

CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

Научно - практический рецензируемый журнал РосОКР

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В КАРДИОЛОГИИ

Взаимосвязь полиморфного аллельного варианта rs619203 гена-рецептора тирозинкиназы (ROS1) с сердечно-сосудистыми заболеваниями у пациентов с ишемическим инсультом

РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ С ИБС

Пациент после инфаркта миокарда: как снизить риск повторного ишемического события?

Вопросы вторичной профилактики и реабилитации пациентов с инфарктом миокарда на разных этапах

Опыт использования усиленной наружной контрпульсации на диспансерно-поликлиническом этапе реабилитации пациентов с рефрактерной стенокардией

Влияние миокардиальной цитопротекции и инотропной стимуляции на годовой прогноз у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, осложненным сердечной недостаточностью

КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ В КАРДИОЛОГИИ

Кардиоренальный прогноз у больных, подвергшихся кардиохирургическим вмешательствам, осложненным острым повреждением почек

Фенотип хронической обструктивной болезни легких у женщин с артериальной гипертензией: особенности функционального состояния почек

НАРУШЕНИЯ РИТМА

Результаты применения пропафенона в раннем послеоперационном периоде катетерной радиочастотной изоляции устьев легочных вен для предупреждения ранних предсердных тахикардий

Информированность врачей первичного звена здравоохранения о тактике ведения больных с фибрилляцией предсердий

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

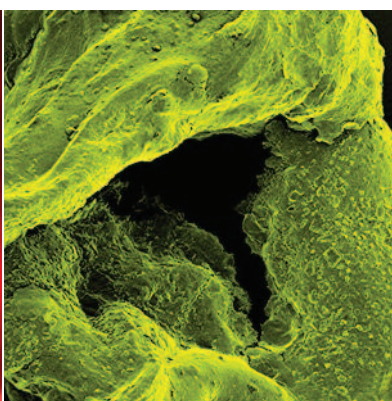
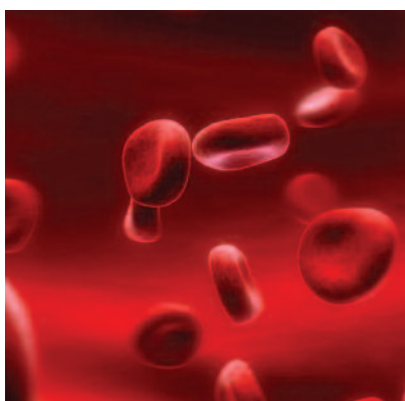
Терапевтические эффекты ингибитора ангиотензинпревращающего фермента фозиноприла

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ

Гипертрофия миокарда левого желудочка у женщин с артериальной гипертензией: обоснование врачебной тактики

Современные подходы к лечению и длительному контролю артериальной гипертензии в клинической практике.

Фармакологические и клинические особенности блокаторов рецепторов ангиотензина II: фокус на азилсартана медоксомил. Часть I



CONSILIUM MEDICUM

Личный кабинет

ЖУРНАЛЫ

ВИДЕОКОНФЕРЕНЦИИ

МЕРОПРИЯТИЯ

ЛЕКАРСТВА

МЕДТЕХНИКА

КОМПАНИИ

ВАКАНСИИ

ПАРТНЕРЫ

Эндокринология

Свежие номера



Consilium Medicum
№11, 2014

Применение нового противовоспалительного препарата...

Влияние фенспирида на клинико-иммунологический статус больных саркоидозом

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов...



Справочник
поликлинического
врача
№12, 2014

Клиническая фармакология современного противовирусного препарата

Эргоферон и его место в лечении острых респираторно-вирусных инфекций...

Доказательная база применения лизина при...



Гинекология
№6, 2014

Качество жизни женщин как критерий эффективности лечения...

Внутриматочная гормональная контрацепция с гестагенами...

Ваша собственная
выборка статей
и получение анонсов
по интересующей
тематике

ВИДЕОКОНФЕРЕНЦИИ

Топ просмотров



11-й Международный симпозиум по аритмологии

Основные темы симпозиума: профилактика аритмий, фибрилляция предсердий, внезапная сердечная смерть, неинвазивная электрофизиология, мониторинг в имплантируемых устройствах, технологии навигации и визуализации, электрокардиостимуляция, имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы, мониторинг в имплантируемых устройствах.

Онлайн-трансляции
и архив прошедших
медицинских мероприятий

ЛЕКАРСТВА



Белара®

Акушерство и гинекология

Компания: Гедеон Рихтер

Низкодозированный монофазный комбинированный оральная контрацепция Белара®, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадина ацетата.



Кардионат®

Кардиология

Компания: STADA CIS

Кардионат® (мельдония дигидрат) - препарат нового поколения, улучшающий метаболизм и энергообеспечение тканей, синтетический аналог гамма-бутиробетаина.



Мидиана®

Акушерство и гинекология

Компания: Гедеон Рихтер

Мидиана® - комбинированный низкодозированный оральная контрацепция. В его состав входят этинилэстрадиол - 30 мкг и дроспиренон - 3 мг.

СМ-НАВИГАТОР

Простой

Расширенный

Внешние источники

Инструкция по поиску по внешним источникам

Поисковый запрос stroke

Выберите источник

☒ Cochrane Library

☐ PubMed

☐ CEBM

Бесплатный поиск в архивах крупнейших медицинских веб-ресурсов (Cochrane Library, PubMed, CEBM)

для экономии вашего времени. Вы можете воспользоваться функцией «Поиск по внешним источникам», не уходя с сайта

Быть пользователем сайта **www.con-med.ru** - это значит:
быть в курсе всех новейших достижений в области современной медицины;
подготовиться к экзамену, аттестации, защите диссертации.



СОДЕРЖАНИЕ

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В КАРДИОЛОГИИ

Взаимосвязь полиморфного аллельного варианта rs619203 гена-рецептора тирозинкиназы (ROS1) с сердечно-сосудистыми заболеваниями у пациентов с ишемическим инсультом

Д.А.Никулин, В.А.Шульман, С.В.Прокопенко, С.Ю.Никулина, А.А.Чернова, И.М.Платунова, В.Н.Чернов

6

РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ С ИБС

Пациент после инфаркта миокарда: как снизить риск повторного ишемического события?

О.Л.Барбараш, В.Н.Каретникова, В.В.Кашталап

12

Вопросы вторичной профилактики и реабилитации пациентов с инфарктом миокарда на разных этапах

А.Д.Куимов, А.А.Шуркевич, И.В.Москаленко

20

Опыт использования усиленной наружной контрпульсации на диспансерно-поликлиническом этапе реабилитации пациентов с рефрактерной стенокардией

О.А.Долгих, А.Н.Волков, С.В.Романчук, Е.А.Шутимова

26

Влияние миокардиальной цитопротекции и инотропной стимуляции на годовой прогноз у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, осложненным сердечной недостаточностью

М.Н.Синькова, Л.К.Исаков, Т.В.Пепеляева, Н.И.Тарасов, А.Т.Тепляков, Ф.Ю.Мухарлямов

30

КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ В КАРДИОЛОГИИ

Кардиоренальный прогноз у больных, подвергшихся кардиохирургическим вмешательствам, осложненным острым повреждением почек

Б.Г.Искендеров, О.Н.Сисина

35

Фенотип хронической обструктивной болезни легких у женщин с артериальной гипертензией: особенности функционального состояния почек

А.В.Падыганова

40

НАРУШЕНИЯ РИТМА

Результаты применения пропafenона в раннем послеоперационном периоде катетерной радиочастотной изоляции устьев легочных вен для предупреждения ранних предсердных тахикардий

А.В.Тарасов, К.В.Давтян, М.М.Махинова

47

Информированность врачей первичного звена здравоохранения о тактике ведения больных с фибрилляцией предсердий

А.В.Муромкина, О.А.Назарова, С.Е.Мясоедова, С.В.Романчук

53

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Терапевтические эффекты ингибитора ангиотензинпревращающего фермента фозиноприла

Д.М.Аронов

56

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ

Гипертрофия миокарда левого желудочка у женщин с артериальной гипертензией: обоснование врачебной тактики

О.А.Кисляк, А.В.Стародубова

64

Современные подходы к лечению и длительному контролю артериальной гипертензии в клинической практике. Фармакологические и клинические особенности блокаторов рецепторов ангиотензина II: фокус на азилсартана медоксомил. Часть 1

М.Г.Бубнова

69

ОТЧЕТ О КОНФЕРЕНЦИИ ПО КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИИ

Итоги XI Российской научно-практической конференции Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии» Правила предоставления рукописей к публикации в журнале «CardioСоматика» (Кардиосоматика)

81

CONTENTS

CARDIOLOGY GENETIC TESTING

Interrelation of polymorphic allelic rs619203 option of a gene receptor of a tirozinkinaza (ROS1) with cardiovascular diseases at patients with an ischemic stroke

D.A.Nikulin, V.A.Shulman, S.V.Prokopenko, S.Yu.Nikulina, A.A.Chernova, I.M.Platunova, V.N.Chernov

6

REHABILITATION OF PATIENTS WITH IHD

Patient after myocardial infarction: how to reduce the risk of recurrent ischemic events?

O.L.Barbarash, V.N.Karetnikova, V.V.Kashtalap

12

Questions of secondary prevention and rehabilitation of patients with myocardial infarction at different stages

A.D.Kuimov, A.A.Shurkevich, I.V.Moskalenko

20

Experience of enhanced external counterpulsation application on dispensary-polyclinic stage rehabilitation of patients with refractory angina

O.A.Dolgikh, A.N.Volkov, S.V.Romanchuk, E.A.Shutemova

26

Impact myocardial cytoprotection and inotropic stimulation at the annual prognosis in patients with myocardial infarction lifting segment ST, complicated heart failure

M.N.Sinkova, L.K. Isakov, T.V.Pepelyaeva, N.I.Tarasov, A.T.Teplyakov, F.Yu.Mukharlyamov

30

COMORBID CONDITIONS IN CARDIOLOGY

The cardiorenal prognosis in patients underwent cardiac surgery therapy complicated by an acute kidney injury

B.G.Iskenderov, O.N.Sisina

35

Phenotype of chronic obstructive pulmonary disease at women with arterial hypertension: features of the functional condition of kidneys

A.V.Padyganova

40

IRREGULAR HEART RHYTHM

Results of propafenone use in early postoperative period after pulmonary veins catheter radiofrequency isolation for prevention of early atrial tachyarrhythmias

A.V.Tarasov, K.V.Davtian, M.M.Makhinova

47

Awareness of the surveillance of patients with atrial fibrillation among primary care clinician

A.V.Muromkina, O.A.Nazarova, S.E.Miasoedova, S.V.Romanchuk

53

PHARMACOTHERAPY

Therapeutic effects of fosinopril – ACE inhibitor

D.M.Aronov

56

ARTERIAL HYPERTENSION

Left ventricle myocardial hypertrophy in women with arterial hypertension: justification of medical tactics

O.A.Kislyak, A.V.Starodubova

64

Modern approaches to the treatment and long-term management of arterial hypertension in clinical practice. Pharmacological and clinical characteristics of angiotensin II receptor blockers: focus on azilsartan medoxomil. Part I

M.G.Bubnova

69

CARDIAC REHABILITATION CONFERENCE REPORT

The results of the 11th Russian Scientific-practical Conference of the Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention with international participation "Rehabilitation and secondary prevention in cardiology"

81

Взаимосвязь полиморфного аллельного варианта rs619203 гена-рецептора тирозинкиназы (*ROS1*) с сердечно-сосудистыми заболеваниями у пациентов с ишемическим инсультом

Д.А.Никулин, В.А.Шульман, С.В.Прокопенко, С.Ю.Никулина, А.А.Чернова✉, И.М.Платунова, В.Н.Чернов

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф.

В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

Проведено изучение взаимосвязи полиморфного аллельного варианта rs619203 гена *ROS1* с сердечно-сосудистыми заболеваниями у лиц с ишемическим инсультом (ИИ). С целью изучения роли однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) rs619203 гена *ROS1* в развитии инсультов прогенотипированы 124 пациента с ИИ с сердечно-сосудистой патологией и 475 человек группы контроля. Лица с ИИ разделены на подгруппы согласно половой принадлежности, пораженной артерии, имеющимся сердечно-сосудистым заболеваниям, факторов риска, таким как повышенный индекс массы тела, отягощенная наследственность по инсульту, курение. Для верификации диагноза всем больным проведены стандартное неврологическое обследование, компьютерная томография головного мозга, а также ретроспективный анализ результатов предыдущих обследований (при их наличии), для определения генотипа по ОНП гена *ROS1* – молекулярно-генетическое исследование ДНК. Полученные результаты показали преобладание гомозиготного генотипа GG по распространённому аллелю среди пациентов с ИИ, имеющих гипертоническую болезнь (ГБ), по сравнению с контрольной группой. Таким образом, генотип GG обладает условно протективным эффектом в отношении развития ИИ у лиц с ГБ.

Ключевые слова: ишемический инсульт, аллельный вариант rs619203 гена *ROS1*, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, сахарный диабет.

✉ anechkachernova@yandex.ru

Для цитирования: Никулин Д.А., Шульман В.А., Прокопенко С.В. и др. Взаимосвязь полиморфного аллельного варианта rs619203 гена-рецептора тирозинкиназы (*ROS1*) с сердечно-сосудистыми заболеваниями у пациентов с ишемическим инсультом. КардиоСоматика. 2015; 6 (2):

Interrelation of polymorphic allelic rs619203 option of a gene receptor of a tirozinkinaza (*ROS1*) with cardiovascular diseases at patients with an ischemic stroke

D.A.Nikulin, V.A.Shulman, S.V.Prokopenko, S.Yu.Nikulina, A.A.Chernova✉, I.M.Platunova, V.N.Chernov
Prof. V.F.Voino-Yasenetski Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, ul. Partizana Zhelezniaka, d. 1

Studying of interrelation of polymorphic allelic rs619203 option of a gene of *ROS1* with cardiovascular diseases at persons with the ischemic stroke is carried out. For the purpose of studying of a role of single nucleotide polymorphism of rs619203 of a gene of *ROS1* in development of strokes of a genotyping 124 patients with ischemic stroke and cardiovascular pathology and 475 people of group of control. Persons with ischemic stroke are divided into subgroups according to a sex, the affected artery, the diseases which are available cardiovascular, risk factors, such as the raised body weight index, the burdened heredity on a stroke, smoking. For verification of the diagnosis by all patient standard neurologic examination, a computer tomography of a brain, and also the retrospective analysis of results of the previous inspections (are conducted at their existence), for definition of a genotype on *ROS1* gene ONP – molecular and genetic research DNA. The received results showed prevalence of a homozygous genotype of GG on extended allele among patients from ischemic stroke having the arterial hypertension in comparison with control group. Thus, the genotype of GG has conditionally protective effect concerning development of ischemic stroke in persons with arterial hypertension.

Key words: ischemic stroke, allelic rs619203 option of a gene of *ROS1*, coronary heart disease, arterial hypertension, atrial fibrillation, heart failure, diabetes mellitus.

