случаях с успехом лечить это опасное заболевание даже у тяжелых, гемодинамически нестабильных больных, а также осуществлять эффективную профилактику у пациентов, имеющих ФР ТЭЛА.

Литература

1. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2276–315.
2. Anderson J, Adams C, Antman E et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 2002 Guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2007; 50 (7): e1–e157.
3. Савельев В.С., Чазов Е.И., Гусев Е.И. и др. Ассоциация флебологов России. Всероссийское общество хирургов. Национальное общество по атеротромбозу. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. М.: Планида, 2012.
4. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ et al. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141: e419S–e494S.
5. Бунин Ю.А. Диагностика и лечение тромбоэмболии легочной артерии: современное состояние проблемы. *Трудный пациент*. 2005; 4.
6. Scarvelis D, Wells PS. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. *CMAJ* 2006; 175 (9): 1087–92.
7. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 296–304.
8. Haas FJ, Schutgens RE, Biesma DH. An age-adapted approach for the use of D-dimers in the exclusion of deep venous thrombosis. *Am J Hematol* 2009; 84 (8): 488–91.

9. Schouten HJ, Koek HL, Oudega R et al. Validation of two age dependent D-dimer cut-off values for exclusion of deep vein thrombosis in suspected elderly patients in primary care: retrospective, cross sectional, diagnostic analysis. *BMJ* 2012; 344: e2985.
10. Wood KE. Major pulmonary embolism. Review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002; 121: 877–905.
11. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2008; 29: 1569–77.
12. Mikulewicz M, Lewczuk J. Importance of cardiac biomarkers in risk stratification in acute pulmonary embolism. *Cardiol J* 2008; 15 (1): 17–20.
13. Korff S, Katus HA, Giannitsis E. Differential diagnosis of elevated troponins. *Heart* 2006; 92: 987–93.
14. Montoya RC, Gajra A. Current status of new anticoagulants in the management of venous thromboembolism. *Adv Hematol* 2012; 2012: 856341.
15. Steffel J, Braunwald E. Novel oral anticoagulants: focus on stroke prevention and treatment of venous thrombo-embolism. *Eur Heart J* 2011; 32: 1968–76.
16. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287.
17. Рабочая группа Европейского общества кардиологов. Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011; (Прил.) 1–2: 3–66.
18. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF et al. ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008; 371 (9610): 387–94.
19. Spyropoulos AC. Emerging strategies in the prevention of venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Chest* 2005; 128: 958–69.
20. Selby R, Geerts W. Prevention of venous thromboembolism: consensus, controversies, and challenges. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009; c. 286–92.
21. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA et al. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians. Evidence-based clinical practice guidelines. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients. *Chest* 2012; (Suppl.) 141 (2): e278S–e325S.

Возможности применения ивабрадина для контроля частоты сердечных сокращений перед компьютерной томографией коронарных артерий у пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани

И.В.Друк¹, Г.И.Нечаева¹, Ю.Т.Игнатьев¹, С.И.Аксенов², Н.И.Орлова²

¹ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздрава России

²БУЗОО Клинический диагностический центр, Омск

Резюме. С целью оценки эффективности и безопасности применения ивабрадина для контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) перед процедурой компьютерной томографии (КТ) коронарных артерий у пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани обследованы 65 пациентов (возраст 24,9±6,4 года, 40 мужчин). Пациенты были разделены на 2 группы: в группе 1 (n=47; 29 мужчин) для достижения ЧСС<65 уд/мин назначался ивабрадин, в группе 2 (n=18; 11 мужчин) назначался бисопролол. Эффективные средние дозы препаратов составили: группа 1 – ивабрадина 7,87±1,95 мг/сут, группа 2 – бисопролола 7,27±2,08 мг/сут. Целевая ЧСС, приемлемое качество изображения были достигнуты у абсолютного большинства пациентов двух групп. В группе 2 отмечена отчетливая дозозависимая тенденция к снижению артериального давления с выраженными субъективными проявлениями: 5 пациентов (8/18) предъявляли жалобы на общую слабость, головную боль, эпизоды головокружения, у 4 пациентов (6/18) непосредственно после завершения процедуры мультисрезовой КТ отмечена ортостатическая гипотензия, потребовавшая оказания медикаментозной помощи. В группе 1 ортостатическая гипотензия после процедуры мультисрезовой КТ отмечена также у 4 пациентов (4/47), что было достоверно реже, чем в группе 2 ($\chi^2=4,40$; $p=0,0363$). Впервые показано, что применение ингибитора If-каналов синусового узла ивабрадина при проведении КТ коронарных артерий в указанной группе пациентов позволяет эффективно контролировать ЧСС с достижением удовлетворительного качества КТ-изображения, обладает преимуществами перед препаратами группы β -адреноблокаторов по переносимости и безопасности.

Ключевые слова: компьютерная томография, ивабрадин, дисплазия соединительной ткани.

Opportunities of ivabradine to reduce heart rate before CT coronary angiography in young patients with connective tissue dysplasia

I.V.Druk¹, G.I.Nechayeva¹, Yu.T.Ignatyev¹, S.I.Aksenov², N.I.Orlova²

¹Omsk Medical Academy

²Omsk Clinical diagnostic center

Summary. To assess the efficacy and safety application ivabradine to control the heart rate before the procedure computed tomography coronary angiography (CTCA) in young patients with connective tissue dysplasia (CTD) were surveyed 65 patients (age 24,9±6,4 years; 40 men). Patients were divided into 2 groups: group 1 (n=47; 29 men) to achieve the heart rate <65 BPM ap-

pointed ivabradine; group 2 (n=18; 11 men) was appointed bisoprolol. The effective average doses were as follows: group 1 – ivabradine $7,87 \pm 1,95$ mg/day; group 2 – bisoprolol – $7,27 \pm 0,08$ mg/day. Target heart rate, acceptable image quality were achieved by the absolute majority of patients in both groups. In group 2 has a distinct trend to reduction of blood pressure with severe subjective manifestations: 5 patients (8/18) complained of general weakness, headaches, episodes of dizziness; 4 patients (6/18) immediately after completion of the procedure MSCT marked ortostatical hypotension, which required the provision of medical assistance. In group 1 ortostatical hypotension after the procedure CTCA was also observed in 4 patients (4/47), which was significantly less than in group 2 ($\chi^2=4,40$; $p=0,0363$). For the first time it is shown that the use of inhibitor of If-channels sinus node ivabradine for CTCA in this group of patients can effectively monitor the heart rate with the achievement of satisfactory quality CT image, has the following advantages over drugs group of β -blockers on tolerability and safety.

Key words: computed tomography, ivabradine, connective tissue dysplasia.

Сведения об авторах

Друк Инна Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней и семейной медицины последипломного образования ГБОУ ВПО ОмГМА. E-mail: drukinna@yandex.ru

Нечаева Галина Ивановна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней и семейной медицины последипломного образования ГБОУ ВПО ОмГМА

Игнатьев Юрий Тимофеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. лучевой диагностики ГБОУ ВПО ОмГМА

Аксенов Святослав Игоревич – зав. отд-нием томографии БУЗОО Клинический диагностический центр

Орлова Наталья Ивановна – глав. врач БУЗОО Клинический диагностический центр

Введение

Дисплазия соединительной ткани (dis – нарушение; plasio – развитие, образование) – это нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах вследствие генетически измененного фибриллогенеза внеклеточного матрикса, приводящее к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде разных морфофункциональных нарушений локомоторных и висцеральных органов с прогрессирующим течением [1]. Согласно рекомендациям в качестве синонима широко применяемому в Российской Федерации термину «дисплазия соединительной ткани» (ДСТ) может использоваться термин «наследственные нарушения соединительной ткани» [2].

ДСТ часто сочетается с пороками и/или малыми аномалиями развития, в частности врожденными аномалиями коронарных артерий (КА), которые могут быть причиной кардиалгий, нарушений ритма сердца, ишемии миокарда, внезапной смерти [3]. Для пациентов с ДСТ более чем в 80% случаев характерна дисфункция автономной нервной системы, проявляющаяся, в частности, нефизиологической синусовой тахикардией (в покое, при физических и психоэмоциональных нагрузках), ортостатическими реакциями и ортостатической гипотензией [4, 5]. Для диагностики аномалий КА применяется мультисрезовая компьютерная томография (МСКТ) [6]. Для предотвращения появления артефактов на изображениях при проведении МСКТ КА показан прием медикаментозных средств внутрь или внутривенно для снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС) < 65 уд/мин [7–9]. Известен способ контроля ЧСС при проведении процедуры МСКТ с применением β -адреноблокаторов (β -АБ) [9]. Недостатком данного способа у пациентов молодого возраста с ДСТ является то, что β -АБ, вызывая снижение системного артериального давления (АД), ухудшают клинические проявления вегетативной дисфункции. Кроме того, применение ингибитора If-каналов синусового узла ивабрадина позволяет контролировать ЧСС при премедикации процедуры МСКТ у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) старшего возраста [10–17]. Ивабрадин селективно и специфически ингибирует If-каналы синусового узла, контролирующие спонтанную диастолическую деполяризацию в синусовом узле и регулирующие ЧСС, используется как антиангинальное средство у пациентов с ИБС, стабильной стенокардией при нормальном синусовом

ритме [16]. Применение ивабрадина у пациентов молодого возраста с ДСТ предоставляет возможность оптимизации процедуры МСКТ.

Цель исследования: оценить возможности (эффективность, безопасность) применения ивабрадина для контроля ЧСС перед процедурой компьютерной томографии (КТ) КА у пациентов молодого возраста с ДСТ.

Материалы и методы

В соответствии с критериями включения (наличие признаков ДСТ, возраст 18–45 лет, кардиалгии и/или нарушение процессов реполяризации по данным электрокардиографии – ЭКГ, подписание информированного согласия на проведение исследования) и исключения (возраст до 18 и старше 45 лет, беременность и лактация, аллергические реакции на контрастные препараты с содержанием йода в анамнезе, тяжелое соматическое состояние, нарушения ритма, ранее установленная патология аорты – атеросклероз, аортит, болезнь Такаясу, гигантоклеточный артериит, аневризма микотическая, – противопоказания к применению ивабрадина, бисопролола, отказ от участия в исследовании) были обследованы 65 пациентов с ДСТ (средний возраст $24,9 \pm 6,4$ года), из них 40 мужчин. МСКТ-коронароангиография осуществлялась на 64-срезовом компьютерном томографе Aquilion фирмы Toshiba (Япония). Напряжение на рентгеновской трубке – 120 кВ, ток 150–250 мАбс в зависимости от массы тела с включением режима Care Dose – автоматической адаптации тока рентгеновской трубки к плотности сканируемой области. Время оборота рентген-трубки – 0,4 с. Сканирование выполнялось с коллимацией среза $64 \times 0,5$ мм. Выполнялось болюсное контрастирование рентгеноконтрастным препаратом йопромид (ультравист-370) при помощи автоматического двухколбового инжектора Nemoto. Расчет дозы введения контраста проводился по формуле: время сканирования + время задержки для разгона трубки (6 с) $\times$ скорость введения препарата (5 мл/с), так же учитывали соматическое состояние пациента и его массу тела. Старт сканирования осуществлялся с использованием программы bolus-tracking с установкой триггерной зоны на восходящий отдел аорты с пороговым значением 150 ед. HU. Сканирование выполнялось в краниокаудальном направлении от верхней апертуры грудной клетки до верхушки сердца. Время сканирования составляло в среднем 12–16 с с параметрами сканирования