✉ anechkachernova@yandex.ru

For citation: Nikulin D.A., Shul'man V.A., Prokopenko S.V et al. Interrelation of polymorphic allelic rs619203 option of a gene receptor of a tirozinkinaza (*ROS1*) with cardiovascular diseases at patients with an ischemic stroke. Cardiosomatics. 2015; 6 (2):

Ген *ROS1* имеет позицию в хромосоме – 117,301,021 и функционально значимый полиморфизм rs619203, Cys2229Ser. Полиморфизм rs619203 гена *ROS1* изучен у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) [1–3]. Независимое исследование

3657 лиц с острым ИМ на наличие полиморфизмов rs12510359 (*PALLD*), rs619203 (*ROS1*), rs1376251 (*TAS2R50*), rs1151640 (*OR13G1*) и rs4804611 (*ZNF627*) не выявило корреляции с данными однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) [3]. Было изучено 11 053

Таблица 1. Половозрастная характеристика пациентов с ИИ

Пол	ИИ (n=124)			
	n	M±σ	Минимальный–максимальный возраст больных	Среднее значение; [Q ₂ –Q ₇₅]
Мужчины	75	57±11,51	25–79	57 [50; 64,5]
Женщины	49	60,46±11,04	33–76	63 [54; 70]
Суммарно	96	58,41±11,39	25–79	60 [51; 66,75]

Здесь и в табл. 1–3. – квадратичное отклонение, Q – перцентили.

Таблица 2. Половозрастная характеристика лиц с ИИ в связи с ССЗ

Сердечно-сосудистая патология	Пол	ИИ (n=124)			
		n	M±σ	Минимальный–максимальный возраст больных	Среднее значение; [Q ₂₅ –Q ₇₅]
ГБ (n=116)	Мужчины	69	55,00±12,52	35–73	57 [48,5; 67,5]
	Женщины	47	58,07±10,22	35–72	58,5 [53,5; 65,5]
	Суммарно	116	56,72±11,15	35–73	58 [51,0; 64,5]
Отсутствие ГБ (n=30)	Мужчины	10	54,6±18,11	13–74	59,5 [42,5; 67,5]
	Женщины	20	61,7±11,48	44–86	62,5 [51; 70]
	Суммарно	30	59,33±14,13	13–86	62,5 [49,5; 70]
ФП (n=9)	Мужчины	5	62,75±10,31	52–73	63 [53; 72,25]
	Женщины	4	66,0±4,36	63–71	64 [63; 71]
	Суммарно	9	64,14±7,90	52–73	64 [56; 71]
Отсутствие ФП (n=115)	Мужчины	73	56,57±11,57	25–79	57 [49,5; 64]
	Женщины	42	60,0±11,33	33–76	63 [52,5; 69,25]
	Суммарно	115	57,96±11,53	25–79	59 [51; 56]
ИБС (n=20)	Мужчины	9	66,33±7,28	56–79	65 [60,5; 72,5]
	Женщины	11	67,57±8,48	51–76	71 [63; 74]
	Суммарно	20	66,88±7,58	51–79	67 [62,25; 72,75]
Отсутствие ИБС (n=104)	Мужчины	58	55,25±11,02	25–73	55 [48,25; 63]
	Женщины	46	58,91±11,36	33–76	63 [52,5; 65,75]
	Суммарно	104	56,71±11,30	25–76	57 [50; 64]
СН (n=17)	Мужчины	7	60,40±3,65	56–64	62 [56,5; 63,5]
	Женщины	10	65,38±8,67	51–74	69 [56,25; 71,75]
	Суммарно	17	63,46±7,39	51–74	63 [56,5; 71]
Отсутствие СН (n=106)	Мужчины	71	56,39±11,92	25–79	57 [49; 65]
	Женщины	35	59,19±11,34	33–76	63 [52; 66]
	Суммарно	106	57,45±11,71	25–79	58,5 [50; 62,25]
СД (n=17)	Мужчины	8	58,38±11,21	43–73	56,50 [48,75; 70,75]
	Женщины	9	65,50±9,59	51–76	65 [56,25; 75,50]
	Суммарно	17	61,94±10,73	43–76	63,5 [51,75; 72,75]
Отсутствие СД (n=105)	Мужчины	69	56,78±11,66	25–79	58 [50; 64]
	Женщины	36	58,67±10,99	33–74	63 [51,75; 66,25]
	Суммарно	105	57,49±11,38	25–79	59 [51; 65]

ОНП в 6891 генах и установлено, что носительство rs619203 повышает риск возникновения ИМ в 1,15 раза для гетерозигот (CG) и в 1,75 раза – для гомозигот (TT) [4]. Изучена взаимосвязь между ОНП, имеющими взаимосвязь с ишемической болезнью сердца (ИБС): гена rs1151640OR13G1, гена rs11881940HNRPU1, гена rs3746731 CD93, генов rs10757274CDKN2A и CDKN2B у 2145 лиц с семейной гиперхолестеринемией на модели пропорциональных рисков Кокса. В то же время не найдено ассоциации полиморфизма rs529038 (Asp221Asn) гена ROS1 с ИБС в греческой популяции [5].

Цель исследования: изучение роли полиморфного аллельного варианта rs619203 гена ROS1 в связи с ССЗ у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ).

Материал исследования

Проведено обследование 124 лиц с ИИ. Участники находились на лечении в неврологическом центре ФГБУЗ Сибирский клинический центр ФМБА России (Красноярск). Главным критерием включения в основную группу стал подтвержденный диагноз ИИ.

Критерии отбора в основную группу:

1. Наличие подтвержденного диагноза «острое нарушение мозгового кровообращения».
2. Место основного проживания – Красноярск.
3. Способность больного выполнять необходимые процедуры.
4. Подписание информированного согласия на исследование.

Таблица 3. Половозрастная характеристика пациентов контрольной группы

Группа	Пол	Контроль (n=475)			
		n	M±σ	Минимальный–максимальный возраст больных	Среднее значение; [Q ₂₅ –Q ₇₅]
Контрольная группа (n=475)	Мужчины	320	57,01±7,03	41–69	56,37 [51,51; 63,51]
	Женщины	155	58,24±7,57	38–69	61,07 [50,99; 64,38]
	Суммарно	475	57,41±7,23	38–69	57,46 [51,44; 63,80]

Таблица 4. Распределение частот генотипов и аллелей rs619203 гена ROS1 среди пациентов с инсультом на фоне ГБ и лиц контрольной группы

Генотипы:	Инсульт на фоне ГБ (n=116)		Контроль (n=475)		p*
	n	%±m	n	%±m	
GG	75	64,7±4,4	234	49,3±2,3	0,004
CG	34	29,3±4,2	203	42,7±2,3	0,011
CC	7	6,0±2,2	38	8,0±1,2	0,603
Аллели:					
Аллель G	184	79,3±2,7	671	70,6±1,5	0,010
Аллель C	48	20,7±2,7	279	29,4±1,5	0,010
ОШ; 95% ДИ	1,594; 1,127–2,255				
Генотип GG	75	64,7±4,4	234	49,3±2,3	0,004
Генотипы CG+CC	41	35,3±4,4	241	50,7±2,3	0,004
ОШ; 95% ДИ	1,884; 1,237–2,870				

Здесь и далее в табл. 4–8: p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля.

Таблица 5. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs619203 гена ROS1 среди больных с ИИ на фоне ФП и ее отсутствия

Генотипы:	ИИ без ФП (n=115)		ИИ на ФП (n=9)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	72	62,6±4,5	5	55,6±16,6	0,950
CG	34	29,6±4,3	4	44,4±16,6	0,577
CC	9	7,8±2,5	0	0	0,828*
Аллели:					
Аллель G	178	77,4±2,8	14	77,8±9,8	0,970
Аллель C	52	22,6±2,8	4	22,2±9,8	0,970*
ОШ; 95% ДИ	0,978; 0,309–3,099				
Генотип GG	72	62,6±4,5	5	55,6±16,6	0,950*
Генотипы CG+CC	43	37,4±4,5	4	44,4±16,6	0,950*
ОШ; 95% ДИ	0,747; 0,190–2,932				

Здесь и далее в табл. 5–8: p* – уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

Критерии исключения:

1. Пациенты с неуточненным диагнозом «острое нарушение мозгового кровообращения».
2. Жители, проживающие вне Красноярска.
3. Лица, не способные выполнять необходимые процедуры.
4. Отказ от включения в исследование.

Распределение участников с ИИ по полу и их средний возраст представлены в табл. 1.

В группе лиц с ИИ были 124 человека, средний возраст – 58,41±11,39 года, из которых – 75 мужчины (средний возраст – 57±11,51 года) и 49 женщин, средний возраст – 60,46±11,04 (см. табл. 1).

В табл. 2 представлена половозрастная характеристика пациентов с ИИ в зависимости от имеющих ССЗ.

Группа контроля представлена популяционной выборкой из 475 человек (125 женщин, 320 мужчин), жителей Новосибирска, обследованных в рамках программы Всемирной организации здравоохранения «MONICA». Средний возраст лиц группы контроля составил 57,41±7,23 года. Обследование контроль-

ной группы включало: данные антропометрии (рост, массу тела), социально-демографические характеристики, опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза), уровень физической активности, измерение артериального давления (АД), оценка липидного профиля (общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеидов высокой плотности), опрос на выявление стенокардии напряжения (Rose), электрокардиография покоя в 12 отведениях с оценкой по Миннесотскому коду.

В табл. 3 представлена половозрастная характеристика контрольной группы.

Методы исследования

Клиническое обследование включало оценку неврологических симптомов, исследование соматического статуса, контроль АД, запись электрокардиограммы, рентгенографию органов грудной клетки, общий и биохимический анализы крови, компьютерную и/или магнитно-резонансную томографию головного мозга. Анализировались продолжительность, тяжесть и последовательность развития сопут-

Таблица 6. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs619203 гена ROS1 среди больных с ИИ на фоне ИБС

Генотипы:	ИИ без ИБС (n=104)		ИИ на фоне ИБС (n=20)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	64	61,5±4,8	13	65,0±10,7	0,968
CG	32	30,8±4,5	6	30,0±10,2	0,844
CC	8	7,7±2,6	1	5,0±4,9	0,964*
Аллели:					
Аллель G	160	76,9±2,9	32	80,0±6,3	0,826
Аллель C	48	23,1±2,9	8	20,0±6,3	0,826
ОШ; 95% ДИ	0,833; 0,360–1,929				
Генотип GG	64	61,5±4,8	13	65,0±10,7	0,968
Генотипы CG+CC	40	38,5±4,8	7	35,0±10,7	0,968
ОШ; 95% ДИ	0,862; 0,317–2,342				

ствующих соматических заболеваний и факторов риска. Изучался семейный анамнез, включавший оценку наличия нарушений мозгового кровообращения в анамнезе, состояние АД, наличие артериальной гипертензии, заболеваний сердца (ИМ, нарушения ритма, сердечная недостаточность – СН), наличие факторов риска (курение, повышенный индекс массы тела, отягощенная наследственность, сахарный диабет – СД).

Молекулярно-генетические методы исследования

Данные генотипирования предоставлены ФГБУ НИИ терапии и профилактической медицины (Новосибирск) и получены в рамках договора о сотрудничестве от 01.12.2008 г. В соответствии с Хельсинской декларацией для проведения исследования были получены разрешение Локального этического комитета при ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого, а также информированное согласие на проведение молекулярно-генетического исследования (Протокол № 16 от 16.12.2014 г.). Молекулярно-генетическое исследование проводили в ФГБУ НИИТМ (Новосибирск). Геномную ДНК выделяли из 5–10 мл периферической крови по стандартной методике с применением протеиназы К с последующей экстракцией фенол-хлороформом. К образцу крови (10 мл) добавляли 5–6 объемов буфера А (10 мМтрис-НСl, pH=7,5; 10 мМ NaCl; 3 мМ MgCl₂), растирали сгустки в гомогенизаторе. Осадки, полученные центрифугированием при 2500 g, промывали 2 раза буфером А и ресуспензировали в 0,5 мл буфера В (10 мМ этилендиаминтетраацетата; 100 мМNaCl; 50 мМтрис-НСl, pH=8,5). После добавления SDS (буфера для выделения ДНК) до 0,5% и протеиназы К до 200 мкг/мл смесь инкубировали в течение ночи при 37°. Депротенинизацию проводили последовательно водонасыщенным фенолом, смесью фенол-хлороформа (1:1) и, наконец, хлороформом. Потом добавляли изопропиловый спирт, аккуратно перемешивали до образования клубочка, затем охлаждали в морозильнике (–20°C) в течение 1 ч. Осадок, полученный центрифугированием на микроцентрифуге «Eppendorf», в течение 10 мин промывали 70% этанолом (2 раза), высушивали и растворяли в воде до концентрации ДНК 0,5 мкг/мкл [6, 7].

Методы статистического анализа данных

Статистическую обработку данных проводили с применением пакета программ Statistica 7.0 [8].

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета прикладных программ Excel,

Statistica for Windows 6.0 и SPSS 13. Качественные критерии представлены в виде процентных долей со стандартной ошибкой доли. Для определения статистической значимости различий между качественными признаками применяли критерий χ^2 . Если ожидаемые частоты были менее 5, то применяли точный критерий Фишера. Различия в распределении частот аллелей и генотипов изучаемых генов между группами оценивали посредством критерия χ^2 . Если объем выборки не превышал 5 случаев, применяли критерий Фишера [9, 10].

Относительный риск заболевания по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как отношение шансов (ОШ). Для оценки ассоциации между определенными генотипами и риском развития заболевания оценивали ОШ по стандартной формуле $ОШ=(a \times d)/(b \times c)$, где a – частота аллеля (генотипа) в выборке больных, b – частота аллеля (генотипа) в контрольной группе, c – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в выборке, d – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в контрольной выборке. ОШ указано с 95% доверительным интервалом (ДИ). Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05 [11, 12].

Результаты

С целью изучения роли полиморфного аллельного варианта rs619203 гена *ROS1* в развитии инсультов прогенотипировано 124 пациента с ИИ и 475 человек из контрольной группы.

Нами проведено выделение в отдельную подгруппу лиц с ИИ на фоне гипертонической болезни (ГБ). Так, частота гомозиготного генотипа AA по распространенному аллелю у больных с ИИ на фоне ГБ составила 64,7%±4,4; гетерозиготного генотипа CG – 29,3%±4,2 и гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю – 6,0%±2,2. В контрольной группе 49,3%±2,3 были носителями гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю; 42,7%±2,3 – гетерозиготного генотипа CG и 8,0%±1,2 – гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю.

По результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю среди пациентов с ИИ на фоне ГБ (64,7%±4,4) была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой (49,3%±2,3); $p=0,004$. Также наблюдается статистически значимое преобладание гетерозиготного генотипа CG в группе контроля (42,7%±2,3) в сравнении с лицами с ИИ на фоне ГБ (29,3%±4,2; $p=0,011$); табл. 4.