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп пациентов, М (95% ДИ)

Показатели	Группа 1	Группа 2	U, p
Возраст, лет	25,00 (24,91–31,17)	29,00 (24,97–31,44)	375,50; 0,318
Рост, см	1,76 (1,74–1,79)	1,73 (1,70–1,77)	360,00; 0,223
Масса тела, кг	60,00 (57,83–64,04)	61,00 (55,54–61,09)	398,00; 0,497
Индекс массы тела	18,73, (18,76–20,41)	19,57 (18,26–20,59)	427,50; 0,793
Площадь поверхности тела, м ²	1,74 (1,70–1,80)	1,69 (1,65–1,74)	352,00; 0,183
САД, мм рт. ст.	117 (95,11–117,11)	116 (108,95–117,78)	400,00; 0,515
Диастолическое АД, мм рт. ст.	62 (61,53–68,57)	65 (63,05–69,37)	420,50; 0,718
Пульсовое давление, мм рт. ст.	49 (45,83–50,55)	45 (41,34–50,87)	384,50; 0,384
Пульс, уд/мин	80,00 (78,95–83,48)	85 (81,00–86,39)	311,50; 0,057

Таблица 2. Характеристика исследуемых групп пациентов по некоторым данным ЭКГ, эхокардиографии

Показатели	Группа 1	Группа 2	U	χ^2	p
Левое предсердие, см	3,00 (2,95–3,11)	3,00 (2,93–3,28)	402,50	–	0,538
КДР ЛЖ, см,	4,60 (4,46–4,70)	4,80 (4,58–4,93)	375,00	–	0,197
КСР ЛЖ, см	2,80 (2,75–2,95)	3,00 (2,76–3,14)	378,00	–	0,336
Ударный объем, мл/м ²	70,10 (65,68–72,60)	72,20 (66,46–75,99)	389,50	–	0,501
ФВ ЛЖ, %	69,90 (68,29–71,24)	65,69 (65,19–70,59)	342,50	–	0,143
Сердечный индекс, л/м ²	3,16 (2,96–3,32)	3,16 (3,00–3,61)	373,00	–	0,301
Масса миокарда по ASE, г	115,00 (109,42–122,94)	110,40 (102,72–128,74)	414,00	–	0,650
Индекс массы миокарда, г/м ²	67,41 (6,93–70,29)	67,33 (60,91–75,31)	434,00	–	0,865
Нарушение процессов реполяризации 1–2-й степени, абс/%, (95% ДИ)	28/59,57 (44,30–73,28)	6/33,33 (14,35–58,84)	–	2,62	0,106
Нарушение процессов реполяризации 3-й степени, абс/%, (95% ДИ)	17/36,17 (23,06–51,52)	5/27,78 (10,71–53,60)	–	0,15	0,729
Патологический Q-зубец, абс/%, (95% ДИ)	8/17,02 (8,14–31,35)	1/5,56 (0,29–29,38)	–	0,63	0,426

Примечание: КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ФВ – фракция выброса.

120 kV, 400 mA, 400 mAs, толщина срезов – 0,5 мм, время вращения рентгеновской трубки – 0,4 с, интервал реконструкции – 0,3.

Постпроцессорная обработка проводится на рабочей станции Vitrea-2 с построением многоплоскостных, трехмерных и криволинейных срезов по ходу венечных артерий с оценкой анатомического строения сосудов, просвета и стенки сосуда, при наличии стеноза определяется его характер, указываются его выраженность в процентах от диаметра сосуда, протяженность и структура атеросклеротической бляшки. Проводился анализ изображения правой коронарной артерии (RCA), ветки артериального конуса (CB), артерии синусно-предсердного узла (SNA), ветви острого края, правой краевой ветви (AMB), задней нисходящей артерии (PDA), левой КА (LMCA), левой передней межжелудочковой артерии (LAD), диагональной артерии (DA), левой огибающей артерии (LCx), артерии тупого угла (OMB), задней межжелудочковой ветви, промежуточной артерии (RI). Проводилась оценка наличия/отсутствия «мышечных мостиков», варианта отхождения артерий. Также осуществлялась оценка клапанного аппарата (митрального и аортального), полостей левых отделов сердца, толщины миокарда, оценка перикардиальной полости, диаметра грудной аорты, легочного ствола и легочных артерий. Для функционального исследования левого желудочка (ЛЖ) сердца проведена реконструкция изображений от 0 до 90% фазы кардиоцикла с интервалом в 10%. Использовались электрокардиограф (Schiller, Швейцария), кардиоваскулярный сканер экспертного класса Artida (Toshiba, Япония), стресс-система Mortara Xsrible II. Для улучшения качества изображения всем пациентам проводилась пре-

медикация с целью достижения ЧСС<65 уд/мин. Пациенты были разделены на 2 группы: за 3 дня до МСКТ пациентам группы 1 (n=47) назначался ивабрадин в дозе 5–10 мг/сут; пациентам группы 2 (n=18) – β-АБ бисопролол в дозе 5–10 мг/сут. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью стандартного статистического пакета программ SPSS 13.0. Сравнение частот признаков (с поправкой Йетса) проводили методом χ^2 , двусторонний вариант точного критерия Фишера. Сравнение средних значений анализируемых показателей проводили с помощью U-критерия Манна–Уитни. Данные записывались как М (медиана, 95% доверительный интервал – ДИ), для порядковых показателей – $M \pm s$ (математическое ожидание $\pm$ среднее квадратическое отклонение). Достаточным считался уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В общей группе проявления ДСТ включали: астенический тип конституции (n=60), долихостеномелию (n=21), деформации позвоночника (n=48), деформации грудной клетки (n=30), плоскостопие (n=32), гипермобильность суставов (n=5), пролапсы клапанов сердца (n=46), птозы внутренних органов (n=18), миопию (n=14); у 42 пациентов выявлялись малые аномалии развития, в том числе малые аномалии/пороки развития сердца: аномально прикрепленные хорды (n=40), дефекты перегородок сердца (n=7), открытое овальное окно (n=1), аневризма межпредсердной перегородки (n=1).

Все пациенты предъявляли жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы, в частности, кардиалгии колющего, сжимающего характера, возникаю-

щие при психоэмоциональных и/или физических нагрузках, без иррадиации, стихающие в покое; отмечали повышенную утомляемость, одышку при умеренных физических нагрузках; сердцебиение при психоэмоциональных и/или физических нагрузках.

В связи с более высокой в сравнении с общей популяцией распространенностью при ДСТ малых аномалий и пороков развития сердечно-сосудистой системы зачастую клиническая интерпретация кардиальных жалоб оказывается затруднительной, и пациенты нуждаются в углубленном обследовании, включающем уточнение состояния коронарного кровотока. По данным исследователей, облигатным признаком ДСТ является дисфункция автономной нервной системы, которая проявляется в том числе синусовой тахикардией, тенденцией к гипотонии, ортостатическими реакциями [2, 4, 5], что ограничивает использование с терапевтической или вспомогательной целью препаратов, влияющих на системное АД.

В нашем исследовании в общей группе пациентов индекс Кердо составил $13,97 \pm 12,00$. У большинства пациентов определялся повышенный тонус симпатической нервной системы (59/65), значительно реже – парасимпатической (6/65). На этом фоне в абсолютном большинстве случаев (58/65) регистрировалась синусовая тахикардия в покое, у 16 пациентов – идиопатическая гипотензия. При проведении ортостатической пробы выявлялись те или иные проявления ортостатических реакций: ортостатическая гипотензия по результатам проведения пробы Вальсальвы (n=12), ортостатическая тахикардия (n=45).

С целью осуществления медикаментозной подготовки к проведению МСКТ КА все пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу и возрасту: группа 1 – наличие идиопатической гипотензии и любых проявлений ортостатических реакций (n=47; 29 мужчин); группа 2 – пациенты без идиопатической или ортостатической гипотензии (n=18; 11 мужчин). Характеристика групп пациентов представлена в табл. 1.

При обследовании для уточнения природы кардиальных жалоб у всех пациентов выявлены изменения электрофизиологических характеристик сердца по данным ЭКГ: нарушения реполяризации 1–2-й степени (n=34), нарушения реполяризации 3-й степени (n=22), патологический Q-зубец (n=9). По результатам эхокардиографии, ЭКГ статистически значимых различий между пациентами указанных групп выявлено не было (табл. 2).

С целью уточнения генеза кардиальных жалоб, сопровождающихся изменением процессов реполяризации миокарда, пациентам была проведена процедура МСКТ КА с кардиосинхронизацией и последующей ретроспективной обработкой изображений. Известно, что проведение процедуры МСКТ для исключения аномалий развития КА, повышения качества изображения и снижения риска артефактов требует оптимизации контроля ЧСС с достижением ЧСС < 65 уд/мин [6–8]. Имеются клинические наблюдения эффективности и безопасности применения для этих целей ингибитора If-каналов синусового узла в группе пациентов с ИБС старшей возрастной группы, имеющих противопоказания или ограничения к применению β -АБ. Установлено, что ивабрадин улучшает качество изображения при проведении процедуры МСКТ и может быть применен как альтернативное средство контроля ЧСС, особенно у пациентов старшей возрастной группы с ИБС и противопоказаниями к применению β -АБ [10–15]. Пациент с

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

Краткая инструкция по применению препарата Кораксан® (ивабрадин)

Ивабрадин – селективный и специфический ингибитор If-каналов синусового узла. Основной фармакологической особенностью ивабрадина является способность дозозависимого урежения частоты сердечных сокращений (ЧСС). **Показания к применению:** стабильная стенокардия у пациентов с нормальным синусовым ритмом в монотерапии или в комбинации с β -адреноблокаторами; хроническая сердечная недостаточность у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин. **Дозировка и способ применения:** внутрь, 2 раза в сутки, утром и вечером во время приема пищи. Рекомендуемая начальная доза препарата 10 мг/сут. Через 3–4 недели суточная доза может быть увеличена до 15 мг/сут. **Противопоказания*:** повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ; брадикардия до начала лечения; кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда; тяжелая артериальная гипотензия; тяжелая печеночная недостаточность; синдром слабости синусового узла; синоатриальная блокада; наличие искусственного водителя ритма; нестабильная стенокардия; атриовентрикулярная (AV) блокада III степени; одномоментное применение с мощными ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450 3A4 (кетоканазол, итраконазол), антибиотиками группы макролидов, ингибиторами ВИЧ протеазы; возраст до 18 лет (не изучено); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, беременность и период лактации. **Побочные действия*:** наиболее часто встречающимися побочными эффектами являются: изменения световосприятия (фотопсия), нечеткость зрения, брадикардия, AV блокада I степени; желудочковая экстрасистолия, головная боль, головокружение. **Форма выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 7,5 мг. По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

*Полная информация по препарату в инструкции по применению. РЕКЛАМА



Представительство АО «Лаборатории Сервье»: 115054, г. Москва, Павелецкая пл. д.2, стр.3
Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701



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.

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!

**1 таблетка утром,
1 таблетка вечером**

Таблица 3. Значения ЧСС, АД в исследуемых группах пациентов

Показатели	Группа 1	Группа 2	U, p
Исходная ЧСС	80 (79,67–83,65)	80 (78,26–86,51)	423,00; 1,000
ЧСС на фоне премедикации перед процедурой МСКТ	62 (61,00–62,15)	62 (60,89–62,88)	385,00; 0,582
Снижение ЧСС (% от исходной)	25,00 (21,97–26,15)	22,79 (20,25–28,11)	411,00; 0,866
ЧСС во время процедуры МСКТ	62 (61,55–63,00)	62 (60,92–63,08)	402,00; 0,301
Динамика ЧСС во время процедуры МСКТ	0,00 (-0,17–1,57)	0,00 (-0,76–0,98)	365,00; 0,399
САД, мм рт. ст.	115 (108,78–113,35)	90 (85,18–91,29)	19,00; 0,000

Таблица 4. Характеристика качества изображения КА в группах, M±SD

Артерия	Группа 1	Группа 2	U; p
Ствол	2,96±0,20	2,94±0,24	417,50; 0,936
LAD	2,81±0,39	2,78±0,43	410,00; 0,849
LCx	2,55±0,50	2,50±0,51	400,50; 0,742
RCA	2,68±0,47	2,67±0,49	417,00; 0,929

Таблица 5. Число пациентов с приемлемым качеством изображения при проведении МСКТ КА, абс./% (95% ДИ)

Показатели	Группа 1	Группа 2	χ^2 ; p
LMCA	47/100 (90,59–100,00)	18/100 (78,12–100,00)	0,00; 1,000
LAD, проксимальный сегмент	47/100 (90,59–100,00)	16/88,89 (63,93–98,05)	2,31; 0,129
LAD, средний сегмент	47/100 (90,59–100,00)	17/94,44 (70,62–99,71)	0,25; 0,615
LCx, проксимальный сегмент	46/97,87 (87,28–99,89)	17/94,44 (70,62–99,71)	0,01; 0,931
LCx, средний сегмент	44/93,61 (81,44–98,34)	15/83,33 (57,73–95,59)	0,64; 0,422
RCA, проксимальный сегмент	45/95,74 (84,27–99,26)	17/94,44 (70,62–99,71)	0,19; 0,662
RCA, средний сегмент	43/91,49 (78,73–97,24)	17/94,44 (70,62–99,71)	0,02; 0,896
RCA, дистальный сегмент	45/95,74 (84,27–99,26)	18/100 (78,12–100,00)	0,18; 0,673

ДСТ в связи с системным характером поражений, полиморбидностью, наличием дисфункции автономной нервной системы также требует особого подхода, учитывающего не только многосиндромность проявлений – основополагающую характеристику диспластического процесса, но и дифференцированный подход в оценке эффективности и безопасности любых диагностических вмешательств [2]. Фундаментальным принципом безопасности применения фармакологических средств с лечебной и/или диагностической целью является индивидуальный подход к применению, учитывающий клинические характеристики пациента. На сегодняшний день, по данным литературы, примеров применения ивабрадина у пациентов без ИБС не так много, но они демонстрируют возможные перспективы применения препарата, в частности у пациентов с нефизиологической синусовой тахикардией, что имеет под собой соответствующее теоретическое обоснование [18]. Так, в небольших исследованиях (численность групп до 20 человек) показано, что ивабрадин эффективно снижает ЧСС в покое и при нагрузке, устраняет симптомы тахикардии без появления побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы [18, 19]. Применение ивабрадина у пациентов молодого возраста, в частности у пациентов с ДСТ, с целью контроля ЧСС перед процедурой МСКТ ранее не изучалось. Исходя из теоретических предпосылок, подготовка к проведению МСКТ в нашем исследовании была проведена дифференцированно для пациентов рассматриваемых групп с применением ингибитора If-каналов синусового узла ивабрадина (группа 1) и b-АБ бисопролола (группа 2). Эффективные средние дозы препаратов составили в группе 1 (ивабрадин) $7,87 \pm 1,95$ мг/сут, в группе 2 (бисопролол) – $7,27 \pm 2,08$ мг/сут. В нашем

наблюдении средняя эффективная суточная доза ивабрадина соотносилась с результатами, продемонстрированными большей эффективностью дозы 7,5 мг/сут (в сравнении с 5 мг/сут) в группе пациентов старшего возраста с предполагаемой и/или ранее установленной ИБС и коморбидной патологией [20]. Оцениваемыми функциональными параметрами были ЧСС исходно (до начала медикаментозной подготовки), на фоне премедикации, во время процедуры МСКТ и АД. Между группами не было отмечено достоверной разницы в ЧСС на всех этапах контроля (табл. 3). В то же время уровень систолического АД (САД) был достоверно ниже в группе 2.

Аллергических реакций на введение контрастного вещества в группах отмечено не было. Качество полученных ангиографических изображений оценивалось по каждой артерии (ствол, LAD, LCx и RCA) двумя врачами-рентгенологами по балльной системе: 3 – без артефактов; 2 – легкое размытие артерии, не влияющее на интерпретацию полученного изображения; 1 – умеренные артефакты, требующие дополнительной обработки изображений и оценки в разных фазах кардиоцикла; 0 – недифференцируемые артерии. Различий между группами выявлено не было (табл. 4).

Приемлемое качество изображения было достигнуто у абсолютного большинства пациентов двух групп (табл. 5). Достоверных различий между группами выявлено не было, в том числе по наиболее сложным для визуализации артериям – RCA и LCx.

В результате МСКТ патология КА выявлена у 10 пациентов (10/65, 15,38% – 95% ДИ 80,10–26,93): миокардиальный мостик (n=3), anomальное отхождение LMCA (n=2), стеноз КА (n=1), высокое отхождение (n=2), anomалия отхождения артерий от дуги аорты (n=2).

Рассматриваемые группы значимо различались по переносимости препаратов: в группе 2 отмечена отчетливая дозозависимая тенденция к снижению АД с выраженными субъективными проявлениями: 5 пациентов (8/18) предъявляли жалобы на общую слабость, головную боль, эпизоды головокружения. Кроме того, у 4 пациентов (6/18) группы 2 непосредственно после завершения процедуры МСКТ отмечена ортостатическая гипотензия (в 2 случаях потребовалось применение кардиамина подкожно). В группе 1 – ортостатическая гипотензия после процедуры МСКТ (медикаментозных вмешательств для купирования эпизода не потребовалось) отмечена также у 4 пациентов (4/47), что было достоверно реже, чем в группе 2 ($\chi^2=4,40$; $p=0,0363$).

Таким образом, применение ивабрадина в качестве средства премедикации процедуры МСКТ с целью достижения целевой ЧСС < 65 уд/мин в группе пациентов с ДСТ, имеющих синусовую тахикардию, проявления дисфункции автономной нервной системы, ограничивающие применение β -АБ, и клинические проявления, требующие исключения ишемии миокарда вследствие ИБС и/или аномалий развития КА, сопоставимо эффективно и более безопасно в отношении развития нежелательных ортостатических реакций, чем применение β -АБ. Статистически значимо большая частота развития ортостатической гипотензии в группе пациентов с ДСТ без наблюдаемых ранее ортостатических реакций при применении в качестве средства премедикации β -АБ (биспролол) указывает на предпочтительность применения ингибитора If-каналов ивабрадина у всех пациентов указанной группы с синусовой тахикардией вне зависимости от наличия/отсутствия ортостатических реакций.

Выводы

1. Впервые показано, что применение ингибитора If-каналов синусового узла ивабрадина при проведении МСКТ КА у пациентов молодого возраста с ДСТ позволяет эффективно контролировать ЧСС с достижением удовлетворительного качества КТ-изображения, обладает преимуществами перед традиционно применяющимися с этой целью препаратами группы β -АБ (в частности, биспрололом) в аспекте переносимости и безопасности.
2. Применение ингибитора If-каналов синусового узла ивабрадина с целью контроля ЧСС при проведении МСКТ КА у пациентов молодого возраста с ДСТ позволяет повысить эффективность и безопасность способа диагностики патологии КА у пациентов указанной группы.

Литература

1. Нечаева Г.И., Конев В.П., Друк И.В. и др. Выявление и тактика ведения пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Методические рекомендации для врачей. Под ред. акад. А.И. Мартынова. М.: РГПРЕ100, 2011.

2. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (1 пересмотр). Рос. кардиол. журн. 2013; 1 (99). Прил. 1.
3. Basso C, Maron BJ, Corrado D, Tibene G. Clinical profile of congenital coronary artery anomalies with origin from the wrong aortic sinus leading to sudden death in young competitive athletes. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35 (6): 1493–501.
4. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб.: Элби-СПб, 2009.
5. Клеменов А.В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. Нижний Новгород, 2005.
6. De Feyter P, Mollet NR, Cademartiri F et al. MS-CT coronary imaging. *J Interv Cardiol* 2003; 16 (6): 465–8.
7. Leschka S, Wildermuth S, Boehm T et al. Noninvasive coronary angiography with 64-section CT: effect of average heart rate and heart rate variability on image quality. *Radiology* 2006; 241: 378–85.
8. Groen JM, Greuter MJ, van Ooijen PM et al. Initial results on visualization of coronary artery stents at multiple heart rates on a moving heart phantom using 64-MDCT. *J Comput Assist Tomogr* 2006; 30: 812–7.
9. Graaf FR, Schuijff JD, van Velzen JE et al. Evaluation of contraindications and efficacy of oral Beta blockade before computed tomographic coronary angiography. *Am J Cardiol* 2010; 105: 767–2.
10. Bayraktutan Z, Kantarcı M, Gando du F et al. Efficacy of ivabradine to reduce heart rate prior to coronary CT angiography: comparison with beta-blocker. *Diagn Interv Radiol* DOI: 10.4261/1305-3825.DIR.5981-12.1
11. McParland P, Nicol ED, Harden SP. Cardiac drugs used in cross-sectional cardiac imaging: what the radiologist needs to know. *Clin Radiol* 2010; 65: 677–84.
12. Pichler P, Pichler-Cetin E, Vertesich M et al. Ivabradine versus metoprolol for heart rate reduction before coronary computed tomography angiography. *Am J Cardiol* 2012; 109: 169–73.
13. Guaricci AI, Schuijff JD, Cademartiri F et al. Incremental value and safety of oral ivabradine for heart rate reduction in computed tomography coronary angiography. *Int J Cardiol* 2012; 156: 28–33.
14. Liew C, Wong C, Soon K. Efficacy and Safety of Oral Ivabradine Versus Beta-blocker in Achieving Heart Rate Reduction Pre-Computed Tomography Coronary Angiogram. *Heart, Lung and Circulation Abstracts* 2013; 22: S176; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jblc.2013.05.420>
15. Lambrechtsen J, Egstrup K. Pre-treatment with a sinus node blockade, ivabradine, before coronary CT angiography: A retrospective audit. *Clin Radiol* 2013; 68: 1054e–1055.
16. Реуцтер лекарственных средств России. РЛС. Доктор. Кардиология. М.: РЛС-МЕДИА. 2010.
17. Scheinman MM, Vedula V. Ivabradine. A Ray of Hope for Inappropriate Sinus Tachycardia. *JACC* 2012; 60 (15): 1330–2.
18. Cappato R et al. Clinical efficacy of ivabradine in patients with inappropriate sinus tachycardia: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60 (15): 1323–9.
19. Calisi L, Rebecchi M, Sette A et al. Efficacy of ivabradine administration in patients affected by inappropriate sinus tachycardia. *Heart Rhythm* 2010; 7: 1318–23.
20. Guaricci AI et al. Heart rate control with oral ivabradine in computed tomography coronary angiography: A randomized comparison of 7.5 mg vs 5 mg regime. *Int J Cardiol* 2013; 168: 362–8.