Таблица 7. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs619203 гена ROS1 среди пациентов с ИИ на фоне СН					
Генотипы:	ИИ без СН (n=106)		ИИ на фоне СН (n=17)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	68	64,2±4,7	8	47,1±12,1	0,281
CG	30	28,3±4,4	8	47,1±12,1	0,204
CC	8	7,5±2,6	1	5,9±5,7	0,797*
Аллели:					
Аллель G	166	87,3±2,7	24	70,6±7,8	0,438
Аллель C	46	21,7±2,7	10	29,4±7,8	0,438
ОШ; 95% ДИ	0,665; 0,297–1,490				
Генотип GG	68	64,2±4,7	8	47,1±12,1	0,281
Генотипы CG+CC	38	35,8±4,7	9	52,9±12,1	0,281
ОШ; 95% ДИ	0,497; 0,177–1,394				

Таблица 8. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs619203 гена ROS1 среди лиц с инсультом на фоне СД					
Генотипы:	ИИ без СД (n=106)		ИИ на фоне СД (n=17)		p
	n	%±m	n	%±m	
GG	67	63,2±4,7	9	52,9±12,1	0,589
CG	33	31,1±4,5	5	29,4±11,1	0,888
CC	6	5,7±2,3	3	17,6±9,2	0,208*
Аллели:					
Аллель G	167	78,8±2,8	23	67,6±8,0	0,224
Аллель C	45	21,2±2,8	11	32,4±8,0	0,244
ОШ; 95% ДИ ОШ	0,563; 0,256–1,242				
Генотип GG	67	63,2±4,7	9	52,9±12,1	0,589
Генотипы CG+CC	39	36,8±4,7	8	47,1±12,1	0,589
ОШ; 95% ДИ	0,655; 0,234–1,836				

Разделение больных, перенесших ИИ, по отсутствию и имеющейся фибрилляции предсердий (ФП) позволило обнаружить следующие отличия. Так, частота гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю у лиц с ИИ без ФП составила 62,6%±4,5; гетерозиготного генотипа CG – 29,6%±4,3 и гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю – 7,8%±2,5. В группе участников с ИИ и ФП 55,6%±16,6 были носителями гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю; 44,4%±16,6 – носителями гетерозиготного генотипа CG и ни одного обследуемого – носителя гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю. По результатам исследования установлено, что статистически значимого преобладания ни одного из генотипов в обследуемых группах нет (см. табл. 5).

При выделении в отдельную группу пациентов с инсультом на фоне ИБС распределение генотипов по сравнению с больными без ИБС было статистически неразличимо. Так, в группе лиц с ИИ без ИБС генотип GG имели 61,5%±4,8; гетерозиготный генотип CG – 30,8%±4,5 и генотип CC – 7,7%±2,6, в группе пациентов с инсультом на фоне ИБС генотип GG имели 65,0%±10,7; гетерозиготный генотип CG – 30,0%±10,2 и генотип CC – 5,0%±4,9 (табл. 6).

Распределение генотипов у пациентов с ИИ на фоне СН по сравнению с больными без СН не обнаружено статистически значимых различий. Так, в группе лиц с ИИ с отсутствием СН генотип GG имели 64,2%±4,7; гетерозиготный генотип CG – 28,3%±4,4 и генотип CC – 7,5%±2,6. В группе больных с инсультом на фоне СН генотип GG имели 47,1%±12,1; гетерозиготный генотип CG – 47,1%±12,1 и генотип CC – ни один обследуемый (табл. 7).

Нами проведено выделение в отдельную подгруппу пациентов с ИИ на фоне СД. Так, частота гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю у лиц с ИИ с отсутствием СД составила 63,2%±4,7; гетерозиготного генотипа CG – 31,1%±4,5 и гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю – 5,7%±2,3. В группе больных с ИИ на фоне СД 52,9%±12,1 были носителями гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю; 29,4%±11,1 – носителями гетерозиготного генотипа CG и 17,6%±9,2 – носителями гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю.

По результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа CC по редкому аллелю среди больных с ИИ на фоне СД (17,6%±9,2) была статистически незначимо выше по сравнению с пациентами с инсультом без СД (5,7%±2,3; $p=0,208$); табл. 8).

Частота носителей аллеля G среди пациентов с ИИ без отягощенной наследственности составила 78,9%±2,6, у лиц с отягощенной наследственностью – 68,8%±11,8. Частоты носителей аллеля C распределились следующим образом: пациенты с ИИ без отягощенной наследственности – 21,1%±2,8 и с отягощенной наследственностью – 31,3%±11,8. Не установлено статистической значимости по аллелям данного гена (см. табл. 8).

Обсуждение

Согласно результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю среди пациентов с ИИ, имеющих ГБ, была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой. Таким образом, генотип GG обладает условно протективным эффек-

том в отношении развития ИИ у лиц с ГБ, ОШ обнаружить носителя генотипа GG в группе с инсультом составляет 1,59 по сравнению с носителями двух других генотипов. Это несколько противоречит данным зарубежными учеными, участвовавшими в исследовании, проведенном японскими учеными, участвовавшими в исследовании с инсультом (822 – с тромбоэмболическим инсультом, 333 – с внутричерепным кровоизлиянием и 207 – с субарахноидальным кровотечением) и 2070 человек группы контроля. Было проанализировано 50 полиморфизмов в 38 кандидатных генах методами полимеразной цепной реакции и секвенирования. Установлено, что полиморфизм rs619203 (G C (Cys2229Ser) гена *ROS1* ассоциирован с тромбоэмболическим инсультом [13]. Полученные нами данные могут быть обусловлены некоторыми генетическими особенностями сибирской популяции, зависящими от климатических условий, географии проживания и подтверждают мультифакторный характер развития ИИ на фоне ГБ. При оценке частот распространенности генотипов гена *ROS1* во взаимосвязи с другой сердечно-сосудистой патологией статистически значимых различий не получено. Однако имеющиеся ССЗ являются отягчающим фактором при развитии ИИ, и ввиду отсутствия данных по ОНП гена *ROS1* в других популяциях этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования показывают, что в группе пациентов с ИИ с ГБ имеются статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа GG по распространенному аллелю гена *ROS1* и тенденция к снижению числа носителей гетерозиготного генотипа CG в группе лиц с ИИ и ГБ. Полученные данные подтверждают мультифакторный характер ИИ, ассоциированного с ГБ, и свидетельствуют о том, что носительство генотипа GG гена *ROS1* обладает условно протективным эффектом в отношении развития ИИ у пациентов с ГБ.

Литература/References

1. Horne BD, Carlquist JF. Associations with myocardial infarction of six polymorphisms selected from a three-stage genome-wide association study. *Am Heart J* 2007; 154 (Issue 5): 969–75.
2. Horne BD, Carlquist JF, Mubalestein JB et al. Association of variation in the chromosome 9p21 locus with myocardial infarction versus chronic coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Genet* 2008; 1: 85–92.
3. Werner K, Serin T, Erl A et al. The chromosome 9p21 region and myocardial infarction in a European population. *Atherosclerosis* 2011; 217 (Issue 1): 220–6.
4. Paynter NP, Chasman DI, Buring JE et al. Cardiovascular disease risk prediction with and without knowledge of genetic variation at chromosome 9p21.3. *Ann Intern Med* 2009; 150: 65–72.
5. Theodoraki EV, Nikopoulou T, Suborutsenko J et al. *ROS1* Asp2213Asn polymorphism is not associated with coronary artery disease in a Greek case-control study. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47 (12): 1471–3.
6. Маниатис Т., Сэмбрук Ф.Дж.Э. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование: пер. с англ. М.: Мир, 1984. / Maniatis T., Sambrook F.Dzh.E. *Metody geneticheskoi inzhenerii. Molekuliarnoe klonirovanie: per. s angl. M.: Mir, 1984. [in Russian]*
7. Маниатис Т., Сэмбрук Ф.Дж.Э. Молекулярное клонирование: пер. с англ. Т.Маниатис. М.: Мир, 1984. / Maniatis T., Sambrook F.Dzh.E. *Molekuliarnoe klonirovanie: per. s angl. T.Maniatis. M.: Mir, 1984. [in Russian]*
8. Боровиков В.П. и др. *Statistica: искусство анализа данных на компьютере. СПб.: Питер, 2001. / Borovikov V.P. i dr. Statistika: iskusstvo analiza dannykh na komp'yutere. SPb.: Piter, 2001. [in Russian]*
9. Зайцев В.М., Лимфлянский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика: учеб. пособие. СПб.: Фолиант, 2003. / Zaitsev V.M., Limflianskii V.G., Marinkin V.I. *Prikladnaia meditsinskaya statistika: ucheb. posobie. SPb.: Foliant, 2003. [in Russian]*
10. Поллард Дж. Справочник по вычислительным методам статистики: пер. с англ. Дж.Поллард. М.: Финансы и статистика, 1982. / Pollard Dzh. *Spravochnik po vychislitel'nykh metodam statistiki: per. s angl. Dzh.Pollard. M.: Finansy i statistika, 1982. [in Russian]*
11. Математические методы в изучении генетики мультифакториальных заболеваний: учебно-методическое пособие для студентов мед. вузов и врачей. Под ред. В.Н.Шабалина. М.: ВУНМИ, 1994. / *Matematicheskie metody v izuchenii genetiki multifaktorial'nykh zabolevanii: uchebno-metodicheskoe posobie dlia studentov med. vuzov i vrachei. Pod red. V.N.Shabalina. M.: VUNMTs, 1994. [in Russian]*
12. Флетис Дж. Статистические методы для изучения таблиц долей и пропорций: пер. с англ. М.: Финансы и статистика, 1989. / Fleis Dzh. *Statisticheskie metody dlia izuchenii tablits dolei i proporsii: per. s angl. M.: Finansy i statistika, 1989. [in Russian]*
13. Yamada Y, Metoki N, Yoshida H et al. Genetic factors for ischemic and hemorrhagic stroke in Japanese individuals. *Stroke* 2008; 39 (8): 2211–8.

Сведения об авторах

Никулин Дмитрий Александрович – ассистент каф. неврологии с курсом реабилитации последипломного образования ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого. E-mail: nikulin86@list.ru

Шульман Владимир Абрамович – д-р. мед. наук, проф. каф. внутренних болезней №1 ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого. E-mail: Shulman36@mail.ru

Прокопенко Семен Владимирович – д-р мед. наук, зав. каф. неврологии с курсом реабилитации последипломного образования ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого. E-mail: Psv@mail.ru

Никулина Светлана Юрьевна – д-р мед. наук, проф., проректор по учебной работе ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого. E-mail: nikulina@mail.ru

Чернова Анна Александровна – д-р мед. наук, доц. каф. внутренних болезней №1 ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого. E-mail: anechkachernova@yandex.ru

Платунова Ирина Михайловна – аспирант каф. внутренних болезней №1 ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого. E-mail: platonova_irina@mail.ru

Чернов Владимир Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. ортопедической стоматологии ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого. E-mail: chernovortstom@mail.ru

Пациент после инфаркта миокарда: как снизить риск повторного ишемического события?

О.Л.Барбараш^{1,2}, В.Н.Каретникова^{1,2}, В.В.Кашталап^{1,2}

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6;

²ГБОУ ВПО Кемеровская медицинская академия Минздрава России. 650036, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22А

В обзорной статье обсуждены проблемы низкой выживаемости пациентов после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), а также факторы, влияющие на этот показатель. Обозначена в качестве приоритетной проблема приверженности пациентов терапии после перенесенного острого коронарного события, определены возможности ее улучшения, а также перспективны оптимизации медикаментозного лечения пациента после ИМ, в частности, необходимость пролонгированной двойной антитромботической терапии (ДАТТ). Обоснованием для изменения текущих рекомендаций по ведению пациентов с острыми коронарными синдромами могут быть результаты недавно закончившегося международного клинического исследования PEGASUS-TIMI 54 с тикагрелором (Брилинта®) в качестве второго компонента ДАТТ, продемонстрировавшие эффективность и безопасность пролонгации ДАТТ после 12 мес постинфарктного периода.

Ключевые слова: Профилактика инфаркта миокарда, двойная антитромбоцитарная терапия, тикагрелор

✉Olb61@mail.ru

Для цитирования: Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кашталап В.В. Пациент после инфаркта миокарда: как снизить риск повторного ишемического события? КардиоСоматика. 2015; 6 (2):

Patient after myocardial infarction: how to reduce the risk of recurrent ischemic events?

O.L.Barbarash^{1,2}, V.N.Karetnikova^{1,2}, V.V.Kashtalap^{1,2}

¹Scientific-Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease. 650002, Russian Federation, Kemerovo, Sosnovyi bul., d. 6;

²Federal State Budget Educational Institution of Higher Professional Education "Kemerovo State Medical Academy" the Ministry of Health of the Russian Federation. 650036, Russian Federation, Kemerovo, ul. Voroshilova, d. 22A

The review article highlights concerns related to a low survival rate in patients after myocardial infarction (MI) and factors affecting it. The pivotal role is given to the issue of patient adherence to therapy after acute coronary events. The options to improve it as well as mechanisms to optimize medical therapy for patients after myocardial infarction, particularly the need for prolonged dual antiplatelet therapy (DAPT), have been identified. The rationale for changing the current guidelines for the management of patients with acute coronary syndromes (ACS) is based on the findings of the recently completed international clinical trial PEGASUS-TIMI 54 with ticagrelor (Brilinta®), utilized as part of a DAPT regimen, that have demonstrated the efficacy and safety of DAPT prolongation after 12-month period in post-MI patients.

Keywords: Prevention of myocardial infarction, dual antiplatelet therapy, ticagrelor

✉Olb61@mail.ru

For citation: Barbarash O.L., Karetnikova V.N., Kashtalap V.V. Patient after myocardial infarction: how to reduce the risk of recurrent ischemic events? CardioSomatics. 2015; 6 (2):

Болезни сердечно-сосудистой системы, в том числе вызванные атеросклерозом и тромбозом, занимают ведущее место в структуре смертности взрослого населения экономически развитых стран [1]. По данным Росстата в 2014 г. показатель смертности от болезней системы кровообращения в России очень высок – на 100 тыс. населения он составил 653,7 [2].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – ведущая причина смерти в мире [3]. В Европе ИБС – причина 20% смертей [4]. Несмотря на то, что в развитых странах имеет место тенденция к снижению смертей, ассоциированных с ИБС, увеличение доли пожилых пациентов с большим спектром коморбидной пато-

логии ограничивает достижения в лечении ИБС и снижении факторов риска неблагоприятного ее исхода [5, 6].

Многочисленные клинические исследования и регистры демонстрируют важность этой глобальной проблемы [5–9]. Анализируя отдаленную выживаемость после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) по результатам регистрового исследования, включившего более 380 тыс. пациентов Великобритании, выживших в течение первых 30 дней заболевания, авторы пришли к выводу о том, что у пациентов, перенесших первый и повторный ИМ, риск семилетней смерти был, соответственно, выше в 2 и 3 раза по сравнению с общей популяцией лиц того же



ПАЦИЕНТЫ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА ИМЕЮТ СТОЙКИЙ ВЫСОКИЙ РИСК СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ¹⁻⁴

*APOLLO HELICON — ретроспективное когортное исследование, включавшее данные о 108315 пациентах с диагнозом инфаркт миокарда из национального шведского регистра за период с июля 2006 по июнь 2011 года. Первичная конечная точка — риск нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или сердечно-сосудистой смерти. Кумулятивная частота событий для первичной конечной точки в течение 1 года составила 18,3%. У пациентов, у которых не было повторных сердечно-сосудистых событий в первый год, в течение последующих 3 лет риск составил 20%.

1. Jernberg T *et al.* Eur Heart J 2015; doi:10.1093/eurheartj/ehu505. 2. Mozaffarian D *et al.* Circulation 2015;131(4):434–441. 3. Nakatani D *et al.* Circ J 2013;77:439–446. 4. Kikkert WJ *et al.* Am J Cardiol 2014;113:229–235.

AstraZeneca

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»: 125284, Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1
Тел. +7 (495) 799 56 99; факс: +7 (495) 799 56 98 www.astrazeneca.ru
BRI 735819.011 13.04.2015. На правах рекламы.

до **20%** РИСК повторных
сердечно-сосудистых
событий в первый год^{*1,2}

~ **20%** РИСК повторных
сердечно-сосудистых
событий в последующие
3 года^{*1}

Что можно сделать еще,
чтобы защитить пациентов?