Триметазидин модифицированного высвобождения в лечении пациентов с тяжелым течением хронической ишемической болезни сердца: от теории к реальной клинической практике

А.В.Барсуков, Д.В.Глуховской

ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова Минобороны России, Санкт-Петербург

Резюме. В статье рассмотрены современные представления о роли цитопротекторной терапии у лиц с ишемической болезнью сердца. Особое внимание уделено обоснованию применения триметазида модифицированного высвобождения (ТМЗ МВ) при тяжелом многососудистом поражении коронарного русла в сочетании с систолической дисфункцией левого желудочка. Приведено описание клинического случая с акцентом на возможность включения в схему консервативного лечения ТМЗ МВ у полиморбидного пациента пожилого возраста с тяжело протекающей ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, многососудистое поражение, систолическая дисфункция, медикаментозное лечение, триметазидин модифицированного высвобождения.

Trimetazidine modified release in treatment of patients with the serious course of chronic ischemic heart disease: from the theory to real clinical practice

A.V.Barsukov, D.V.Glukhovskoy

Military medical academy named after S.M.Kirov, Saint-Petersburg

Summary. The paper considers modern conceptions about the role of citoprotective therapy in persons with ischemic heart disease. Special attention is given to the justification of Trimetazidine modified release (TMZ MV) application in patients with severe multi-vessel coronary lesions in conjunction with left ventricular systolic dysfunction. There described the clinical case with emphasis on possibility of inclusion in conservative treatment scheme of TMZ MB to poly morbid elderly patient with severe ischemic heart disease.

Key words: ischemic heart disease, multivessel lesion, systolic dysfunction, drug treatment, Trimetazidine modified release.

Сведения об авторах

Барсуков Антон Владимирович – д-р мед. наук, проф., зам. нач. каф. госпитальной терапии ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова Минобороны России

Глуховской Дмитрий Владимирович – канд. мед. наук, асс. каф. госпитальной терапии ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова Минобороны России

Несмотря на успехи в современной терапевтической практике, ишемическая болезнь сердца (ИБС) продолжает оставаться лидирующим «поставщиком» смертности во всем мире. Существующим доказательством того, что нарушения энергетического метаболизма, в частности, выражающиеся в увеличении окислации жирных кислот (ЖК), могут способствовать усугублению ишемической дисфункции поврежденного миокарда [4, 16].

На протяжении последних десятилетий препараты метаболического действия привлекают внимание врачей-клиницистов с позиции их применения у пациентов с заболеваниями сердца. Под «метаболической терапией» в кардиологии следует понимать фармакологическое воздействие, направленное на улучшение энергетического метаболизма кардиомиоцита посредством вмешательства в процессы образования и переноса энергии в нем без влияния на перфузию сердечной мышцы (величину коронарного кровотока) и гемодинамические условия ее функционирования (силу и частоту сердечных сокраще-

ний – ЧСС, пред- и постнагрузку). Препаратом, официально зарегистрированным в 80 странах мира, включая Европу, в качестве антиангинального средства метаболического действия, является триметазидин (ТМЗ) – 1-(2, 3, 4-триметоксибензил) пиперазина дигидрохлорид [11].

В соответствии с существующими в настоящее время представлениями ТМЗ обеспечивает увеличение толерантности кардиомиоцитов к ишемии за счет подавления метаболизма ЖК и вторично – стимуляции метаболизма глюкозы [18]. Считается твердо доказанной способностью миокардиального цитопротектора ТМЗ в монотерапии и в комбинации с любым из антиангинальных средств уменьшать количество приступов стенокардии, потребность в нитропрепаратах короткого действия, улучшать переносимость физических нагрузок. У пациентов с хронической ИБС этот препарат увеличивает коронарный резерв, продолжительность физической нагрузки до появления изменения сегмента ST [3, 6, 28]. Кроме того, длительное лечение ТМЗ модифицированного

высвобождения (МВ) может положительно влиять на прогноз больных, перенесших острый инфаркт миокарда, при котором высока вероятность появления хронической сердечной недостаточности (ХСН) [17]. Антиишемические и другие кардиопротективные эффекты не ассоциированы с изменениями ЧСС и артериального давления.

ТМЗ может с успехом быть использован в лечении пациентов разного возраста, лиц с нарушениями углеводного обмена, при сопутствующей ХСН. В национальном многоцентровом исследовании ПРИМА у лиц со стенокардией напряжения препарат Предуктал МВ отчетливо подтвердил свои антиангинальные свойства, а также способствовал уменьшению проявлений ХСН, снижению ее функционального класса [1]. Сообщается о способности ТМЗ к уменьшению сократительной дисфункции миокарда у лиц с ИБС. Так, в исследовании T.EI-Kady и соавт. (2005 г.) установлено, что назначение больным с многососудистым поражением коронарного русла ТМЗ, в отличие от плацебо, сопровождалось достоверным улучшением показателя перфузии миокарда (по данным сцинтиграфии с $^{99m}\text{Tc-MIBI}$) и увеличением его сократимости [10].

По мере развития сердечной недостаточности нарушения энергетического метаболизма сказываются на функциональном состоянии миокарда. Снижается способность кардиомиоцитов к извлечению энергии, получаемой при метаболизме ЖК. Существование, что ЖК представляют собой основной источник энергии в здоровом сердце. Ослабление транспортной (механической) функции сердца усугубляется неэффективностью утилизации ЖК кардиомиоцитами [16, 23].

Дилатация и гипертрофия миокарда, часто наблюдаемые при ХСН, характеризуются универсальными изменениями биохимизма в кардиомиоцитах. В этом контексте доказано увеличение скорости окисления свободных ЖК на фоне угнетения окисления глюкозы, ослабление Ca^{2+} аденозинтрифосфатазы (АТФазы) саркоплазматического ретикулума и перегрузка ионами Ca^{2+} кардиомиоцитов, нарушение синтеза и транспорта АТФ, увеличение продукции свободных радикалов кислорода, активация фосфолипаз и протеаз, процессов воспаления и апоптоза [27, 32, 35]. Важное значение в реализации структурно-функциональных нарушений в сердце при ХСН имеют избыточная симпатическая стимуляция, гиперактивность циркулирующей и локальной интракардиальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышенная продукция провоспалительных цитокинов [5, 8, 15, 19, 26]. На фоне хронической гиперкатехоламинемии наблюдается возрастание интенсивности липолиза, а следовательно, увеличение поступления в системный кровоток свободных ЖК и их захват кардиомиоцитами [34, 36]. У пациентов с ишемическим генезом ХСН существенную роль может играть феномен гибернирующего миокарда, состоящий в выключении части сократительного миокарда из активного функционирования в результате длительного снижения коронарного кровотока. Для гибернирующего миокарда характерны повышенная активность анаэробного гликолиза, перекисного окисления липидов, апоптоза [14, 31]. Потенциально сохраненная жизнеспособность кардиомиоцитов в зоне выраженного хронического нарушения метаболизма располагает к применению препаратов, способных оптимизировать энергетический метаболизм кардиомиоцита.

ОТВЕТЕТЕ НА ЗОВ СЕРДЦА!



* Приступы стабильной
стенокардии



Триметазидин 35 мг

ВАЖНЫЙ КОМПОНЕНТ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ПРЕДУКТАЛ® МВ

Состав: 1 таблетка с модифицированным высвобождением, покрытая пленочной оболочкой, содержит триметазидина дигидрохлорида 35 мг. **Вспомогательные вещества:** кальция гидрофосфат дигидрат, повидон, гипромеллоза, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный, макрогол. **Показания к применению.** Кардиология: длительная терапия ишемической болезни сердца: профилактика приступов стабильной стенокардии в составе моно- или комбинированной терапии. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром «беспокойных ног» и другие связанные с ними двигательные нарушения; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); из-за отсутствия достаточного количества клинических данных пациентам до 18 лет назначение препарата не рекомендуется. **С осторожностью.** Пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью (клинические данные ограничены); пациенты с умеренной почечной недостаточностью; беременность и период кормления грудью. **Способ применения и дозы.** Таблетки следует принимать целиком, не разжевывая, запивая водой. Внутрь, по 1 таблетке 2 раза в сутки, утром и вечером, во время еды. Продолжительность лечения определяется врачом. **Побочное действие.** Боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, астения, головокружение, головная боль, кожная сыпь, зуд, крапивница, ощущение сердцебиения, экстрасистолия, тахикардия, выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, которая может сопровождаться общей слабостью, головокружением или потерей равновесия, особенно при одновременном приеме гипотензивных препаратов, «приливы» крови к коже лица. **Передозировка.** Имеется лишь ограниченная информация о передозировке триметазидина. В случае передозировки следует проводить симптоматическую терапию. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Не наблюдалось. **Форма выпуска.** Таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 35 мг. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. При расфасовке (упаковке)/производстве на российском предприятии ООО «Сердикс»: по 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). 2 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. Упаковка для стационаров: по 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 3 или 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 10 блистеров по 30 таблеток в блистере помещают в пачку картонную (пачку не маркируют). По 3 пачки картонные с инструкциями по медицинскому применению в коробку картонную с контролем первого вскрытия. **Смотрите полную информацию о препарате в инструкции по применению.**

Регистрационное удостоверение: П N013215/01 от 29.12.2010.

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

Фармакологические эффекты ТМЗ, выражающиеся в способности воздействовать на универсальные интракардиальные механизмы декомпенсации сердца, обосновывают его применение в лечении пациентов с ХСН преимущественно ишемического генеза. К сожалению, немногочисленность долгосрочных данных в пользу лечения ТМЗ, основанных на достижении твердых конечных точек, таких как общая и сердечно-сосудистая смертность, затрудняет повсеместное признание этого относительно нового препарата. Установлено, что кардиопротективные свойства ТМЗ связаны с уменьшением оксидативного стресса, подавлением воспалительных и апоптотических процессов, улучшением эндотелиальной функции [9, 33, 37]. Этот препарат модулирует митохондриальный метаболизм в интересах поддержания энергетического баланса и жизнеспособности в поврежденном миокарде. Передовые научные исследования свидетельствуют о том, что ТМЗ способен обеспечить защиту уязвимого, лишённого кислорода, но потенциально жизнеспособного миокарда. С патогенетической точки зрения ТМЗ рассматривается как эффективное средство лечения ХСН. В соответствии с патогенетической гипотезой энергетического голодания недостаточная обеспеченность АТФ, лежащая в основе сократительной дисфункции миокарда, предрасполагает к применению ТМЗ, позволяющего трансформировать улучшение энергетического обмена в кардиомиоцитах в механическую эффективность сердечной функции и регресс клинических проявлений [21]. Сочетание энергетического эффекта с другими свойствами препарата (восстановление фосфорилирования, подавление воспаления, оксидативного повреждения и апоптоза, улучшение коронарной микроциркуляции) препятствует развитию структурно-функционального и электрического ремоделирования сердца [7, 20–22]. Противовоспалительные свойства ТМЗ подтверждены исследованиями, указывающими на способность препарата уменьшать уровень высокочувствительного С-реактивного белка [25, 37].

В метаанализе 17 опубликованных исследований, включающих данные по 955 больным с ХСН, применение ТМЗ сопровождалось увеличением фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), уменьшением конечного диастолического объема ЛЖ, повышением толерантности к физической нагрузке у пациентов с ХСН как ишемического, так и неишемического генеза. Наиболее существенным результатом этого метаанализа оказалось то, что применение ТМЗ ассоциировалось с относительным уменьшением общей смертности на 71% и риска кардиоваскулярных событий на 58% [13].

Данные 16 рандомизированных контролируемых исследований с вовлечением 884 пациентов с ХСН были объединены в метаанализ с целью оценки эффективности ТМЗ [38]. Назначение этого препарата ассоциировалось с относительным уменьшением числа госпитализаций по кардиальным причинам на 57% ($p=0,03$), общей смертности – на 53% ($p=0,27$). Терапия, содержавшая ТМЗ, способствовала увеличению ФВ ЛЖ на 6,46% ($p=0,0001$) и продолжительности времени выполнения дозированной физической нагрузки на 63,75 с ($p=0,0001$), уменьшению конечного диастолического размера ЛЖ на 6,05 мм ($p=0,0001$), снижению уровня В-типа натрийуретического пептида на 203,4 пкг/мл ($p=0,0002$).

Данные о высокой клинической эффективности ТМЗ, полученные в приведенных двух метаанализах, подтвердились и в крупном когортном исследовании

(669 больных) по применению этого препарата у больных с ХСН ишемической этиологии. Лечение ТМЗ с большой достоверностью снижало риск смерти и обострения ХСН на 11,4% и продлеvalo жизнь без осложнений на 7,8 мес [12].

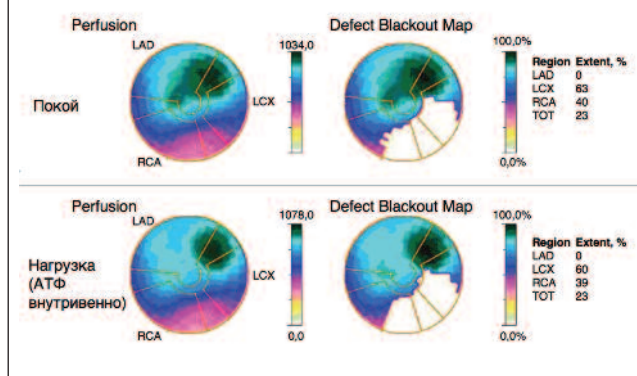
Основные позитивные эффекты ТМЗ при сердечной недостаточности обусловлены главным образом влиянием на функциональное состояние ЛЖ, что клинически выражается в увеличении толерантности к физической нагрузке и уменьшении потребности в госпитализациях по кардиальным причинам. Снижение концентрации мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови является важным свидетельством уменьшения левожелудочковой дисфункции. ТМЗ характеризуется нейтральностью в отношении показателей кровяного давления и ЧСС. Вместе с тем отмеченное уменьшение ЧСС в покое на 2,6 уд/мин может свидетельствовать об улучшении сократительной способности миокарда в целом [38]. Высокая клиническая эффективность ТМЗ МВ при ХСН подтверждена и в российских многоцентровых программах ПРИМА и ПРЕАМБУЛА [1].

Поскольку основную долю случаев ХСН в настоящее время составляют пациенты пожилого возраста, важно обратить внимание на возможность (в принципе весьма низкую) возникновения актуальных для этого контингента потенциальных побочных эффектов: тремора рук, замедления движений, ухудшения равновесия, нарушения речи [29, 30]. В отечественных рекомендациях по диагностике и лечению ХСН (2013 г.) подчеркивается, что назначение ТМЗ МВ должно быть рассмотрено у больных с ХСН ишемической этиологии в дополнение к основным средствам лечения декомпенсации для устранения симптомов, нормализации гемодинамики (и роста ФВ ЛЖ) и возможного снижения риска смерти и повторных госпитализаций (класс рекомендаций IIА, уровень доказательности В) [2]. Польза ТМЗ, доказанная в лечении пациентов с ХСН ишемического происхождения, не противоречит использованию этого препарата в терапии больных со сниженной сократительной функцией ЛЖ иного происхождения, однако требует подтверждения в специально спланированных контролируемых исследованиях.

Описание клинического случая

Из анамнеза известно, что пациент С. (мужчина, возраст на текущий период – 73 года) в возрасте 55 лет (1995 г.) стал отмечать периодические сжимающие боли в области сердца при интенсивной, а в последующем при умеренной физической нагрузке. В этот период за медицинской помощью не обращался, существенного значения болевому синдрому не придавал. В возрасте 58 лет (1998 г.) перенес трансмуральный нижний инфаркт миокарда, в связи с чем прошел все этапы лечения и реабилитации. Тогда же отказался от курения, к которому был ранее пристрастен. На протяжении последующих 8 лет качество жизни было удовлетворительным, регулярной терапии ИБС пациент не получал. В 2007 г. (в возрасте 67 лет) в связи с рецидивом стенокардии напряжения больной был обследован с выполнением коронароангиографии, ангиографии магистральных сосудов головы, по результатам которых определены показания к реваскуляризации миокарда и оперативному лечению стеноза правой общей сонной артерии. Тогда же была выполнена операция коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения (маммарокоронарный анастомоз с перед-

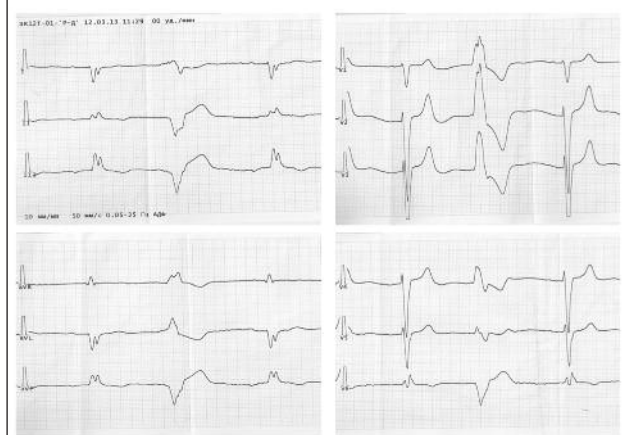
Рис. 1. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (на основе сцинтиграфии миокарда с Tc99) у пациента С. Отчетливо виден статический дефект перфузии в зоне кровоснабжения правой (RCA) и огибающей (LCX) коронарных артерий.



ней межжелудочковой артерией и аутовенозный аортокоронарный шунт с задней межжелудочковой артерией), а также правосторонняя эндартерэктомия. В последующем пациент находился под динамическим наблюдением кардиолога, регулярно принимал β -адреноблокатор, антиагрегант, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, периодически – статин. В марте 2010 г. в связи с возобновлением болевого синдрома в грудной клетке, усилением одышки при умеренных физических нагрузках, появлением отеков на нижних конечностях был повторно комплексно обследован в условиях кардиохирургического стационара, где наряду с нагрузочными тестами и эхокардиографией (Эхо-КГ) выполнена кардиовентрикулография, в результате чего принято решение о выполнении коронарного решунтирования (огибающей артерии, диагональной ветви левой коронарной артерии), пластики (имплантации опорного кольца) митрального клапана в связи с его относительной недостаточностью. Ретроспективно был заподозрен боковой инфаркт миокарда, перенесенный ориентировочно за 1 мес до госпитализации. После завершения оперативного лечения пациент был выписан под наблюдение кардиологом с продолжением применения базисной кардиотропной терапии.

В поле зрения авторов настоящей статьи пациент оказался в ноябре 2010 г., когда был в плановом порядке госпитализирован в кардиологическое отделение клиники терапии им. Н.С.Молчанова. В этот период в клинической картине больного доминировали явления недостаточности общего кровообращения (ХСН IIБ-стадии, III функционального класса) на фоне низкой сократительной способности ЛЖ (ФВ 28%). По данным однофотонной эмиссионной томографии миокарда, выполненной в покое и с нагрузкой внутривенным введением АТФ, выявлены глубокие, преимущественно статические, нарушения перфузии миокарда в бассейнах правой и огибающей коронарных артерий (рис. 1). В этот период наблюдался доминирующий синусовый ритм (с ЧСС 60–80 уд/мин, чередующихся с частыми эпизодами предсердного ритма; частота сокращения желудочков – ЧСЖ 50–60 в минуту). Отмечена склонность к гипотензии (артериальное давление 100–110/60–65 мм рт. ст.). Из сопутствующей патологии было обращено внимание на хроническую болезнь почек III стадии, представленную вторичной нефропатией атеросклеротического генеза (скорость клубочковой

Рис. 2. ЭКГ пациента С. со сложными нарушениями ритма, проводимости, рубцовыми изменениями.

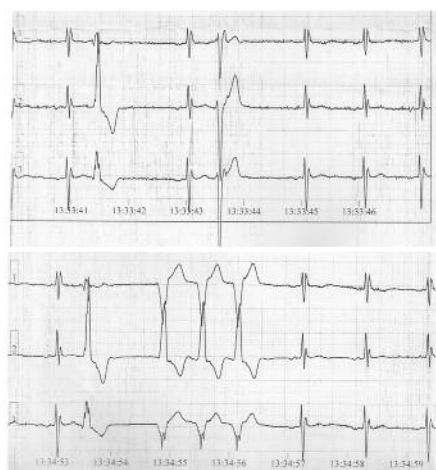


фильтрации – СКФ_{СКД-ЕРП} 48 мл/мин, уровень калия сыворотки 4,8 ммоль/л), хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) III стадии вследствие длительного анамнеза курения (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁ 48% от должного). Уровень общего холестерина (ХС) составлял 3,5 ммоль/л, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – 2,68 ммоль/л (без гиполипидемической терапии), глюкозы сыворотки – 5,2 ммоль/л. С учетом особенностей клинических, лабораторно-инструментальных данных, характера сопутствующей патологии в этот период была сформулирована тактика ведения больного, нацеленная на сдерживание прогрессирования сердечной недостаточности (карведилол, спиронолактон, фозиноприл в малых дозах, фуросемид – в зависимости от выраженности отеков, варфарин – под контролем международного нормализованного отношения – МНО, ТМЗ МВ, титропия бромид). От назначения статинов было решено воздержаться вследствие тяжелой сердечной недостаточности и нахождения атерогенных липидов в пограничном диапазоне значений.

На протяжении последующих трех лет пациент регулярно принимал назначенную терапию с очень высоким комплаенсом, обеспеченным тщательным контролем со стороны супруги. В ходе краткосрочных госпитализаций в клинику госпитальной терапии с периодичностью 2–3 раза в 1 год, обусловленных постепенным нарастанием симптомов ХСН, осуществлялись подходы к интенсификации терапии в виде курса внутривенных инфузий петлевых диуретиков, препаратов метаболического действия, производилась коррекция доз лекарственных средств с учетом особенностей сердечного ритма, функционального состояния почек, бронхиального дерева. Обсуждались показания для проведения кардиоресинхронизирующей терапии, однако в связи с доминирующим предсердным ритмом, наличием протеза митрального клапана, отсутствием должных критерияльных признаков диссинхронии миокарда по данным серии ультразвуковых исследований специалисты-аритмологи воздержались от такового метода инвазивного лечения.

В динамике четырехлетнего наблюдения заслуживали внимание данные электрокардиографических исследований (ЭКГ), свидетельствовавших о преобладании предсердного ритма, наличии умеренной желудочковой эктопии, Эхо-КГ с оценкой ФВ ЛЖ (30–40%), лабораторных исследований, свидетель-

Рис. 3. Фрагмент холтеровского мониторинга ЭКГ у пациента С. Визуализируются желудочковые нарушения сердечного ритма высоких градаций.



ствовавших о низкой СКФ (25–40 мл/мин по формуле СКД-EPI), оценки функции внешнего дыхания (ОФВ₁ в диапазоне 46–58%).

В период очередной госпитализации в ноябре 2013 г., обусловленной усилением явлений левожелудочковой недостаточности, был выполнен курс должной интенсивной терапии, проведена скрининговая оценка состояния основных систем организма. Приводим некоторые данные клинического и лабораторно-инструментального обследования пациента С. в этот период.