ВИДЕТЬ ТО, ЧТО ДРУГИЕ НЕ ВИДЯТ



возраста [10]. Кроме того, было доказано, что 1 из 7 мужчин и 1 из 6 женщин, переживших свой первый ИМ, в течение 7 лет переносят второй.

Выявлению группы пациентов с проявлениями атеросклероза и максимальным риском развития сердечно-сосудистых событий посвящен регистр REACH, включивший более 45 тыс. пациентов из 29 стран мира, в том числе 999 российских пациентов [11]. В ходе исследования была продемонстрирована возможность использования простых, но весьма эффективных клинических предикторов развития будущих ишемических событий на разных стадиях атеросклеротического континуума. Четыре года наблюдения позволили прийти к выводу о том, что риск таких событий может быть минимальным у лиц с отсутствием клинических проявлений атеросклероза и наличием только факторов сердечно-сосудистого риска, и максимальным – у пациентов с перенесенным в течение последнего года ишемическим событием. Важно отметить, что факт перенесенного в анамнезе ишемического события (ИМ или инсульта) даже в период более чем 1 год до включения в регистр ассоциировался с большим риском будущих сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами, имеющими клинические проявления атеросклероза, но без ишемических событий в анамнезе. При этом выявление у пациента с перенесенным ранее ишемическим событием мультифокального атеросклероза (МФА) и диабета явилось самым неблагоприятным фактором прогноза. Так, выявление у пациента с анамнезом ишемического события проявлений МФА определяет вероятность развития суммарной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта или госпитализации, связанной с сердечно-сосудистой причиной) 47,14% (95% доверительный интервал – ДИ 45,35–48,88), в то время как у пациентов с наличием только факторов риска – лишь 16,64% (15,64–17,62). Необходимо отметить и то, что высокий риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов этого регистра имел место на фоне приема большинством из них антитромботических препаратов (от 67,5% в группе с факторами риска до 93,2% у пациентов с наличием в анамнезе ишемических событий). Представленные данные свидетельствуют о важности использования такого подхода в определении группы максимально высокого сердечно-сосудистого риска и проведении у этих пациентов мер агрессивной вторичной профилактики.

В недавно опубликованном анализе большого шведского регистра, представившего результаты наблюдения 108 315 пациентов с ИМ, госпитализированных в период с 2006 по 2011 г., также показано, что пациенты через 1 год после перенесенного ИМ сохраняют высокий риск развития сердечно-сосудистых событий, особенно при наличии у них факторов риска [12]. Так, если в первый год после ИМ суммарный риск развития первичной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, несмертельного ИМ и инсульта) составил 18%, то в течение последующих 36 мес вероятность ее развития у пациентов с благоприятным течением первых 12 мес постинфарктного периода составляет 20%. В качестве факторов риска долгосрочного неблагоприятного исхода определены такие, как возраст (начиная с 60 лет и выше), перенесение ранее индексного события ИМ (относительный риск – ОР=1,31) или инсульта (ОР=1,51), сахарный диабет (ОР=1,47), сердечная недостаточность (ОР=1,68) и непроведение реваскуляризации

при индексном событии (ОР=1,92). По мнению ряда исследователей, сохранение через год после перенесенного ИМ высокой частоты сердечно-сосудистых событий, возможно, связано и со снижением приверженности пациентов терапии [13, 14]. Часть пациентов возможность прекращения приема двойной антитромботической терапии (ДАТТ) через год после ИМ «переносят» и на другие препараты, прием которых должен быть пожизненным [15]. Одной из причин может выступать и прекращение наблюдения пациентов кардиологами.

Высокий риск повторного ИМ сохраняется в течение длительного времени и у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ). В исследовании K.Fox и соавт. показано, что максимальный риск развития повторного ИМ у таких пациентов приходится на первые 6 мес после индексного события, однако и последующие 5 лет характеризуются стабильно высокими показателями развития ИМ [16].

Наиболее демонстративно эту проблему освещает регистр APOLLO, объединивший популяцию более 150 тыс. пациентов, выписанных из стационаров 4 стран – США, Великобритании, Швеции и Франции после перенесенного ИМ. Основная цель регистра – оценка сердечно-сосудистого риска пациентов в течение длительного (36 мес) наблюдения после ИМ. Доказано, что в течение 1-го года после перенесенного ИМ кумулятивная частота развития сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта составляет 18,3%. Однако у выживших в течение 1 года пациентов риск развития сердечно-сосудистых событий в течение 2 и 3-го годов оставался также крайне высоким: для пациентов Швеции – 26,9% (95% ДИ 26,5–27,2), Великобритании – 24,1% (22,7–25,5), Франции – 17,9% (16,0–19,8), США – 36,2% (35,7–36,6). Данные этого регистра акцентировали внимание на возрастном аспекте оценки сердечно-сосудистого риска. Так, наивысшие показатели развития сердечно-сосудистых событий в течение 3 лет после перенесенного ИМ были у пациентов пожилого возраста. Именно этим обстоятельством, по-видимому, можно объяснить и более высокую частоту развития ишемических событий и сердечно-сосудистой смерти у пациентов США (средний возраст 79 лет, во Франции – 66 лет). Значимость для развития неблагоприятных исходов постинфарктного периода таких факторов риска, как возраст, перенесенные ИМ, инсульты, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, мужской пол, заболевания периферических артерий, предшествующие госпитализации по поводу кровотечений, наличие коморбидной патологии (сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких), одинаково важна для пациентов всех стран, и влияние этих факторов не ослабевает с течением времени.

Представленные выше факты находят подтверждения и в российских исследованиях. Так, в проводимое нами регистровое исследование острого коронарного синдрома (ОКС) с подъемом сегмента ST [17] были включены 954 пациента, госпитализированных в сроки до 24 ч от момента развития клинических симптомов заболевания. Проведен анализ влияния сахарного диабета, почечной дисфункции (скорость клубочковой фильтрации – СКФ по формуле MDRD < 60 мл/мин на 1,73 м²), МФА (наличие стеноза 30% и более в брахиоцефальных артериях и/или артериях нижних конечностей, наряду с поражением коронарного русла), а также ряда клинико-

демографических факторов (возраста, пола) на течение отдаленного (трехлетнего) постинфарктного периода. Установлено значимое неблагоприятное влияние дисфункции почек, выявленной в остром периоде ИМ, не только на течение госпитального периода [18], но и число летальных исходов в течение 3 лет наблюдения: время дожития при СКФ ≥ 60 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ – 33,55 (32,92–34,18) мес vs СКФ < 60 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ – 30,48 (29,17–31,79) мес, $p=0,0001$ [17]. Наличие сахарного диабета ассоциировано с тенденцией к увеличению числа летальных исходов в течение 3 лет после перенесенного ИМ, однако различия в группах больных с наличием и отсутствием нарушений углеводного обмена не достигали уровня статистической значимости: время дожития при отсутствии сахарного диабета 32,73 (32,07–33,39) мес, среди пациентов с наличием сахарного диабета – 31,58 (29,98–33,18) мес, $p=0,051$. Негативное влияние МФА максимально реализуется в течение отдаленного постинфарктного периода. Так, время дожития среди пациентов после ИМ с проявлениями МФА составило 32,42 (31,72–33,12) мес, у больных с изолированным поражением коронарного русла – 35,31 (34,33–36,3, $p=0,006$). Возраст пациента также значительно влияет на выживаемость больного в течение года после перенесенного ИМ. Время дожития у больных моложе 65 лет составило 34,35 (33,74–34,97), а у больных старше 65 лет – 30,8 мес (29,78–31,82, $p=0,0001$).

По-видимому, пациенты с максимально высоким сердечно-сосудистым риском должны и максимально выигрывать от агрессивного подхода ко вторичной профилактике, польза которого доказана многочисленными рандомизированными исследованиями [19, 20]

Ключевой механизм развития сердечно-сосудистых событий – активация тромбоцитов. Известно, что сердечно-сосудистые и цереброваскулярные события обычно связаны с разрывом атеросклеротической бляшки, что активирует тромбоциты, провоцирует тромбоз. В последние годы появились данные о том, что в развитии тромботических процессов значительную роль играет сосудистое воспаление. Активно участвующие в этом процессе тромбоциты способны реагировать как на провоспалительные, так и на протромботические стимулы, благодаря этому играя ключевую роль в прогрессировании атеросклероза и в развитии атеротромбоза [21]. На тромбогенной поверхности атеросклеротической бляшки происходят активация, адгезия, агрегация и дегрануляция тромбоцитов, что приводит к образованию тромба. Выброс содержащихся в α -гранулах тромбоцитов провоспалительных цитокинов и хемокинов ведет к росту активации Т-клеток, миграции моноцитов. Эти молекулы взаимодействуют со специфичными для них рецепторами, присутствующими на тромбоцитах, вызывают дальнейшую активацию тромбоцитов, экспрессию на них Р-селектина и CD40L. В результате происходит взаимодействие тромбоцитов с лейкоцитами и образование лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов с последующим прогрессированием как воспалительного процесса, так и атеротромбоза [22].

В ряде экспериментальных и клинических работ описано значимое снижение активности факторов субклинического сосудистого воспаления на фоне приема антиагрегантной терапии (ацетилсалициловой кислотой – АСК, клопидогрелом), помимо основного дезагрегантного действия этих препаратов [23,

24]. АСК – основа первичной и вторичной профилактики ишемических событий, в том числе коронарных. В крупнейшем метаанализе Antiplatelet Trialists' Collaboration было доказано, что риск кардиоваскулярной смерти, инсульта на фоне лечения АСК уменьшается на 25% по сравнению с плацебо. Вместе с тем добавление второго антитромботического препарата усиливает эффекты вторичной профилактики. Благодаря разным точкам приложения и механизмам действия антиагрегантов комбинация этих препаратов способствует достижению более быстрого и выраженного эффекта подавления агрегации тромбоцитов, при этом дозы действующих веществ могут быть уменьшены, что улучшает профиль безопасности используемой комбинации. Многочисленные исследования, продемонстрировавшие эффекты использования ДАТТ у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, явились основанием к использованию такого подхода у пациентов с перенесенным острым коронарным событием, с установкой стента при ЧКВ. Однако сроки применения ДАТТ ограничены не более чем 1 годом [25, 26], эффекты же длительной терапии более 1 года неясны. Во многом решение этого вопроса связано с балансом между пользой длительной ДАТТ в отношении профилактики будущих ишемических событий и риском развития кровотечения, закономерно повышающимся при усилении антитромботической терапии. Между тем, несмотря на то, что современные рекомендации все более часто указывают на продолжительность проведения ДАТТ у больных, перенесших ОКС, равную 12 мес, продолжают попытки увеличения ее длительности.

Попыток изменения сроков ДАТТ после перенесенного ОКС, а также у пациентов с имплантированными коронарными стентами предпринималось немало [27–30]. Ряд исследований ставил цель доказать, что сокращение сроков применения ДАТТ позволит сократить риск кровотечений и при этом сохранить профилактический эффект такой терапии в отношении ишемических событий. Другие исследования, наоборот, были направлены на демонстрацию выгоды пролонгированной ДАТТ в предотвращении развития ишемических событий. В таких исследованиях в качестве второго препарата, дополняющего АСК, выступали клопидогрел и прасутгрел. Вместе с тем не было выявлено существенных преимуществ длительной профилактики АСК + клопидогрел у пациентов с атеросклеротической болезнью и факторами риска. Так, в исследовании S.Park [31] наблюдение в течение 19,2 мес после проведения ЧКВ и имплантации стентов с лекарственным покрытием показало отсутствие преимуществ ДАТТ (АСК + клопидогрел). Не было выявлено различий в частоте развития комбинированной конечной точки (смерти, ИМ или инсульта) и крупных кровотечений через 2 года наблюдения и в другом исследовании, объединившем более 5 тыс. пациентов после установки коронарных стентов, принимавших ДАТТ (АСК + клопидогрел) или АСК [32]. В исследовании PRODIGY пациенты с ОКС и инвазивной стратегией реваскуляризации были рандомизированы в группу кратковременного (6 мес) и длительного (24 мес) приема ДАТТ (АСК + клопидогрел). За 2 года наблюдения риск развития комбинированной конечной точки (смерти, ИМ или цереброваскулярных событий) среди пациентов с разной схемой ДАТТ не различался – 10,0 и 10,1% соответственно. При этом частота крупных кровотечений (критерий TIMI – Thrombolysis In Myocardial In-

farction) оказалась достоверно меньше среди пациентов с ДАТТ в течение 6 мес (ОР – 0,38; 95% ДИ 0,15–0,97; $p=0,041$) [33].

Выгода длительной ДАТТ у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска была продемонстрирована при проведении Post-hoc анализа исследования CHARISMA. Было показано, что у пациентов с перенесенными ранее сердечно-сосудистыми событиями, особенно ИМ, длительная ДАТТ (АСК + клопидогрел) продемонстрировала значительное – на 23% – снижение ишемических осложнений [34]. В рамках исследования TRA2P-TIMI 50 на 17 тыс. пациентах с перенесенным ранее ИМ показано, что более интенсивная терапия антитромбоцитарными препаратами (АСК + варапексар – новый антитромбоцитарный препарат, блокирующий эффекты тромбина) на 20% снижает риски сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта [35]. Недавно завершившееся исследование TRILOGY сравнивало эффекты празугрела и клопидогрела в сочетании с АСК в течение 17 мес после перенесенного ОКС. Показано, что более агрессивная терапия (АСК + празугрел) имеет некоторые преимущества при длительном лечении у пациентов с ангиографически подтвержденной ИБС, однако статистически не значимые. Так, частота ИМ, инсультов и сердечно-сосудистой смерти в группе с приемом празугрела составляла 13,9%, а клопидогрела – 16% ($p=0,21$) [36].

В рандомизированных исследованиях показано преимущество продленной ДАТТ после ЧКВ (в том числе при ОКС), но число включенных пациентов было мало [33, 38]. В исследовании DAPT [38] показано снижение несмертельных ишемических событий при длительной – более 12 мес – терапии АСК + блокатор P2Y₁₂-рецепторов (клопидогрел или празугрел) после коронарного стентирования. В исследование вошли только те пациенты, у которых не было значительных кровотечений. В группе двойной терапии отмечено достоверное снижение риска развития ИМ, причем 55% данного снижения было достигнуто за счет ИМ, не связанного с тромбозом стента. С другой стороны, в отношении первичной конечной точки безопасности – умеренных и массивных кровотечений – в группе тиаенопиридина частота достижения их была закономерно выше. Также было отмечено повышение общей смертности при продолжении ДАТТ.

В метаанализе G.Giustino и соавт. [39], включившем 10 рандомизированных исследований ($n=32\,135$ пациентов), сравнивали эффективность и безопасность кратковременной (3–6 мес) и продолжительной ДАТТ (12 мес и более) у пациентов с ИБС после имплантации стентов с лекарственным покрытием. Доля пациентов с ОКС, включенных в эти исследования, составила от 24 [40] до 75% [33]. Авторы пришли к выводу о том, что кратковременная ДАТТ ассоциируется со значительно большей частотой развития тромбоза стента по сравнению с длительной (ОР=1,71; 95% ДИ 1,26–2,32; $p=0,001$). Этот факт особенно очевиден при применении стентов I поколения (ОР=3,94; 94% ДИ 2,20–7,05; $p=0,008$). Однако эффекты короткого курса ДАТТ значительно уменьшаются при использовании стентов с лекарственным покрытием II поколения. Антитромботические эффекты длительной ДАТТ сочетаются с большим риском развития клинически значимых кровотечений (2,1 кровотечения на 1 эпизод тромбоза стента) и тенденцией к увеличению общей смертности. Повышение не сердечно-сосудистой смертности на фо-

не длительной ДАТТ показано и в других исследованиях [41].