Объективно на момент завершения интенсивной терапии декомпенсации сердечной недостаточности: акроцианоз губ, кончиков пальцев, набухание и пульсация шейных вен. Удовлетворительного питания (индекс массы тела 22,4 кг/м²). Частота дыхания – 18 в минуту, пульс – 60 в минуту, ритмичный, артериальное давление 100 и 65 мм рт. ст. По средней линии – постстернотомический рубец. Границы сердца расширены вправо и влево на 1,5 см снаружи от срединно-ключичной линии, выслушиваются ослабление I тона и систолический шум над верхушкой, патологический III тон, акцент II тона над легочной артерией, шум трикуспидальной недостаточности. Над легкими – ясный легочный звук с коробочным оттенком, притупление перкуторного звука справа ниже угла лопатки, дыхание жесткое, рассеянные пневмосклеротические единичные свистящие хрипы в двух легких, справа в нижних отделах (в проекции притупления перкуторного звука) дыхание ослаблено. Размеры печени по Курлову – 12, 10, 9 см, признаков асцита нет. Пульсация на сосудах нижних конечностей (а. tibialis posterior, а. poplitea) сохранена. В проекции общих сонных и почечных артерий патологические шумы не выслушиваются. Отеков нижних конечностей нет. Со стороны других органов и систем существенных отклонений не выявлено.

Клинический анализ крови: гемоглобин – 128 г/л, лейкоциты 4,9×10⁹/л, СОЭ 5 мм/ч; общий анализ мочи: плотность – 10¹², следы белка, эритроциты и лейкоциты единичные в поле зрения. Биохимическое исследование крови: ХС – 3,82 ммоль/л, триглицериды – 0,83 ммоль/л, ХС ЛПНП – 2,14 ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности – 1,04 ммоль/л, креатинин – 150 мкмоль/л (СКФСКД-EPI – 39 мл/мин), общий белок – 79 г/л, калий – 5,25 ммоль/л, натрий –

Рис. 4. Рентгенография грудной клетки пациента С. Заслуживают внимания кардиомегалия, признаки правостороннего гидроторакса.



137 ммоль/л, аланинаминотрансфераза – 40 ед/л, глюкоза венозной сыворотки натощак – 5,3 ммоль/л, N-концевой мозговой натрийуретический пептид значительно повышен – 890 пг/мл, МНО – 2,12 ед.

ЭКГ: P' 0,08 с, P'Q 0,18 с, QRS 0,14 с, QT 0,38 с. Предсердный ритм с ЧСЖ 68 в минуту, на фоне которого отмечается желудочковая экстрасистолия; полная блокада левой ножки предсердно-желудочкового пучка с преимущественным блокированием задней ветви; рубцовые изменения в переднебоковой области ЛЖ (рис. 2).

Эхо-КГ: объем левого предсердия увеличен ($V_{\text{лп}} = 78,7$ мл, индекс объема левого предсердия – 36 мл/м²), толщина межжелудочковой перегородки – 9,6 мм; толщина задней стенки ЛЖ – 11,6 мм; конечный диастолический размер ЛЖ – 64 мм; ФВ (по Симпсону) ЛЖ – 38%; индекс массы миокарда ЛЖ – 209 г/м²; диаметр правого желудочка – 34 мм; давление в легочной артерии – 40 мм рт. ст.; признаки наличия протезированного кольца митрального клапана; регургитация на митральном и пульмональном клапанах 2-й степени, на трикуспидальном клапане – 2-й степени; диффузное снижение глобальной сократимости миокарда.

Холтеровское мониторирование ЭКГ: доминирующий предсердный ритм с ЧСЖ 49–76 в минуту, средняя ЧСЖ (сутки/день/ночь) – 64/65/61 в минуту. Зарегистрированы следующие нарушения ритма и проводимости: частые политопные, полиморфные желудочковые экстрасистолы (всего 2857 эпизодов), неустойчивые пароксизмы мономорфной желудочковой тахикардии (9 эпизодов); одиночные наджелудочковые экстрасистолы (всего 77 эпизодов); рис. 3.

Рентгенография органов грудной полости: диффузный пневмосклероз, эмфизема легких, правосторонний гидроторакс (справа до уровня передней пластинки V ребра), увеличение размеров сердца в поперечнике (рис. 4).

Исследование функции внешнего дыхания (до/после пробы с бронхолитиком): жизненная емкость легких (ЖЕЛ) – 43/42%, ОФВ₁ – 39/42%, ОФВ₁/ЖЕЛ – 94/102.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек: печень не увеличена, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка без значимой патологии. Почки расположены в типичном месте, нормальной подвижности, контуры ровные; правая

почка 9,0/4,5 см, левая почка 9,5/5,9 см, паренхима неоднородная, конкрементов нет.

В ходе обследования был установлен диагноз: Генерализованный атеросклероз. ИБС. Атеросклероз аорты и коронарных артерий. Атеросклеротический и постинфарктный (1998, 2010 г.) кардиосклероз. Сложные нарушения ритма и проводимости: предсердный ритм, частая полиморфная желудочковая экстрасистолия, неустойчивые пароксизмы желудочковой тахикардии, полная блокада левой ножки предсердно-желудочкового пучка с преимущественным блокированием задней ветви. Операции коронарного шунтирования (2007 г.) и респунтирования (2010 г.), пластики митрального клапана на опорном кольце в условиях искусственного кровообращения (2010 г.). Атеросклероз сонных артерий. Каротидная эндартерэктомия справа (2007 г.). ХСН IIБ-стадии, III→II функционального класса. Легочная гипертензия 1-й степени. Хроническое субкомпенсированное легочное сердце. Хроническая болезнь почек III стадии (СКФ_{СКД-EP1} 39 мл/мин). Нефропатия атеросклеротического генеза. ХОБЛ III стадии. Дыхательная недостаточность 1-й степени.

Приведенный клинический случай являет собой пример тяжелой коморбидной патологии с трудным принятием однозначных врачебных решений по применению тех или иных фармакологических препаратов. Кажущееся противоречие в некоторых лечебных подходах (карведилол и ХОБЛ, карведилол и предсердный ритм, карведилол и склонность к гипотензии, спиронолактон и почечная дисфункция) применительно к тяжелой ХСН в сочетании с бронхолегочной патологией, почечной дисфункцией с точки зрения формальной логики компенсируется удовлетворительными результатами реальной клинической практики ведения трудного пациента с исходно неблагоприятным долгосрочным прогнозом. Осторожное продолжительное применение (с регулярной коррекцией доз) карведилола, фозиноприла, спиронолактона, варфарина не оказало неблагоприятного влияния на показатели сердечно-сосудистой, дыхательной, выделительной систем. В перечне базисных препаратов лечения нашего пациента также представлен ТМЗ МВ (Предуктал МВ), показанный к применению с учетом имеющегося многососудистого поражения коронарного русла и дисфункции миокарда ишемического генеза. Отсутствие гемодинамических, бронхоконстрикторных эффектов Предуктала МВ, а также нахождение СКФ в диапазоне, достоверно превышающем 15 мл/мин, позволило назначать данный препарат в дозе 70 мг/сут на протяжении трехлетнего периода. Представленный случай имеет целью акцентировать внимание на расширении применения в реальной клинической практике средств с высокой патогенетической обоснованностью и минимальным набором потенциальных побочных эффектов. Одним из таких лекарственных препаратов служит оригинальный ТМЗ МВ, сегодня официально рекомендуемый для лечения пациентов с тяжелым хроническим течением ИБС.

Литература

1. Васюк Ю.А., Шальнова С.А., Школьник Е.Л. и др. Исследование ПРИМА. Сравнение клинического эффекта триметазидина МВ у мужчин и женщин. Кардиология. 2011; 51 (6): 11–5.
2. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013; 14 (7): 379–472.

3. Ciapponi A, Pizarro R, Harrison J. Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD003614.
4. Clarke B, Wyatt KM, McCormack JG. Ranolazine increases active pyruvate dehydrogenase in perfused normoxic rat hearts: evidence for an indirect mechanism. *J Mol Cell Cardiol* 1996; 28 (2): 341–50.
5. 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 (13): 819–23.
6. Danchin N, Marzilli M, Parkbomenko A et al. Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis. *Cardiology* 2011; 120 (2): 59–72.
7. Deleiris J, Boucher F. Rationale for trimetazidine administration in myocardial-ischemia reperfusion syndrome. *Eur Heart J* 1993; 14 (Suppl. G): 34–40.
8. Dell'Halia L, Sabri A. Activation of the renin-angiotensin system in hypertrophy and heart failure. *Heart Failure*. Ed. D.Mann. Philadelphia: Saunders 2004: 129–44.
9. Di Napoli P, Chierchia S, Taccardi AA et al. Trimetazidine improves post-ischemic recovery by preserving endothelial nitric oxide synthase expression in isolated working rat hearts. *Nitric Oxide-Biol Ch* 2007; 16 (2): 228–36.
10. El-Kady T, El-Sabban K, Gabaly M et al. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy: a 24-month study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5: 271–8.
11. Fox K, Garcia MA, Ardissino D et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27 (11): 1341–81.
12. Fragasso G, Rosano G, Baek SH et al. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: results from an international multicentre retrospective cohort study. *Int J Cardiol* 2013; 163 (3): 320–5.
13. Gao D, Ning N, Niu X et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart* 2011; 97 (4): 278–86.
14. Hasegawa K, Iwai-Kanai E, Sasayama S. Neurohormonal regulation of myocardial cell apoptosis during the development of heart failure. *J Cell Physiol* 2001; 186 (1): 11–8.
15. Imamura Y, Ando H, Ashibara T, Fukuyama T. Myocardial adrenergic nervous activity is intensified in patients with heart failure without left ventricular volume or pressure overload. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28 (2): 371–5.
16. Ingwall JS. Energy metabolism in heart failure and remodelling. *Cardiovasc Res* 2009; 81 (3): 412–9.
17. Iyengar SS, Rosano GM. Effect of antianginal drugs in stable angina on predicted mortality risk after surviving a myocardial infarction: a preliminary study (METRO). *Am J Cardiovasc Drugs* 2009; 9 (5): 293–7.
18. Kantor PF, Lucien A, Kozak R et al. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res* 2000; 86 (5): 580–8.
19. Kaye D, Lefkowitz J, Jennings G et al. Adverse consequence of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26 (5): 1257–63.
20. Kiyosue T, Nakamura S, Arita M. Effects of trimetazidine on action potentials and membrane currents of guinea-pig ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 1986; 18 (2): 1301–11.
21. Lee L, Horowitz J, Frenneaux M. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment. *Eur Heart J* 2004; 25 (8): 634–41.
22. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Mechanisms of disease – Natriuretic peptides. *New Engl J Med* 1998; 339: 321–8.
23. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD et al. Myocardial Fatty Acid Metabolism in Health and Disease. *Physiol Rev* 2010; 90 (1): 207–58.
24. Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1997; 18: 314–413.

25. Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future. *Circ Res* 2002; 91 (11): 988–98.
26. Mann DL. Activation of inflammatory mediators in heart failure. *Heart Failure*. Philadelphia: Saunders 2004: 159–80.
27. Margulies KB, Houser SR. Myocyte abnormalities in human heart failure. *Heart Failure*. Philadelphia: Saunders 2004: 41–98.
28. Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Coron Artery Dis* 2003; 14 (2): 171–9.
29. Masmoudi K, Masson H, Gras V et al. Extrapyramidal adverse drug reactions associated with trimetazidine: a series of 21 cases. *Fundam Clin Pharmacol* 2011.
30. Montastruc JL, Sommet A, Olivier P et al. Drugs, Parkinson's disease and parkinsonian syndroms: recent advances in pharmacovigilance. *Therapie* 2006; 61 (1): 29–38.
31. Narula J, Pandley P, Arbustini E et al. Apoptosis in heart failure: Release of cytochrome c from mitochondria and activation of caspase-3 in human cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96 (14): 8144–9.
32. Opie LH. The metabolic vicious cycle in heart failure. *Lancet* 2004; 364 (9447): 1733–4.
33. Ruixing Y, Wenwu L, Al-Gbazali R. Trimetazidine inhibits cardiomyocyte apoptosis in a rabbit model of ischemia-reperfusion. *Transl Res* 2007; 149 (3): 152–60.
34. Schonfeld P, Wojtczak L. Fatty acids as modulators of the cellular production of reactive oxygen species. *Free Radic Biol Med* 2008; 45 (3): 231–41.
35. Stanley WC, Lopaschuk GD, Hall JL et al. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischaemic conditions – Potential for pharmacological interventions. *Cardiovasc Res* 1997; 33 (2): 243–57.
36. Wallhaus TR, Taylor M, Degrado TR. Myocardial free fatty acid and glucose use after carvedilol treatment in patients with congestive heart failure. *Circulation* 2001; 103 (20): 2441–6.
37. Williams FM, Tanda K, Kus M et al. Trimetazidine inhibits neutrophil accumulation after myocardial-ischemia and reperfusion in rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22 (6): 828–33.
38. Zhang L, Lu Y, Jiang H et al. Additional use of Trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59 (10): 913–22.

*

Физические тренировки и эндотелиальная дисфункция

С.А.Помешкина

ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово

Резюме. Последние эпидемиологические исследования показали, что такая модификация образа жизни, как аэробные тренировки, снижает частоту сердечно-сосудистых осложнений и смертность в общей популяции. Однако остаются малоизученными механизмы, лежащие в основе антиатерогенных и антигипертензивных эффектов физических тренировок. Артериальная гипертензия ассоциируется с нарушением эндотелиальной функции, которое опосредовано снижением биодоступности оксида азота (NO). У животных с моделированной гипертензией и у людей с гипертонической болезнью было показано, что физические нагрузки улучшают функцию эндотелия. Это свидетельствует о том, что эндотелиальная дисфункция при гипертензии обратима. Предполагается, что изменение образа жизни, в том числе физические тренировки, предотвращает сердечно-сосудистые осложнения путем улучшения эндотелиальной функции у пациентов с артериальной гипертензией. Считается, что физические нагрузки увеличивают синтез NO и снижают уровень его инактивации, что приводит к повышению биодоступности NO. В данном обзоре представлены потенциальные механизмы, которые лежат в основе положительного эффекта тренировок на эндотелиальную функцию у пациентов с артериальной гипертензией.

Ключевые слова: физические тренировки, эндотелиальная функция, оксид азота, окислительный стресс, артериальная гипертензия.

Exercise training and endothelial dysfunction

S.A.Pomeshkina

Research Institute for Complex Problems of cardiovascular diseases, Kemerovo

Summary. Recent epidemiological studies have shown that lifestyle modification such as aerobic exercise reduces the incidence of cardiovascular morbidity and mortality in the general population. But still poorly understood mechanisms underlying the anti-atherogenic and anti-hypertensive effects of physical training. Hypertension is associated with impaired endothelial function, which is mediated by a decrease in the bioavailability of nitric oxide (NO). In animals with simulated hypertension and in people with essential hypertension exercise had been shown to improve endothelial function. This suggests that hypertension, as well as endothelial dysfunction is reversible. It is assumed that changes in lifestyle, including physical exercise, prevent cardiovascular complications by improving endothelial function in patients with hypertension. It is believed that exercise increase the synthesis of NO and reduce levels of inactivation, which results in increased bioavailability of NO. This review presents the potential mechanisms that underlie the positive effect of training on endothelial function in patients with hypertension.

Key words: physical training, endothelial function, nitric oxide, oxidative stress, hypertension.

Сведения об авторе

Помешкина Светлана Александровна – канд. мед. наук, зав. лаб. реабилитации ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН.

E-mail: pomesa@cardio.kem.ru

В последние несколько десятилетий появилось много данных об основных патогенетических механизмах развития атеросклероза и артериальной гипертензии (АГ).

Барьерная роль эндотелия сосудов как активной ткани определяет его главную функцию в организме человека, а именно поддержание гомеостаза путем регуляции равновесного состояния противоположных процессов:

- а) тонуса сосудов (вазодилатация/вазоконстрикция);
- б) анатомического строения сосудов (синтез/ингибирование факторов пролиферации);
- в) гемостаза (синтез и ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов);
- г) местного воспаления (выработка про- и противовоспалительных факторов). Необходимо отметить, что каждая из четырех функций эндотелия – определяющая тромбогенность сосудистой стенки, воспалительные изменения, вазореактивность и стабильность атеросклеротической бляшки – напрямую или косвенно связана с развитием и прогрессированием атеросклероза. Таким образом, изучение роли эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) привело к понима-

нию того, что эндотелий регулирует не только периферический кровоток, но и другие важные функции [1]. Именно поэтому объединяющей стала концепция об эндотелии как о мишени для профилактики и лечения патологических процессов, приводящих к ССЗ или их реализующих.

Известно, что регулярные умеренные физические нагрузки (ФН) – такие, как ходьба, бег трусцой, катание на велосипеде, плавание, снижают систолическое артериальное давление на 6–10 мм рт. ст. и диастолическое давление – на 4–8 мм рт. ст. у пациентов с гипертонической болезнью [2]. Регулярные физические упражнения способствуют снижению массы тела [3], уменьшают выраженность резистентности к инсулину [4], улучшают липидный профиль, в первую очередь за счет увеличения концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности и уменьшения уровня триглицеридов [5], снижают агрегацию тромбоцитов, увеличивают фибринолитическую активность [6]. У больных со стабильной стенокардией физические тренировки (ФТ) способствуют повышению толерантности миокарда к длительной ишемии, тем самым содействуя предупреждению повреждения миокарда. Данное явление известно как ишеми-

ческое прекодиционирование [7]. Последние эпидемиологические исследования показали, что аэробные тренировки снижают частоту сердечно-сосудистых осложнений и смертность в общей популяции. В метаанализе 48 рандомизированных исследований с ФН длительностью до 6 мес, в который вошли 8 940 пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, отмечалось 20% снижение общей смертности и 26% снижение относительной сердечной смертности у пациентов, занимающихся ФТ [8]. Кроме того, регулярные ФТ способствуют снижению эндотелиальной дисфункции и системного воспаления, которые, как известно, имеют первостепенное значение для развития и прогрессирования атеросклероза [1, 9].

Среди изобилия биологически активных веществ, вырабатываемых эндотелием, важнейшим является оксид азота (NO). Открытие ключевой роли NO в сердечно-сосудистом гомеостазе в 1998 г. было удостоено Нобелевской премии. Сегодня это самая изучаемая молекула, вовлеченная в патогенез АГ и ССЗ в целом. NO обладает антиоксидантным действием, ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов, эндотелиально-лейкоцитарные взаимодействия и миграцию моноцитов [1]. Таким образом, NO является универсальным ключевым ангиопротективным фактором. При хронических ССЗ, как правило, наблюдается снижение синтеза NO. Причин достаточно много. Очевидно, что снижение синтеза NO обычно связано с нарушением экспрессии или транскрипции эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), в том числе метаболического происхождения, снижением доступности запасов L-аргинина eNOS, ускоренным метаболизмом NO (при повышенном образовании свободных радикалов) или комбинацией этих механизмов [1].

Экспериментальные исследования продемонстрировали, что регулярные ФТ способствуют повышению вазодилатации, вызываемой эндотелийзависимым вазодилататором ацетилхолином (АЦХ) у собак [11]. Установлено, что ФН способствует улучшению эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) в артериях предплечья как у здоровых людей [12], так и у пациентов с гипертензией [13]. Умеренные нагрузки в течение 12 нед привели к улучшению ЭЗВД, вызываемой АЦХ, но не ЭЗВД, вызываемой изосорбидом динитратом [13]. Эти данные показывают, что повышение АЦХ-индуцируемой вазодилатации может быть связано с улучшением функции эндотелия, а не гладкой мускулатуры сосудов. Существует несколько возможных объяснений факта улучшения эндотелиальной функции (ЭФ) при регулярных аэробных нагрузках у пациентов с ССЗ. Одним из возможных механизмов положительного эффекта ФН является улучшение ЭФ путем повышения биодоступности NO. Кратковременное или регулярное увеличение кровотока стимулирует мощную выработку NO в изолированных сосудах и культивированных клетках [14]. W.Sessa и соавт. (1994 г.) продемонстрировали, что повышение кровотока в эпикардальных коронарных артериях собак в течение 10 дней тренировок на тредмиле способствовало увеличению экспрессии гена сосудистой eNOS, что привело к АЦХ-стимулируемому синтезу NO. Экспрессия матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) и белка eNOS во время ФН может способствовать улучшению ЭФ посредством катализации синтеза NO [11].

Рядом исследователей было показано, что регулярные аэробные тренировки приводят к функциональ-

ным и гистологическим изменениям в сосудистом эндотелии и тем самым способствуют укреплению структуры сосудов и улучшению их функции [15]. Более того, ФТ увеличивают плотность капилляров и соотношение числа капилляров и мышечных волокон в скелетных мышцах человека [15]. Разные ангиогенные факторы – такие, как эндотелиальный фактор роста (VEGF) и фактор роста фибробластов (FGF), играют важную роль в ангиогенезе как у животных, так и у людей. В нескольких исследованиях сообщалось о том, что ФН стимулируют мРНК VEGF и повышают уровень белка в скелетных мышцах животных [16] и человека [17]. Так, P.Lloyd и соавт. (2003 г.) [16] показали, что, хотя ангиогенез наблюдается с 12-го дня тренировок у крыс, экспрессия гена VEGF выявляется во время начальной фазы программы тренировок и постепенно снижается при продолжении занятий. Кроме того, J.Fontana и соавт. (2002 г.) [18] отметили, что VEGF стимулирует HSP90- и фосфатидилинозитол-3-киназа/Akt-зависимое фосфорилирование eNOS, что приводит к увеличению синтеза NO.

Сама гипоксия усиливает экспрессию гена VEGF [17]. Так, было показано, что экспрессия гена VEGF стимулируется фактором транскрипции HIF-1 в условиях гипоксии. А ФН вызывают гипоксию скелетных мышц. Считается также, что FGF играет важную роль в ангиогенезе скелетных мышц. Несмотря на то, что I.Olfert и соавт. (2001 г.) [19] нашли двукратное повышение базового уровня мРНК FGF в скелетных мышцах крыс при тренировках в атмосферном воздухе с нормальным содержанием кислорода, в большинстве исследований не было продемонстрировано значимого увеличения базовых уровней мРНК FGF после ФТ [17].