Целесообразность использования длительной ДАТТ показана и с использованием другого нового антиагреганта – тикагрелора. PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54) – первое проспективное рандомизированное контролируемое исследование, демонстрирующее эффекты долгосрочной ДАТТ в популяции пациентов после перенесенного ранее ИМ, основанной на использовании низких доз АСК (до 100 мг/сут) и тикагрелора в разных дозировках [42, 43].

Тикагрелор (Брилинта®) – новый мощный, обратимо связывающийся пероральный антагонист рецепторов P2Y₁₂. Ранее в исследовании PLATO было показано, что использование тикагрелора в сочетании с АСК у пациентов после перенесенного ОКС в дозе 90 мг 2 раза в сутки более эффективно, чем сочетание АСК с клопидогрелом, снижает сердечно-сосудистые события, в том числе сердечно-сосудистую смерть.

В исследовании PEGASUS были включены 21 162 пациента с перенесенным ранее (от 1 до 3 лет) ИМ. Медиана времени от перенесенного ИМ до включения в исследование составила 1,7 года, у 1/2 (56,3%) пациентов ранее был диагностирован ИМ с подъемом сегмента ST. У 83% пациентов в анамнезе были ЧКВ, и 59,4% имели многососудистое поражение коронарного русла. У 1/3 (28%) пациентов был диагностирован сахарный диабет. Большинство пациентов (99,9%) до включения в исследование принимали АСК, 97,3% – в дозе от 75 до 100 мг/сут, статины (92,2–93,2%), β -адреноблокаторы (82,2–82,4%) и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина (79,9–80,9%). Таким образом, категория пациентов, включенных в исследование, характеризовалась максимально высоким риском ишемических событий и высокой комплаентностью в отношении приема терапии в постинфарктном периоде. Наблюдение за пациентами составило в среднем 33 мес.

В исследовании PEGASUS показано, что по сравнению с плацебо (группой, использующей только АСК), применение тикагрелора в дозе 60 или 90 мг 2 раза в сутки ассоциируется с абсолютным преимуществом в отношении профилактики сердечно-сосудистых событий: приводит к статистически значимому снижению частоты событий первичной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть, ИМ или инсульт. Так, в течение 3 лет первичная конечная точка, оценивающая эффективность ДАТТ, развилась только у 7,85% в группе пациентов, принимавших тикагрелор в дозе 90 мг 2 раза в сутки, у 7,77% – в группе принимавших тикагрелор в дозе 60 мг/сут и 9,04% – в группе плацебо (ОР тикагрелор 90 мг vs плацебо 0,85; 95% ДИ 0,75–0,96; $p=0,008$; ОР тикагрелор 60 мг vs плацебо 0,84; 95% ДИ 0,77–0,96; $p=0,004$). Кроме того, применение тикагрелора в дозе как 90, так и 60 мг/сут было более эффективно в снижении смерти от ИБС, ИМ или инсульта. Применение дозы тикагрелора 60 мг/сут на 25% снижало по сравнению с плацебо риск развития любого инсульта (ОР=0,75; 95% ДИ 0,57–0,98; $p=0,03$).

Частота развития первичной конечной точки безопасности, включающей большие кровотечения по классификации TIMI, оказалась выше у пациентов, принимавших тикагрелор, по сравнению с плацебо. Так, в течение 3-летнего периода она была зарегистри-

стрирована у 2,6% пациентов, принимавших тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки, у 2,3% – 60 мг/сут и только у 1,06% – в группе плацебо. Закономерно на фоне комбинированной терапии отмечено увеличение частоты больших кровотечений согласно определению TIMI по сравнению с плацебо, однако частота внутричерепных кровоизлияний или летальных кровотечений была небольшая (менее 1% за 3 года) и не различалась во всех терапевтических группах. Тикагрелор значительно учащал кровотечения, в том числе крупные по классификации TIMI, требующие гемотрансфузий и прекращения лечения.

С позиции соотношения эффективности и безопасности доза тикагрелора 60 мг 2 раза в сутки оказалась оптимальной. При такой схеме лечения 10 тыс. пациентам в год тикагрелор предотвращает 42 ишемических события (входящих в конечную точку) и способствует развитию 31 крупного кровотечения (TIMI). Однако следует помнить, что несмотря на высокий вред кровотечений, в том числе на фоне агрессивной антитромботической терапии, их развитие не сопоставимо с вредом для здоровья, ассоциированным с ишемическими событиями. Последствия кровотечения обычно являются потенциально обратимыми (если только в него не вовлечен жизненно важный орган). Существуют возможности и снижения риска развития кровотечений на фоне ДАТТ. Учитывая, что большинство из них являются желудочно-кишечными, следует отдать предпочтение использованию минимально эффективных низких доз АСК. В исследовании PEGASUS большинство пациентов принимали именно малые дозы АСК – 75–100 мг/сут. Другим способом является добавление к лечению ингибиторов протонной помпы. Для снижения риска развития геморрагического инсульта на фоне ДАТТ необходимо тщательно контролировать артериальное давление у пациентов с гипертензией.

Результаты исследования PEGASUS актуализируют проблему оценки соотношения рисков ишемических и геморрагических событий при выборе схем агрессивной антитромботической профилактики. Необходимо выделять категорию пациентов, с одной стороны, имеющих высокий риск последующих сердечно-сосудистых событий. К таким пациентам, безусловно, должны быть отнесены пациенты с перенесенным ранее ишемическим событием, имеющие проявления МФА и многососудистого поражения коронарного русла, а также сахарный диабет и почечную дисфункцию. С другой стороны, у таких пациентов не должен быть высоким риск развития кровотечений, в том числе наличие в анамнезе перенесенных кровотечений и потребность в длительном приеме антикоагулянтов. Возможно, более жесткий отбор пациентов с риском геморрагических событий позволит максимально их минимизировать при проведении ДАТТ. В исследовании PEGASUS в качестве критерия исключения для ограничения развития кровотечений были указаны только наличие геморрагического диатеза, любого по времени эпизода интракраниального кровотечения, наличие опухоли центральной нервной системы, аневризм и мальформаций сосудов головного мозга, интракраниальных или спинальных операций в течение последних 5 лет. Приведенные критерии исключения свели до минимума развитие таких фатальных осложнений ДАТТ, как интракраниальные кровоизлияния. В то же время в качестве критерия исключения с позиции профилактики гастроинтестинальных кровотечений было указано только на наличие в течение по-

следних 6 мес кровотечения из желудочно-кишечного тракта или проведение больших хирургических вмешательств в течение последних 30 дней.

Таким образом, любая стратегия, направленная на усиление или продление антиагрегантных эффектов лекарственных препаратов, закономерно будет сопровождаться повышением риска развития кровотечений. Искусство врача заключается в том, чтобы, сохранив профилактические эффекты, не повысить вероятность кровотечений. Основной подход, обеспечивающий это равновесие, – тщательная оценка пациента как на этапе принятия решения о необходимости такой терапии, так и в процессе его лечения, мониторируя показатели, характеризующие вероятность развития кровотечения.

Важность результатов исследования для России велика. С одной стороны, в России наиболее высок риск развития неблагоприятных сосудистых событий [11], с другой – низкая приверженность терапии на протяжении даже одного года. По данным регистра РЕКОРД уже через 6 мес после перенесенного ОКС только 82% пациентов сохраняют прием ДАТТ [41]. Результаты исследования С.Н.Толпыгиной и соавт. (2013 г.) свидетельствуют о том, что в течение 12 мес принимали ДАТТ только 38% пациентов, нуждающихся в ней [44]. В связи с этим появление исследований, демонстрирующих важность длительной агрессивной вторичной профилактики ишемических событий и смерти ставит как перед врачами, так и перед пациентами проблему повышения приверженности выполнению рекомендаций как инструмента снижения высоких показателей смертности жителей России.

Исследование PEGASUS оставило для обсуждения много вопросов, в том числе таких как возможность минимизации риска развития кровотечений на фоне длительной ДАТТ, кроме тщательного отбора пациентов перед принятием решения о ее необходимости; вопрос о долгосрочности лечения ДАТТ после ИМ и многих других. Учитывая приведенный выше факт о том, что риск развития последующих ишемических событий у пациентов, ранее перенесших ИМ, в течение 3 лет продолжает расти, по-видимому, наиболее разумным ответом на вопрос об оптимальных сроках применения ДАТТ у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска является – пожизненно, используя малые дозы АСК и другого антитромботического препарата (в том числе тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в сутки), на фоне постоянного мониторинга показателей, обеспечивающих безопасность лечения. Безусловно, вопрос о необходимости длительной ДАТТ и сроках ее проведения должен решаться индивидуально. У каждого конкретного пациента следует оценивать необходимость и подбирать длительность приема ДАТТ, исходя из наличия факторов, способствующих развитию ишемических событий и риска кровотечений.

Литература/References

1. *Бойцов С.А. Профилактика неинфекционных заболеваний в стране: от «что делать» к «как делать». Профилактическая медицина. 2012; 2: 3–10. / Boitsov SA. Profilaktika neinfektsionnykh zabolevanii v strane: ot «chto delat'» k «kak delat'». Profilakticheskaia meditsina. 2012; 2: 3–10. [in Russian]*
2. *Россия 2014: Стат. справочник. Р76 Росстат. М., 2014. / Rossiia 2014: Stat. spravochnik. R76 Rosstat. M., 2014. [in Russian]*
3. *Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PloS Med 2011; 3: e442.*

4. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur Heart J* 2013; 34: 3028–34.
5. Sanfeliu-Gimeno G, Peiro S, Ferreros I et al. Adherence to evidence-based therapies after acute coronary syndrome: a retrospective population-based cohort study linking hospital, outpatient, and pharmacy health information system in Valencia, Spain. *JMCP* 2013; 3 (19): 247–57.
6. Kostis WJ, Deng Y, Pantazopoulos JS et al. For the MIDAS14 Study group. *Circ Cardiovascular Qual Outcomes* 2010; 3: 581–9.
7. Chung SC, Gedeberg R, Nicholas O et al. Acute myocardial infarction: a comparison of short-term survival in national outcome registries in Sweden and in the UK. *Lancet* 2014; 383: 1305–12.
8. Shab NS, Huffman MD, Ning H, Lloyd-Jones DM. Trends in myocardial infarction secondary prevention: The National Health and Nutritional Examination Survey (NHANES), 1999–2012. *Journal of American Heart Association*. 2015; 4: 1–12;
9. Peeters A, Mamun AA, Willekens F, Bonneux L for NEDCOM. A cardiovascular life history. A life course analysis of the original Framingham Heart Study cohort. *Eur Heart J* 2002; 23: 458–66.
10. Smolina K, Wright FL, Rayner M, Goldacre MG. Long-term survival and recurrence after acute myocardial infarction in England, 2004 to 2010. *Circ Cardiovascular Qual Outcomes* 2012; 5: 532–40.
11. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM et al for the REACH Registry Investigators. *JAMA*. 2010; 304 (12): 1350–7.
12. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M et al. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of long-term perspective. *Eur Heart J* doi: 10.1093/eurheartj/ebu505.
13. Sorenzen R, Gislason GH, Fosbol EL et al. Initiation and persistence with clopidogrel treatment after acute myocardial infarction: a nationwide study. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66: 875–84.
14. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ et al. Long-term compliance with beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and statins after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006; 27: 1153–8.
15. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376162 patients. *The American Journal of Medicine* 2012; 9 (125): 882–7.
16. Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J* 2010; 31: 2755–64.
17. Каретникова В.Н., Евсеева М.В., Калаева В.В. и др. Почечная дисфункция при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: факторы риска, влияние на прогноз. *Сердце*. 2014 (80); 6: 339–46. / Karetnikova V.N., Evseeva M.V., Kalaeva V.V. i dr. Pochebnaia disfunktsiia pri infarkte miokarda s pod'emom segmenta ST: faktory riska, vlianiie na prognoz. *Serdtshe*. 2014 (80); 6: 339–46. [in Russian]
18. Каретникова В.Н., Зыков М.В., Кашиталап В.В. и др. Значение почечной дисфункции для госпитального прогноза больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Сердце*. 2013 (73); 5: 50–6. / Karetnikova V.N., Zykov M.V., Kashtalap V.V. i dr. Znachenie pochebnoi disfunktsii dlia gospi tal'nogo prognoza bol'nykh infarktom miokarda s pod'emom segmenta ST. *Serdtshe*. 2013 (73); 5: 50–6. [in Russian]
19. Waters DD, Schwartz GG, Olsson AG et al. Effects of atorvastatin on stroke in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: a myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (MIRACL) substudy. *Circulation* 2002; 106: 1690–5.
20. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. or the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350 (15): 1495–1504.
21. Rex S et al. Immune versus thrombotic stimulation of platelets differentially regulates signalling pathways, intracellular protein-protein interactions, and alpha-granule release. *Thromb Haemost* 2009; 102: 97–110.
22. Бурячковская Л.И., Сумароков А.Б., Учитель И.А., Гупало Е.М. Противовоспалительное действие клопидогрела при атеросклерозе. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011. 7 (6): 677–84. / Buriachkovskaya L.I., Sumarokov A.B., Uchitel' I.A., Gupalo E.M. Protivovospalitel'noe deistvie klopidogrela pri ateroskleroze. *Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii*. 2011. 7 (6): 677–84. [in Russian]
23. Solheim S et al. No difference in the effects of clopidogrel and aspirin on inflammatory markers in patients with coronary heart disease. *Thromb Haemost* 2006; 96: 660–4.
24. Chen YG et al. Effect of aspirin plus clopidogrel on inflammatory markers in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Chin Med J* 2006; 119: 32–6.
25. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 127 (4): e362–e425.
26. Steg PG, James SK, Atar D et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2012; 33: 2569–619.
27. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–57.
28. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* 2006; 27: 1038–47.
29. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F et al. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 107: 966–72.
30. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2028–33.
31. Park SJ, Park DW, Kim YH et al. Duration of antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2010; 362 (15): 1374–82.
32. Lee CW, Abn JM, Park DW et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug eluting stent implantation: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2014; 129 (3): 304–12.
33. Valgimigli M, Campo G, Monti M et al. Short- versus long-term duration of dual antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation* 2012; 125 (16): 015–26.
34. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 47: 1982–8.
35. Cavender MA, Scirica BM, Bonaca MP et al. Vorapaxar in Patients With Diabetes and Prior MI: Findings from the TRA 2 P-TIMI 50 Trial. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013774.
36. Chin CT, Roe MT, Fox KA et al. Study design and rationale of a comparison of prasugrel and clopidogrel in medically managed patients with unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction: the Targeted platelet Inhibition to Clarify the Optimal strategy to medically manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) trial. *Am Heart J* 2010; 160: 16–22.
37. Ong AT, McFadden EP, Regar E et al. Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 2088–92.
38. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014; 371: 2155–66.

39. Giustino G, Baber U, Sartori S et al. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65 (13): 1298–10.
40. Gilard M, Barragan P, Noryani AA et al. Six-month versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug eluting stents in patients non-resistant to aspirin: ITALIC, a randomized multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 777–86.
41. Эрлих АД. Двойная антитромбоцитарная терапия: необходимость приверженности к лечению и возможности ее повышения. *Атеротромбоз*. 2014; 2: 25–33. / Erlikh AD. *Dvoinaia antitrombotsitarnaia terapiia: neobkhodimost' priverzhennosti k lecheniiu i vozmozhnosti ee povysbeniia. Aterotromboz*. 2014; 2: 25–33. [in Russian]
42. Bonaca MP, Bhatt D., Cohen M et al for the PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. Doi: 10.1056/NEJMoa1500857.
43. Bonaca MP, Bhatt D, Braunwald E et al. Design and rationale for the prevention of cardiovascular events in patients with prior heart attack using ticagrelor compared to placebo on a background of aspirin-thrombolysis in myocardial infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) trial. *Am Heart J* 2014; 167: 437–444.e5.
44. Толпыгина С.Н., Полянская Ю.Н., Марцевич С.Ю. Лечение пациентов с хронической ИБС в реальной клинической практике по данным регистра ПРОГНОЗ ИБС (часть 2). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013; 9 (5): 49–9. / Tolpygina S.N., Polianskaia Ju.N., Martsevich S.Iu. *Lechenie patsientov s khronicheskoi IBS v real'noi klinicheskoi praktike po dannym registra PROGNOZ IBS (chast' 2). Ratsional'naiia farmakoterapiia v kardiologii*. 2013; 9 (5): 49–9. [in Russian]

Сведения об авторах

Барбараш Ольга Леонидовна – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО КемГМА. E-mail: Olb61@mail.ru

Каретникова Виктория Николаевна – д-р мед. наук, проф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО КемГМА, зав. лаб. патологии кровообращения ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний

Кашталап Василий Васильевич – канд. мед. наук, зав. лаб. патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, доц. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО КемГМА

— * —

Вопросы вторичной профилактики и реабилитации пациентов с инфарктом миокарда на разных этапах

А.Д.Куимов¹, А.А.Шуркевич², И.В.Москаленко³

¹ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России. 630091, Россия, Новосибирск, ул. Красный проспект, д. 52;

²ГБУЗ НСО Городская клиническая больница №2. 630051, Россия, Новосибирск, ул. Ползунова, д. 21;

³ГБУЗ НСО Городская клиническая больница №19. 630038, Россия, Новосибирск, ул. Шукшина, д. 3

Цель исследования: повышение эффективности вторичной профилактики инфаркта миокарда (ИМ) и реабилитации больных на амбулаторном и стационарном этапах.

Материалы и методы: обследованы 164 пациента обоих полов с перенесенным ИМ с тромбозисным и эндоваскулярным восстановлением кровотока ишемизированного миокарда. Диагноз ИМ установлен в соответствии со стандартами диагностики ESC/ACCF/AHA (European Society of Cardiology/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association, 2007) и документально подтвержден выписным эпикризом из истории болезни медицинского учреждения, где проводилось стационарное лечение больных по экстренным показаниям. Пациенты были разделены на 3 группы: 1-я (наблюдения с реабилитацией в амбулаторных условиях), 2-я (реабилитации в круглосуточном специализированном отделении), 3-я (сравнения). Всем больным был назначен постоянный прием медикаментозной терапии в соответствии со стандартами лечения лиц, перенесших острый коронарный синдром (ОКС); даны рекомендации по модификации факторов риска и соблюдению здорового образа жизни; проведены лабораторные исследования крови, электрокардиография и эхокардиография сердца, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, оценка степени сердечной недостаточности (СН) по шкале оценки клинического состояния и тесту 6-минутной ходьбы, приверженности терапии с использованием теста Мориски–Грина, качества жизни пациентов с СН по Миннесотскому опроснику, а также эпизодов повторных госпитализаций по поводу ОКС и летальных исходов. Дополнительно больным 1-й группы амбулаторно проводились «Школы здоровья» и лечебная физкультура, 2-й группы – курс реабилитации в специализированной отделении восстановительного лечения ГБУЗ НСО ГКБ №19.

Результаты: по достижению приверженности лечению, оценки среднего показателя качества жизни, эпизодов повторных ОКС, уменьшению тяжести функционального класса СН показатели пациентов 1-й группы превосходили данные по больным 3-й группы, но уступали 2-й.

Заключение. Использование реабилитационных мероприятий на амбулаторно-поликлиническом этапе лечения лиц с перенесенным ИМ как элемента вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений положительно влияет на конечные точки независимо от метода реваскуляризации миокарда.

Ключевые слова: вторичная профилактика, инфаркт миокарда, реваскуляризация миокарда, лечебная физкультура.

✉shurkevich@mail.ru

Для цитирования: Куимов А.Д., Шуркевич А.А., Москаленко И.В. Вопросы вторичной профилактики и реабилитации пациентов с инфарктом миокарда на разных этапах. Кардиосомастика. 2015; 6 (2):

Questions of secondary prevention and rehabilitation of patients with myocardial infarction at different stages

A.D.Kuimov, A.A.Shurkevich[✉], I.V.Moskalenko

¹Novosibirsk State Medical University. 630091, Russian Federation, Novosibirsk, ul. Krasnyi prospekt, d. 52;

²City clinical hospital №2. 630051, Russian Federation, Novosibirsk, ul. Polzunova, d. 21;

³City clinical hospital №19. 630038, Russian Federation, Novosibirsk, ul. Shukshina, d. 3

Research objective: increase of efficiency of secondary prevention of a myocardial infarction (MI) and rehabilitation of patients at an out-patient stage.

Materials and methods: 164 patients of both floors with the transferred MI with enzymatic and endovascular restoration of a blood-groove of an ischemic myocardium are surveyed. The diagnosis of a MI is established according to standards of diagnostics of ESC/ACCF/AHA (European Society of Cardiology/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association, 2007) also it is documented by an extract from the clinical record of office of medical institution where hospital treatment of the patient according to emergency indications was carried out. Patients were divided into 3 groups: the 1st (supervision with rehabilitation in out-patient conditions), the 2nd (rehabilitations in the round-the-clock specialized office), the 3rd (comparisons). To all patients continuous reception of pharmacological therapy according to standards of treatment of patients with the sharp coronary syndrome (SCS) was appointed; recommendations of the general character about healthy lifestyle observance are made; laboratory blood tests, electrocardiography and heart echocardiography, holter (daily) monitoring of the electrocardiogram, assessment of degree of heart failure on the scale of an assessment of a clinical state and the test of 6 minute walking, a commitment assessment to treatment with use of test of Moriski–Green, quality of life of patients with heart failure on the Minnesota questionnaire, episodes of repeated hospitalization concerning SCS and lethal outcomes are carried out. In addition to the 1st group of patients «Health school» and medical physical culture, the 2nd group – a rehabilitation course in specialized office of recovery treatment of City clinical hospital №19 were on an outpatient basis carried out.

Results: on achievement of commitment to treatment, estimates of an average value of quality of life, episodes of repeated SCS, to reduction of weight of a functional class of heart failure indicators of patients of the 1st group surpassed data on patients of the 3rd group, but conceded to the 2nd.

Conclusion. Use of rehabilitation actions at an out-patient and polyclinic stage of treatment of patients with transferred MI as element of secondary prevention of cardiovascular complications positively influence final points irrespective of a method of a myocardium revascularization.

Keywords: secondary prevention, myocardial infarction, myocardium revascularization, medical physical culture.

✉shurkevich@mail.ru

For citation: Kuimov A.D., Shurkevich A.A., Moskalenko I.V. Questions of secondary prevention and rehabilitation of patients with myocardial infarction at different stages. *Cardiosomatics*. 2015; 6 (2):

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, в среднем ежегодно от сердечно-сосудистой патологии погибают более 17 млн населения земного шара. Ожидаемое увеличение показателя смертности к 2020 г. составляет 25 млн человек в год. Аналогичная ситуация и в Российской Федерации, где на долю болезней системы кровообращения приходится до 56,9% общей смертности от всех причин. По данным С.И.Антиповой, В.В.Антипова (2011 г.), на протяжении последних десятилетий болезни системы кровообращения составляют 53% [1].

Анализ причин смертности показывает, что наиболее значимой среди болезней системы кровообращения становится ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 48,1%, а основной жизнеугрожающий и инвалидизирующий клинический вариант – острый инфаркт миокарда (ИМ). На 2-м месте в структуре – цереброваскулярные заболевания – 36,7%. На долю этих двух нозологий приходится до 84,8% всех летальных случаев в этом классе [2].

Известно, что частота сердечно-сосудистых осложнений и показатель смертности являются максимальными в течение первых 3 мес после ИМ (P.Steg и соавт., 2004). В течение 2 последующих лет частота смертей и новых случаев ИМ составляет 7% в год [3]. Конечно, с внедрением в практику современных методов терапии острого ИМ, включая эндоваскулярные и хирургические, удалось достичь снижения госпитальной летальности с 25–30 до 17–18%, а при неосложненном течении – до 7–10% (S.Ford Earl и соавт., 2007). Однако процесс восстановления пациента, его физической и социальной адаптации, полного возвращения в социум все еще требует больших временных и финансовых затрат как со стороны государства, так и самого пациента. Так, по данным Р.Г.Оганова, среди лиц до 65-летнего возраста экономические потери вследствие сердечно-сосудистых заболеваний составили 42% в человеко-годах, а в стоимостном выражении – 56% общих потерь от заболеваний в индустриальных странах [4].

Как показало проведенное исследование COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive druG Evaluation), инвазивные методы повышают качество жизни пациентов с перенесенным ИМ, но не влияют на продолжительность жизни и твердые конечные точки в отдаленном периоде наблюдения [5]. В связи с этим представляется необходимым активное применение ресурсов и резервов амбулаторно-поликлинического и стационарного звеньев системы здравоохранения без дополнительных материальных затрат. Следовательно, проблема долгосрочной реабилитации пациентов с ИБС актуальна и в век новых медицинских технологий.

Материалы и методы

В рамках оценки эффективности вторичной профилактики ИМ на амбулаторно-поликлиническом и стационарном этапах был произведен сравнитель-

ный анализ данных клинических, лабораторных и инструментальных исследований у 164 больных с установленным в соответствии со стандартами диагностики ESC/ACCF/ANA (European Society of Cardiology/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association, 2007) и подтвержденным документально выписным эпикризом из истории болезни диагнозом ИМ, в возрасте от 30 лет, мужского и женского пола, с эндоваскулярной и тромболизисной реваскуляризацией миокарда. Выборка пациентов и распределение по группам проводилась случайным способом в равных соотношениях по полу и методу реваскуляризации.

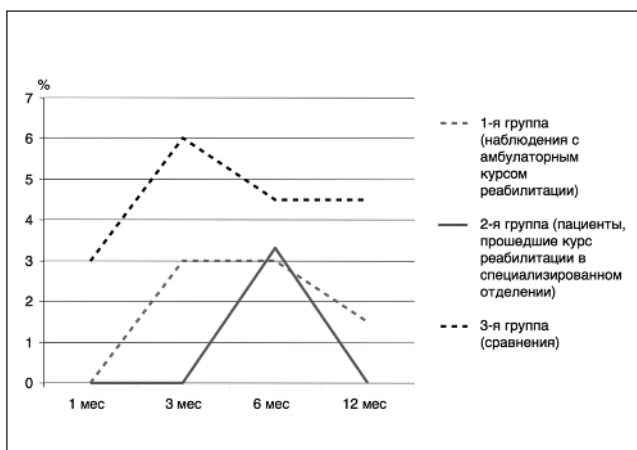
Были обследованы 107 мужчин (65,2%) и 57 женщин (34,8%) – соотношение мужчин к женщинам 1,87:1 ($p < 0,05$). Пациенты были разделены на 3 группы: 1-я (наблюдения) с проведенной реабилитацией в амбулаторно-поликлинических условиях (67 человек) с использованием комплекса теоретической подготовки по болезням сердца (проведение лекций, школ, индивидуальных консультаций) и практических занятий по лечебной физкультуре (ЛФК); 2-я – больных, прошедших курс реабилитации в отделении восстановительного лечения ГБУЗ НСО ГКБ №19 (30 человек); 3-я – сравнения (67 человек). Средний возраст мужчин составил $62,9 \pm 4,8$ года, женщин – $70,6 \pm 6,8$. Число пациентов с тромболизисным восстановлением кровотока в 1 и 3-й группах по 39 человек, во 2-й – 17; с эндоваскулярным вмешательством в 1 и 3-й группах – по 28, во 2-й – 13.

Комплекс лабораторных исследований, включающий общеклинические и биохимические методики, проводился в биохимической лаборатории ГБУЗ НСО ГКБ №2. Регистрация электрокардиограммы осуществлялась по стандартным 12 отведениям на 6-канальном приборе «Schiller». Исследование доплерокардиографии проводилось на универсальном ультразвуковом аппарате «GE Logiq 9». Методика точного контроля электрокардиограммы проводилась через 12 мес после перенесенного острого ИМ с непрерывной записью в течение 24 ч в трехполюсных отведениях на аппарате «Schiller». Тест 6-минутной ходьбы проводился общепринятым методом по ровной поверхности. Приверженность лечению оценивалась по данным проведенного тестирования с использованием теста Мориски–Грина, разработанного в 1986 г. Оценка качества жизни лиц с сердечной недостаточностью (СН) проводилась с помощью данных Миннесотского опросника. Результаты исследования обработаны с применением пакетов статистических программ Excel 8.0 модуль StatPlus, SPSS Statistics 17.0 фирмы «IBM» (США).

Пациентам, входящим в 1-ю группу исследования, общая схема программ физических тренировок короткой и средней продолжительности подготовлена в соответствии с рекомендациями Д.М.Аронова. Объем ЛФК был расширен на основании методик проведения физических тренировок для пациентов с острым ИМ ГБУЗ НО Новосибирский областной клинический

Таблица 1. Оценка течения ХСН больных всех групп по ШОКС ($p < 0,05$)

Месяц	1-я группа (сравнения)								2-я группа (наблюдения)								3-я группа (пациенты, прошедшие курс реабилитации в ГБУЗ НСО ГКБ №19)							
	1 (n=67)		3 (n=67)		6 (n=66)		12 (n=66)		1 (n=67)		3 (n=67)		6 (n=67)		12 (n=66)		1 (n=30)		3 (n=30)		6 (n=30)		12 (n=30)	
Класс ХСН	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ФК I (до 3 баллов)	6	8,9	6	8,9	12	18,2	9	13,6	3	4,5	3	4,5	6	8,9	9	13,6	7	23,3	7	23,3	12	40,0	12	40,0
ФК II (4–6 баллов)	45	67,2	45	67,2	40	60,6	34	51,5	49	73,1	49	73,1	50	74,7	47	71,3	18	60,0	18	60,0	14	46,7	15	50,0
ФК III (7–8 баллов)	12	17,9	12	17,9	10	15,1	17	25,8	14	20,9	14	20,9	9	13,4	9	13,6	4	13,3	4	13,3	3	10,0	2	6,7
ФК IV (более 9 баллов)	4	6,0	4	6,0	4	6,1	6	9,1	1	1,5	1	1,5	2	3,0	1	1,5	1	3,4	1	3,4	1	3,3	1	3,3



кардиологический диспансер и включал 4 ключевых момента – утреннюю гимнастику, лечебную гимнастику, 3 вида ходьбы, тренировку по лестнице. Обучение в «Школе здоровья» для пациентов и их родственников проводилось в соответствии с рекомендациями Министерства здравоохранения РФ, ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Всероссийского научного общества кардиологов.