В нескольких исследованиях с участием пациентов с гипертензией было показано, что эндотелиальная дисфункция ассоциируется с увеличением содержания реактивных форм кислорода (РФК) [20]. Количество антиоксидантов – таких, как супероксиддисмутаза (СОД), глутатион и витамины С и Е, снижено у пациентов с ССЗ. В связи с этим именно повышение инактивации NO, вызываемое избыточным синтезом РФК, а не снижение синтеза NO, может играть важную роль в нарушении ЭЗВД при ССЗ. M.Davis и соавт. [21] (2003 г.) сообщили, что массивное увеличение потребления кислорода, которое происходит в скелетных мышцах во время интенсивных тренировок, ассоциируется с увеличением синтеза РФК. На основании этих данных можно предположить, что высокоинтенсивные тренировки усиливают окислительный стресс, приводя к ЭЗВД. Однако этого у здоровых людей не отмечалось [21]. A.Matsumoto и соавт. (1994 г.) [22] сообщили о том, что синтез NO увеличивается с возрастанием интенсивности нагрузки. Таким образом, интенсивные ФН увеличивают синтез NO и не приводят к окислительному стрессу у здоровых пациентов. Поэтому можно предположить, что умеренные аэробные ФН будут повышать количество NO за счет увеличения его синтеза, а не за счет синтеза РФК, что и приводит к улучшению ЭФ у больных с ССЗ. Система антиоксидантной защиты (СОД, глутатион и каталаза) утилизирует РФК в сосудистом русле, что приводит также к подавлению деградации NO. Антиоксидантный фермент СОД катализирует дисмутацию супероксида в пероксид водорода. Стимуляция активности Cu/Zn-СОД, Mn-СОД, внеклеточной СОД, глутатиона и каталазы, индуцируемая аэробными нагрузками, должна улучшать ЭФ путем угнетения

деградации NO и снижения содержания РФК. Однако в настоящее время неизвестно, приводят ли ФТ к изменению системы антиоксидантной защиты.

Оксидаза никотинамидадениндинуклеотид/никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАД/НАДФ) является самым важным источником супероксида в сосудистом русле. Считается, что инактивация НАД/НАДФ-оксидазы может способствовать улучшению ЭФ после аэробных нагрузок у пациентов с ССЗ. Так, J.Rush и соавт. (2003 г.) [23] показали: ФТ в течение 16–19 нед приводят к снижению НАД/НАДФ-оксидазы в эндотелии аорты свиней.

Эти данные позволяют предположить, что аэробные нагрузки могут улучшать ЭФ путем снижения синтеза РФК и инактивации НАД/НАДФ-оксидазы. Ожидается проведение дополнительных исследований механизмов, лежащих в основе влияния тренировок на компоненты НАД/НАДФ-оксидазы у человека, с целью выявления благоприятных терапевтических эффектов.

Баланс вазоконстрикторов и вазодилататоров также играет важную роль в физиологической регуляции сосудистого тонуса. Ангиотензин II (АТ II)-индуцированная активация НАД/НАДФ-оксидазы является одним из основных источников супероксида при АГ [23]. Ранее было показано, что уровень АТ II в плазме крови не изменяется во время аэробных тренировок у здоровых мужчин и у пациентов с АГ [11, 12]. Неизвестно, способствует ли снижение уровня АТ II улучшению ЭФ во время ФТ при гипертензии. Маловероятно, что АТ II играет основную роль в улучшении ЭФ во время ФТ у здоровых людей, ренин-ангиотензиновая система которых не активирована.

Существуют противоречивые данные в отношении влияния ФТ на содержание эндотелина-1 (ЭТ-1). Так, рядом исследователей отмечено [24, 25], что постоянные аэробные нагрузки снижают концентрацию ЭТ-1 в плазме крови как у здоровых молодых людей, так и у больных с гипертонической болезнью. Другие исследователи показали, что нагрузки не оказывают никакого влияния на концентрацию ЭТ-1 в плазме крови [26] во время аэробных тренировок слабой, умеренной и высокой интенсивности ни у здоровых молодых мужчин, ни у пациентов с гипертензией [27]. В связи с этим данные в пользу снижения уровня циркулирующего ЭТ-1 при ФТ пока неубедительны.

Хотя норадреналин не выделяется сосудистым эндотелием, он является основным фактором, способствующим вазоконстрикции. Так, A.Lavrencic и соавт. (2000 г.) показали, что длительные аэробные нагрузки значительно снижают концентрацию норадреналина в плазме крови у пациентов с гипертензией [27]. Это наблюдение соответствует результатам предыдущих исследований, которые показали, что ФТ снижают уровень циркулирующего норадреналина и ослабляют активацию симпатической нервной системы у лабораторных животных и пациентов с гипертензией [13]. Регулярные тренировки могут играть важную роль в защите эндотелия посредством снижения уровня норадреналина, что ведет к повышению АЦХ-стимулированного синтеза NO у пациентов с гипертензией. Таким образом, ФТ могут улучшать ЭФ путем снижения уровня вазоконстрикторов.

Другие эндотелийзависимые вазодилататоры – такие, как простагландины и эндотелиальный гиперполяризующий фактор (ЭГФ), могут также способствовать вазодилатации во время ФТ. K.Griffin и соавт. (1999 г.) [28] показали, что ФТ улучшают ЭЗВД коронарных артерий у свиней после хронической окклю-

зии коронарных артерий путем увеличения синтеза NO и ЭГФ. M.Yen и соавт. (1995 г.) [29] сообщили о том, что длительные тренировки улучшают АЦХ-индуцируемую вазодилатацию у крыс с модулированной гипертензией путем увеличения синтеза NO и ЭГФ, но не простагландинов. Кроме того, назначение ингибиторов синтеза простагландинов у пациентов с гипертонической болезнью снизило индуцируемую нагрузками вазодилатацию только на 10%, что позволяет предположить минимальную роль простагландинов в механизме индуцируемой нагрузками вазодилатации [30], несмотря на хорошо известную роль напряжения сдвига в стимуляции секреции простагландина эндотелиальными клетками.

Результаты дальнейших исследований по изучению влияния простагландинов и ЭГФ на сосудистую функцию во время ФТ будут способствовать получению более точных заключений относительно влияния аэробных нагрузок на ЭЗВД у человека.

Положительные эффекты ФТ – снижение уровня липопротеидов, усиление напряжения сдвига, снижение уровня вазоконстрикторов и артериального давления – могут независимо или взаимозависимо способствовать улучшению ЭФ путем повышения синтеза NO и/или подавления деградации NO. У здоровых людей более вероятно, что повышение активности eNOS, индуцируемое напряжением сдвига, в первую очередь способствует улучшению ЭФ во время ФТ. У пациентов с АГ значимую роль играют как усиление синтеза NO, так и снижение уровня его инактивации NO.

Литература

1. Mudau M, Genis A, Lochner A, Strijdom H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc J Afr* 2012; 23 (4): 222–31.
2. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002; 136: 493–503.
3. Mora S, Lee IM, Buring JE, Ridker PM. Association of physical activity and body mass index with novel and traditional cardiovascular biomarkers in women. *JAMA* 2006; 295: 1412–9.
4. Gayda M, Brun C, Juneau M et al. Long-term cardiac rehabilitation and exercise training programs improve metabolic parameters in metabolic syndrome patients with and without coronary heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18 (2): 142–51.
5. Tambalis K, Panagiotakos DB, Kavouras SA, Sidossis LS. Responses of blood lipids to aerobic, resistance, and combined aerobic with resistance exercise training: a systematic review of current evidence. *Angiology* 2009; 60 (5): 614–32.
6. Wang JS. Exercise and thrombogenesis. *J Biomed Sci* 2006; 13: 753–61.
7. Evrengul H, Selegi D, Tanriverdi H, Kaftan A. The antiarrhythmic effect and clinical consequences of ischemic preconditioning. *Coron Artery Dis* 2006; 17: 283–8.
8. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2004; 116: 682–97.
9. McAllister RM, Laughlin MH. Vascular nitric oxide: effects of physical activity, importance for health. *Essays Biochem* 2006; 42: 119–31.
10. Griffin KL, Woodman CR, Price EM et al. Endothelium-mediated relaxation of porcine collateral-dependent arterioles is improved by exercise training. *Circulation* 2001; 104 (12): 1393–8.
11. Sessa WC, Pritchard K, Seyedi N et al. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circ Res* 1994; 74: 349–53.
12. Goto C, Nishioaka K, Umemura T et al. Acute moderate-intensity exercise induces vasodilation through an increase in nitric oxide bioavailability in humans. *Am J Hypertens* 2007; 20 (8): 825–30.

13. Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S et al. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation* 1999; 100: 1194–202.
14. Uematsu M, Obara Y, Navas JP et al. Regulation of endothelial cell nitric oxide synthase mRNA expression by shear stress. *Am J Physiol* 1995; 269: C1371–C1378.
15. Hudlicka O, Brown M, Egginton S. Angiogenesis in skeletal and cardiac muscle. *Physiol Rev* 1992; 72: 369–417.
16. Lloyd PG, Prior BM, Yang HT, Terjung RL. Angiogenic growth factor expression in rat skeletal muscle in response to exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284: H1668–H1678.
17. Gavin TP, Robinson CB, Yeager RC et al. Angiogenesis growth factor response to acute systemic exercise in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2003; 96: 19–24.
18. Fontana J, Fulton D, Chen Y et al. Domain mapping studies reveal that the M domain of hsp90 serves as a molecular scaffold to regulate Akt-dependent phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase and NO release. *Circ Res* 2002; 90: 866–73.
19. Olfert IM, Breen EC, Mathieu-Costello O, Wagner PD. Skeletal muscle capillarity and angiogenic mRNA levels after exercise training in normoxia and chronic hypoxia. *J Appl Physiol* 2001; 91: 1176–84.
20. L'Ann ME, Dennis JM, Stocker R. Actions of «antioxidants» in the protection against atherosclerosis. *Free Radic Biol Med* 2012; 53 (4): 863–84.
21. Davis ME, Cai H, McCann L et al. Role of c-Src in regulation of endothelial nitric oxide synthase expression during exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284: H1449–H1453.
22. Matsumoto A, Hirata Y, Momomura S et al. Increased nitric oxide production during exercise. *Lancet* 1994; 343: 849–50.
23. Rush JW, Turk JR, Laughlin MH. Exercise training regulates SOD-1 and oxidative stress in porcine aortic endothelium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284: H1378–H1387.
24. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K et al. Endothelial function and oxidative stress in renovascular hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 1954–62.
25. Van Guilder GP, Westby CM, Greiner JJ et al. Endothelin-1 vasoconstrictor tone increases with age in healthy men but can be reduced by regular aerobic exercise. *Hypertension* 2007; 50 (2): 403–9.
26. Maeda S, Miyauchi T, Kakiyama T et al. Effects of exercise training of 8 weeks and detraining on plasma levels of endothelium-derived factors, endothelin-1 and nitric oxide, in healthy young humans. *Life Sci* 2001; 69: 1005–16.
27. Lavrencic A, Salobir BG, Keber I. Physical training improves flow-mediated dilation in patients with the polymetabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Bio* 2000; 20: 551–5.
28. Griffin KL, Laughlin MH, Parker JL. Exercise training improves endothelium-mediated vasorelaxation after chronic coronary occlusion. *J Appl Physiol* 1999; 87: 1948–56.
29. Yen MH, Tang JH, Sheu JR et al. Chronic exercise enhances endothelium-mediated dilation in spontaneously hypertensive rats. *Life Sci* 1995; 57: 2205–13.
30. Willson JR, Kapoor SC. Contribution of prostaglandins to exercise-induced vasodilation in humans. *Am J Physiol* 1993; 265: H171–H175.

— * —

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

Уважаемые коллеги!

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

I. Общие требования к предоставляемым материалам

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

II. Требования ВАК к публикациям

Необходимо предоставить (дополнительно к вышеописанному):

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

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

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