Пациентам 2-й группы наряду с общепринятой медикаментозной терапией (статины, β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ – или сартаны и двойная антиагрегантная терапия) проводился комплекс немедикаментозной терапии, состоящей из функционального и диетического питания (согласно приказу №130 Минздрава России), физической реабилитации (дозированная физическая нагрузка – ЛФК, тренажеры, терренкур, массаж), методов психокоррекции (групповая и индивидуальная) и элементов лимфосанации и детоксикации (ингаляции, водолечение – ванны 4 и 2-камерные или общие, циркулярный или дождевой душ, пеллоидотерапия, физиолечение, сухие углекислые ванны). В отделении восстановительной терапии проводились школы коронарных больных по здоровому образу жизни и отказу от курения.

Пациенты 3-й группы (сравнения) получали весь комплекс медикаментозной терапии в соответствии с установленными стандартами ведения лиц, перенесших ИМ, и индивидуальное консультирование при необходимости.

Результаты

При проведении сравнительного анализа общей оценки течения ИБС всех трех групп больных можно сделать вывод о наиболее выраженном изменении в показателях состояния сердечно-сосудистой системы при продолжительности наблюдения от 6 мес

($p < 0,05$). При этом наилучшие показатели восстановления пациентов имеются в 3-й группе (до 90,0% за 12 мес) и 2 мес (до 60,6%). В 1 и 2-й группе на разных этапах наблюдения зарегистрировано по 1 летальному исходу из числа лиц с тромболизисным способом реваскуляризации. По частоте возникновения осложнений в виде повторного острого коронарного синдрома (ОКС) и сохраняющейся отрицательной динамики за время наблюдения с уровнем достоверности $p < 0,05$ получены следующие данные (см. рисунок)

- 1-я группа (наблюдения с амбулаторным курсом реабилитации), дополнительно получающая комплекс упражнений ЛФК (контролируемые и неконтролируемые занятия), курс теоретической подготовки в виде «Школ здоровья», – через месяц исследования достигла 0% повторных эпизодов ОКС и прогрессирования ИБС, через 3 мес – 3,0%, через 6 мес – 3,0% (в том числе 1 летальный исход), через 12 мес – 1,5%.
- 2-я группа (прошедшая курс реабилитации в специализированном отделении) – получила следующий результат по эпизодам повторных ОКС с госпитализацией: через 1, 3 и 12 мес – 0%, через 6 мес – 3,3%.
- 3-я группа (сравнения), имеющая только устные рекомендации по модификации факторов риска и соблюдению здорового образа жизни с назначенным базисным медикаментозным лечением, – через месяц наблюдения имела 3,0% повторных ОКС и госпитализаций с прогрессированием, через 3 мес – 6,0% (в том числе 1 летальный исход), через 6 мес – 4,5%, через 12 мес – 4,5%.

Улучшение качества жизни на основании данных Миннесотского опросника во 2-й группе достигло максимального среднеарифметического показателя 52,4, в то время как в 3-й он составил 72,5 (что на 4,4% хуже исходного показателя), а в 1-й – 67,7%.

На основании проведенного сравнительного анализа данных табл. 1, 2 по определению класса СН по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) и тесту 6-минутной ходьбы имеется четкая стабильная тенденция в уменьшении класса СН во 2-й группе пациентов (прошедших специализированное лечение в ГБУЗ НСО ГКБ №19).

Однако при определении хронической сердечной недостаточности (ХСН) по тесту 6-минутной ходьбы процент перехода больных в I и II функциональные классы (ФК) значительно меньше – 23,3 и 40,0% соответственно (для примера, через 12 мес ХСН по ШОКС составляет 40,0 и 50,0% соответственно). Выявленные различия в данных табл. 1, 2 обнаружены у 1 и 2-й групп. Пациенты 1-й группы, имеющие средний показатель снижения выраженности ХСН при четкой стабильной положительной динамике по шкале

Таблица 2. Оценка течения ХСН пациентов всех групп по тесту 6-минутной ходьбы ($p<0,05$)

Месяц	1-я группа (сравнения)								2-я группа (наблюдения)								3-я группа (пациенты, прошедшие курс реабилитации в ГБУЗ НСО ГKB №19)							
Класс ХСН	1 (n=67)		3 (n=67)		6 (n=66)		12 (n=66)		1 (n=67)		3 (n=67)		6 (n=67)		12 (n=66)		1 (n=30)		3 (n=30)		6 (n=30)		12 (n=30)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ФК I	7	10,4	7	10,4	6	9,1	4	6,0	10	14,9	10	14,9	8	11,9	7	10,6	5	16,7	5	16,7	7	23,3	7	23,3
ФК II	26	38,8	26	38,8	31	47,0	24	36,4	29	43,3	29	43,3	33	49,3	31	47	12	40,0	12	40,0	11	36,7	12	40,0
ФК III	20	29,8	20	29,8	19	28,8	26	39,4	18	26,9	18	26,9	17	25,4	19	28,8	8	26,6	8	26,6	9	30,0	8	26,7
ФК IV	14	21,0	14	21,0	10	15,1	12	18,2	10	14,9	10	14,9	9	13,4	9	13,6	5	16,7	5	16,7	3	10,0	3	10,0

Таблица 3. Приверженность лечению определенными группами лекарственных препаратов пациентов всех групп с разными способами коронарного вмешательства исходно и через 12 мес наблюдения ($p<0,05$)

Группа лекарственных препаратов	1-я группа пациентов (наблюдения)				2-я группа пациентов (с проведенным комплексом реабилитации в ГБУЗ НСО ГKB №19)				3-я группа пациентов (сравнения)			
	Назначено исходно /принимает по итогам 12 мес (процент сохранения на терапии через 12 мес)				Назначено исходно /принимает по итогам 12 мес (процент сохранения на терапии через 12 мес)				Назначено исходно/принимает по итогам 12 мес (процент сохранения на терапии через 12 мес)			
	Тромболизисная реваскуляризация (n=38)		Эндоваскулярная реваскуляризация (n=28)		Тромболизисная реваскуляризация (n=17)		Эндоваскулярная реваскуляризация (n=13)		Тромболизисная реваскуляризация (n=38)		Эндоваскулярная реваскуляризация (n=28)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ацетилсалициловая кислота	38/38	100	28/27	96,4	17/17	100	13/13	100	38/37	97,4	28/20	71,4
Клопидогрел	38/36	94,7	28/24	85,7	17/17	100	13/12	92,3	38/27	71,0	28/16	57,1
β -адреноблокаторы/ингибитор If-каналов (Кораксан)	38/35	92,1	28/23	82,1	17/16	94,1	13/11	84,6	38/33	86,8	28/19	67,9
ИАПФ	21/20	95,2	15/12	80,0	9/8	88,9	6/5	83,3	22/16	72,7	16/9	56,2
Сартаны (блокаторы РААС)	17/14	84,3	13/11	84,6	8/7	87,5	7/7	100	16/10	62,5	12/7	58,3
Антагонисты кальция	11/9	81,8	9/7	77,8	4/4	100	5/4	80,0	14/9	64,3	8/5	62,5
Диуретики (в том числе в составе комбинированного препарата)	20/19	95,0	12/10	83,3	8/7	87,5	6/4	66,7	15/6	40,0	10/4	40,0
Нитраты	17/14	82,3	7/2	28,6	6/5	83,3	2/2	100	16/14	87,5	9/3	33,3
Статины	38/37	97,4	28/25	89,3	17/17	100	13/12	92,3	38/22	57,9	28/19	67,9

Примечание. РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

ШОКС (изначально и за 12 мес ФК%: I – 4,5/13,6, II – 73,1/71,3, III – 20,9/13,6, IV – 1,5/1,5), в случае с тестом 6-минутной ходьбы отнесены преимущественно к средним классам ХСН (исходно и за 12 мес ФК%: I – 14,9/10,6, II – 43,3/47,0, III – 26,9/28,8, IV – 14,9/13,6). Данный факт можно объяснить наличием сопутствующей патологии у больных со стороны других органов и систем, затрудняющих темп ходьбы в рамках проводимого теста (например, избыточная масса тела/ожирение, хроническая венозная недостаточность, разные виды патологий опорно-двигательной системы). Таким образом, в рамках проводимого исследования представляются более целесообразными определения целостного состояния пациентов по классу СН с применением шкалы ШОКС.

Исходя из оценки приверженности терапии ($p<0,05$), можно констатировать факт наличия прямой пропорциональной зависимости между интенсивностью медицинского наблюдения и соблюдением больными рекомендаций по приему лекарственных препаратов (прирост полной приверженности 2-й группы составил +23,4%; 1-й – +17,8%). Во всех группах наблюдения при всех методах реваскуляри-

зации по итогам 12 мес наблюдения сохранялась стабильная динамика с максимальной приверженностью к классу препаратов ацетилсалициловой кислоты (до 100% во 2-й группе); табл. 3.

При проведении сравнительного анализа лабораторных показателей пациентов с тромболизисным и эндоваскулярным методами реваскуляризации миокарда всех трех групп – достоверных отличий зафиксировано не было. Однако обращает на себя внимание изменение уровня общего холестерина в динамике 12 мес наблюдения (табл. 4), где было достигнуто его стабильное снижение менее 4,0 ммоль/л для 2-й группы пациентов.

Переносимость физических нагрузок в нашей работе оценивалась по тесту 6-минутной ходьбы и холтеровскому мониторингованию электрокардиограммы. Результаты теста 6-минутной ходьбы были рассмотрены ранее при определении класса ХСН в динамике 1, 3, 6, 12 мес. По результатам холтеровского мониторингования лучшие показатели прироста высокой переносимости нагрузок установлены в подгруппе с эндоваскулярным вмешательством 2-й группы пациентов (до 33,3%), также в целом именно для

Таблица 4. Показатели уровня холестерина исходно и через 12 мес наблюдения ($p < 0,05$)

Средний показатель критерия	1-я группа (контрольная; n=66)		2-я группа (наблюдения; n=66)		3-я группа (ГБУЗ НСО ГKB №19; n=30)	
	Тромболизисная реваскуляризация (n=38)	Эндоваскулярная реваскуляризация (n=28)	Тромболизисная реваскуляризация (n=38)	Эндоваскулярная реваскуляризация (n=28)	Тромболизисная реваскуляризация (n=17)	Эндоваскулярная реваскуляризация (n=13)
	Исходно/через 12 мес	Исходно/через 12 мес	Исходно/через 12 мес	Исходно/через 12 мес	Исходно/через 12 мес	Исходно/через 12 мес
Уровень общего холестерина (ммоль/л):	6,04/5,01	6,19/4,73	6,10/3,98	5,92/3,84	4,92/3,99	4,87/4,01

этой группы больных характерен максимальный процент формирования средней степени переносимости физических нагрузок (до 66,7%). При сравнении показателей 1 и 3-й групп, несмотря на схожие данные к 12 мес наблюдения в формировании категории высокой толерантности (8,4 и 16,7%), у 1-й группы (наблюдения) имеется преимущество в переводе пациентов из подгруппы низкой переносимости физических нагрузок в средний ФК (50,0 и 58,3% соответственно).

Заключение

Наибольшие показатели в регрессе симптомов сердечно-сосудистой патологии и приверженности медикаментозным назначениям по итогам 12 мес наблюдения достигнуты у лиц, находящихся во 2-й группе, т.е. прошедших курс реабилитации в специализированном отделении восстановительного лечения ГБУЗ НСО ГKB №19. Альтернативной специализированному отделению может быть динамичное амбулаторно-поликлиническое ведение пациентов с перенесенным ИМ, состоящее из обучения в «Школе здоровья» для пациента и его родственников и расширения диапазона двигательной активности посредством занятий ЛФК. Динамическое воздействие на больного обоснованно улучшает показатели гемодинамики, приверженность труду, переносимость физических нагрузок как при тромболизисном, так и эндоваскулярном методах восстановления кровотока ишемизированного миокарда после ОКС, что позволяет оптимизировать процесс возврата пациента в социум.

Имеется прямо пропорциональная зависимость между усилением активности амбулаторно-поликлинического этапа лечения пациента и приверженностью образу жизни, коррекцией факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии и как следствие – повышение толерантности к физическим нагрузкам, более благоприятное формирование отдаленного прогноза продолжительности и качества жизни вне зависимости от методов реперфузии миокарда. Возможность проведения процесса реабилитации в условиях амбулаторно-поликлинического и стационарного этапов лечения пациента во многом зависит не от технического оснащения, а субъективного отношения и внутренней организации пациента, активности (настойчивости) работы медицинского персонала.

Таким образом, при отсутствии материальных и кадровых затрат мы добились снижения частоты госпитализаций по поводу повторных острых коронарных процессов (до 1,5%), улучшения состояния сер-

дечно-сосудистой системы, в том числе течения ХСН (до 60,6% за 12 мес наблюдения)

Выводы

1. Организация наблюдения за пациентами с перенесенным ИМ, проведение групповых занятий и индивидуальных консультаций по разъяснению патогенеза ИБС, медикаментозным и немедикаментозным способам лечения, обучение основам ЛФК позволили повысить эффективность вторичной профилактики ИМ на амбулаторно-поликлиническом и стационарном этапах ведения больных.
2. Создание активного медицинского контроля по приему лекарственных препаратов, разъяснение конечных точек воздействия определенных групп лекарственных веществ позволили повысить приверженность терапии в 1-й группе пациентов (наблюдения) до 93,9% (по итогам 12 мес исследования во 2-й группе – прошедших курс реабилитации в отделении восстановительного лечения ГБУЗ НСО ГKB №19) с достигнутым повышением приверженности терапии до 96,7%, а к отдельным группам лекарственных препаратов – до 100% (ацетилсалициловой кислоте, у лиц с тромболитической терапией дополнительно к клопидогрелу, антагонистам кальция, статинам; у пациентов с эндоваскулярным вмешательством – к сартанам и нитратам) в сравнении с 3-й группой, где приверженность лечению составила 51,5%.
3. При проведении программы реабилитации по итогам 12 мес наблюдения: в 1-й группе пациентов достигнуто снижение неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе эпизодов повторных госпитализаций до 1,5%, во 2-й (реабилитации в условиях специализированного отделения) неблагоприятных сердечно-сосудистых событий – 0%, в 3-й – 4,5%.
4. Проведение комплексного процесса реабилитации на амбулаторном и стационарном этапах одинаково влияет на конечные точки как у больных с проведенным системным тромболизисом, а также с эндоваскулярным восстановлением кровотока, т.е. независимо от способа коронарного вмешательства, что делает программу комплексной реабилитации на амбулаторном этапе важнейшим методом восстановительного лечения пациентов с ИМ.

Литература/References

1. Антипова С.И., Антипов В.В. Болезни системы кровообращения: эпидемиологические и демографические сопоставления. Мед. новости. 2011; 12: 37–43. / Antipova S.I., Antipov V.V. Bolezni sistemy krovoobrashcheniia: epidemiologicheskie i

demograficheskie сопоставления. Med. novosti. 2011; 12: 37–43. [in Russian]

2. Гаас Г.Н., Модестов А.А. Особенности заболеваемости населения трудоспособного возраста болезнями системы кровообращения по данным ОМС. Соц. аспекты здоровья населения. 2011; 17 (1). / Gaas G.N., Modestov A.A. Osobennosti zaboлеваemosti naseleniia trudospobnogo vozrasta bolezniami sistemy krovoobrasbcheniia po dannym OMS. Sots. aspekty zdorov'ia naseleniia. 2011; 17 (1). [in Russian]
3. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events, 2001.
4. Оганов Р.Г., Калинина А.М., Концевая А.В. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. Кардиоваск. терапия. 2011; 4: 4–9. / Oganov R.G., Kalinina A.M., Kontsevaia A.V. Ekonomicheskii ushcherb ot serdechno-sosudistykh zabolevanii v Rossiiskoi Federatsii. Kardiiovask. terapiia. 2011; 4: 4–9. [in Russian]
5. Maron DJ, Spertus JA, Mancini GBJ et al. Impact of an initial strategy of medical therapy without percutaneous coronary intervention in high-risk patients from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive druG Evaluation (COURAGE) trial. Am J Cardiol 2009.
6. Куимов А.Д., Якобсон Г.С. Инфаркт миокарда: клинические и патофизиологические аспекты. Новосибирск: НГТУ, 1992. / Kuimov A.D., Jakobson G.S. Infarkt miokarda: klinicheskie i patofiziologicheskie aspekty. Novosibirsk: NGU, 1992. [in Russian]
7. Бабунашвили А.М., Иванов В.А., Дундуа Д.П. и др. Лечение коронарного атеросклероза: влияние массового применения стентов на ближайшие и отдаленные результаты коронарной ангиопластики. Кардиология. 2004; 5: 23–9. / Babunashvili A.M., Ivanov V.A., Dundua D.P. i dr. Lechenie koronarnogo ateroskleroza: vlianiie massovogo primeneniia stentov na blizhaishie i otдалennye rezul'taty koronarnoi angioplastiki. Kardiologiya. 2004; 5: 23–9. [in Russian]
8. Никитин Ю.П. Новые фундаментальные и прикладные основы атерогенеза. Бюллетень СО РАМН. 2006; 2: 6–14. / Nikitin Yu.P. Novye fundamental'nye i prikladnye osnovy aterogeneza. Biulleten' SO RAMN. 2006; 2: 6–14. [in Russian]
9. Николаева Л.Ф., Аронов Д.М. Реабилитация больных ишемической болезнью сердца. М.: Медицина, 1988. / Nikolaeva L.F., Aronov D.M. Reabilitatsiia bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa. M.: Meditsina, 1988. [in Russian]
10. Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний возможности практического здравоохранения. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2002; 1: 5–9. / Oganov R.G. Profilaktika serdechno-sosudistykh zabolevanii vozmozhnosti prakticheskogo zdavookhraneniia. Kardiiovask. terapiia i profilaktika. 2002; 1: 5–9. [in Russian]
11. Оганов Р.Г., Марцевич С.Ю. Лекарственная терапия сердечно-сосудистых заболеваний: данные доказательной медицины и реальная клиническая практика. Рос. кардиол. журн. 2001; 4: 8–11. / Oganov R.G., Martsevich S.Yu. Lekarsvennaia terapiia serdechno-sosudistykh zabolevanii: damnye dokazatel'noi meditsiny i real'naia klinicheskaiia praktika. Ros. kardiolog. zhurn. 2001; 4: 8–11. [in Russian]

Сведения об авторах

Куимов Андрей Дмитриевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии ГБОУ ВПО НГМУ
Шуркевич Анастасия Алексеевна – врач-кардиолог ГБУЗ НСО ГКБ №2. E-mail: shurkevich@mail.ru
Москаленко Ирина Викторовна – врач-кардиолог, зав. отд.-нм восстановительного лечения ГБУЗ НСО ГКБ №19:

Кардосал®

олмесартана медоксомил

Кардосал®

олмесартана медоксомил + гидрохлортиазид

Доказанное снижение АД и защита сосудов¹⁻³



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА КАРДОСАЛ® Международное непатентованное наименование: олмесартана медоксомил. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: ангиотензина II рецепторов антагонист. Фармакологические свойства: Фармакодинамика: Олмесартана медоксомил является специфическим антагонистом рецепторов ангиотензина II (типа AT1) для приема внутрь. Предполагается, что олмесартан блокирует все действия ангиотензина II, опосредованные AT1-рецепторами независимо от источника и пути синтеза ангиотензина II. При артериальной гипертензии олмесартан вызывает дозозависимое продолжительное снижение артериального давления (АД). Прием олмесартана медоксомила 1 раз в день обеспечивает эффективное и мягкое снижение АД в течение 24 ч. Гипотензивное действие олмесартана развивается, как правило, уже через 2 нед., а максимальный эффект развивается приблизительно через 3 нед. Фармакокинетика: Absorption и распределение: олмесартана медоксомил является пролекарством. Он быстро превращается в фармакологически активный метаболит олмесартан. Олмесартан медоксомил в неизменном виде в плазме крови не обнаруживался. Биодоступность олмесартана в среднем составляет 25,6%. Прием пищи не оказывает значительного влияния на биодоступность олмесартана, поэтому олмесартана медоксомил можно принимать независимо от приема пищи. Почечное выведение составляет приблизительно 40%, с желчью – около 60%. Период полувыведения олмесартана составляет 10–15 ч, после многократного приема внутрь, ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: эссенциальная гипертензия, ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата (см. раздел Состав); обструкция желчевыводящих путей; почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин); состояние после трансплантации почки (нет опыта клинического применения); беременность, период лактации; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); дефицит лактазы, галактоземия или синдром мальабсорбции, СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Рекомендуется принимать Кардосал® внутрь каждый день в одно и то же время, независимо от приема пищи. Рекомендуемая начальная доза препарата Кардосал® 10 1 раз в сутки. В случае недостаточного снижения АД при приеме препарата в дозе 10 мг/сут, доза препарата может быть увеличена до 20 мг/сут (1 табл. препарата Кардосал® 20). При необходимости дополнительного снижения АД дозу препарата можно увеличить до максимальной – 40 мг/сут (1 табл. препарата Кардосал® 40) или дополнительно может быть назначен диуретик (гидрохлортиазид). Максимальная суточная доза – 40 мг. Форма выпуска: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 20 мг и 40 мг. По 14 таблеток в контурной ячейковой упаковке (блистере), изготовленной из ламинированной пленки (полиамид/алюминий/ПВХ) и фольги алюминиевой. По 2 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. УСЛОВИЯ ОТПУСКА: По рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА КАРДОСАЛ® ПЛЮС Международное непатентованное наименование: олмесартана медоксомил + гидрохлортиазид. Состав на одну таблетку: Олмесартан медоксомил 20 мг, Гидрохлортиазид 12,5 мг. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Эссенциальная артериальная гипертензия (при неэффективности монотерапии олмесартана медоксомилом) Способ применения и дозы: рекомендуемая доза составляет 1 таблетка в сутки (особенности режима дозирования у разных групп пациентов – см. инструкцию по применению). ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к олмесартана медоксомилу, гидрохлортиазиду или другим производным сульфонамидов или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав; почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин); состояние после трансплантации почки (нет опыта клинического применения); почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (риск развития печеночной комы); обструкция желчевыводящих путей и холестаза; рефрактерные гипонатриемия, гипонатриемия, гиперкальциемия и симптоматическая гиперурикемия; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы; одновременное применение у пациентов с аликсиромом и аликсиромодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин); беременность, период грудного вскармливания; переный альдостеронизм; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); с ОСТОРОЖНОСТЬЮ: бронхиальная астма; ишемическая болезнь сердца (ИБС); хроническая сердечная недостаточность; цереброваскулярные заболевания; стеноз аортального и митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; печеночная недостаточность легкой и средней степени тяжести (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); почечная недостаточность легкой и средней степени тяжести (КК более 30 мл/мин, но менее 60 мл/мин); вазорегулированная гипертензия (двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерий единственной почки); сахарный диабет; подагра; нарушение водно-электролитного баланса; депрессия; заболевания соединительной ткани, в том числе системная красная волчанка; пациентам, соблюдающим диету с ограничением соли или находящимся на гемодиализе; состоянии, сопровождающемся снижением объема циркулирующей крови (ОЦК), в т.ч. диарея, рвота, или предшествующая терапия диуретиками; при одновременном применении препаратами лития. Побочное действие (комбинация олмесартана медоксомила и гидрохлортиазид): (наиболее частые: более подробную информацию см. в инструкции по применению). Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль. Общие нарушения: астенция, боль в грудной клетке, усталость, периферические отеки.

¹Fliser D, et al. Circulation 2004; 110: 1103–7. ²Smith DJ, et al. J Am Soc Hypertens. 2008; 2: 165–172. ³Stumpe TO, et al. Ther Adv Cardiovasc Dis 2007; 1: 97–106

ООО «Берлин-Хеми» / А.Менарини, 123317, Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б, Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, http://www.berlin-chemie.ru. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению Кардосал® 10 мг от 01.07.2014, Кардосал® 20 мг от 30.06.2014, Кардосал® 40 мг от 01.07.2014.

М БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ
По лицензии Daiichi Sankyo Europe GmbH

Опыт использования усиленной наружной контрпульсации на диспансерно-поликлиническом этапе реабилитации пациентов с рефрактерной стенокардией

О.А.Долгих¹, А.Н.Волков¹, С.В.Романчук^{1,2}, Е.А.Шутемова^{✉1,2}

¹ОБУЗ Кардиологический диспансер. 153012, Россия, Иваново, Шереметевский пр., д. 22;

²ГБОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России. 153000, Россия, Иваново, Шереметевский пр., д. 8

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения метода усиленной наружной контрпульсации (УНКП) у пациентов с рефрактерной стенокардией напряжения III и IV функционального класса (ФК) на диспансерно-поликлиническом этапе реабилитации в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. УНКП проведена 87 лицам с рефрактерной стенокардией напряжения III–IV ФК в рамках поликлинического этапа реабилитации в отделении профилактики и реабилитации ОБУЗ Кардиологический диспансер. УНКП проводилась по стандартной методике. Каждый больной получил 35 часовых процедур. Всем пациентам до включения в исследование и по его окончании проводились физикальное обследование, нагрузочное тестирование, эхокардиография, определение концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), исследование скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Результаты. При сравнении данных, полученных до и после проведения курса УНКП, установлены достоверное улучшение функционального статуса больных, уменьшение ФК стенокардии, снижение потребности в нитратах, увеличение переносимости физической нагрузки, уменьшение концентрации вчСРБ, увеличение СКФ.

Заключение. Опыт применения метода УНКП в реабилитации лиц с рефрактерной стенокардией напряжения III и IV ФК свидетельствует о его высокой эффективности и безопасности.

Ключевые слова: усиленная наружная контрпульсация, рефрактерная стенокардия.
eshutemova@yandex.ru

✉eshutemova@yandex.ru

Для цитирования: Долгих О.А., Волков А.Н., Романчук С.В., Шутемова Е.А. Опыт использования усиленной наружной контрпульсации на диспансерно-поликлиническом этапе реабилитации пациентов с рефрактерной стенокардией. Кардиосоматика. 2015; 6 (2):

Experience of enhanced external counterpulsation application on dispensary-polyclinic stage rehabilitation of patients with refractory angina

O.A.Dolgikh¹, A.N.Volkov¹, S.V.Romanchuk^{1,2}, E.A.Shutemova^{✉1,2}

¹Cardiology Dispensary. 153012, Russian Federation, Ivanovo, Sheremetevskii pr., d. 22;

²Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 153000, Russian Federation, Ivanovo, Sheremetevskii pr., d. 8

The aim is to assess the efficacy and safety of enhanced external counterpulsation (EECP) application in patients with refractory class (RC) III–IV angina during the dispensary-polyclinic stage rehabilitation in real clinical practice.

Materials and methods. EECP was held in 87 patients with RC III–IV effort angina as part of polyclinic stage of rehabilitation in the Department of prevention and rehabilitation Cardiology Dispensary. EECP was held using standard technique. Each patient received procedures prolonging for 35 hours. All patients underwent physical examination, stress testing, echocardiography, and the determination of highly-sensitive C-reactive protein (CRP) concentration and the speed of glomerular filtrate (SGF) rate was studied, before the inclusion in the study and after its ending.

Results. On comparing the data received before and after the course of EECP we found the statistically significant improvement of patients' functional status, the reduction in RC of angina, the reduction of the need for nitrate, the increase of the effort tolerance, the reduction of CRP concentration and increase of the SGF rate.

Conclusion. The experience of EECP application in rehabilitation of patients with RC III–IV effort angina shows the high efficacy and safety.

Key words: enhanced external counterpulsation, refractory angina.

✉eshutemova@yandex.ru

For citation: Dolgikh O.A., Volkov A.N., Romanchuk S.V., Shutemova E.A. Experience of enhanced external counterpulsation application on dispensary-polyclinic stage rehabilitation of patients with refractory angina. Cardiosomatics. 2015; 6 (2):

Организация эффективной реабилитационной помощи лицам с ишемической болезнью сердца (ИБС) является одним из приоритет-

ных направлений развития здравоохранения Российской Федерации [1]. В 2013 г. вступил в силу Приказ Министерства здравоохранения РФ №1705н «О

порядке организации медицинской реабилитации», предусматривающий этапность оказания данного вида медицинской помощи, в том числе и в амбулаторных условиях.

Одним из современных способов реабилитации пациентов с ИБС, в частности рефрактерной стенокардии, становится усиленная наружная контрпульсация (УНКП) – один из методов вспомогательного кровообращения, заключающийся в частичном замещении недостающей нагнетательной функции сердца с помощью механических устройств. На данный момент накоплен исследовательский опыт по применению УНКП у разных контингентов лиц с сердечно-сосудистой патологией [2–5]. Антиишемический эффект УНКП при ИБС подтвержден в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании и регистрах больных [6–8].

В настоящее время приказом Минздравсоцразвития РФ №288 от 20.04.2007 г. наружная контрпульсация включена в стандарты медицинской помощи пациентам со стабильной стенокардией. Однако опыт использования этой методики в практической медицине минимальный, в том числе и у больных особых категорий – например, лиц с возобновлением и прогрессированием клинических проявлений болезни в разные сроки после проведения эндоваскулярных и хирургических вмешательств.

Механизм действия УНКП многогранен. Методика позволяет повысить перфузионное давление в коронарных артериях во время диастолы и снизить сопротивление сердечному выбросу во время систолы. Это обусловлено тем, что компрессия сосудов нижних конечностей во время диастолы увеличивает венозный возврат, а быстрая декомпрессия в начале систолы понижает сосудистое сопротивление, что в свою очередь приводит к увеличению сердечного выброса, улучшает систолическую и диастолическую функцию миокарда левого желудочка (ЛЖ) сердца и увеличивает скорость коронарного кровотока [8]. Доказано, что при применении УНКП улучшается эндотелиальная функция, нормализуется вазомоторный тонус, уменьшаются нейрогуморальная активация, концентрация С-реактивного белка (СРБ) [9]. Имеются данные о том, что УНКП стимулирует ангиогенез и развитие коллатеральной сети в поврежденном миокарде [10].

Цель данного исследования – оценить эффективность и безопасность использования метода УНКП у пациентов с рефрактерной стенокардией напряжения III и IV функционального класса (ФК) на диспансерно-поликлиническом этапе реабилитации в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы

Проанализирован опыт применения метода УНКП в рамках диспансерно-поликлинического этапа реабилитации лиц с рефрактерной стенокардией напряжения в условиях реальной клинической практики. Кабинет УНКП организован в ОБУЗ Кардиологический диспансер в составе отделения профилактики и реабилитации в 2012 г. УНКП назначалась пациентам, в отношении которых были исчерпаны имеющиеся возможности медикаментозной терапии, и им было отказано в проведении эндоваскулярной или хирургической реваскуляризации миокарда из-за технических сложностей, высокого риска осложнений или отказа больного от хирургического вмешательства. Часть лиц, проходивших реабилитацию с использованием УНКП, были прооперированы ранее без достижения ожидаемого клинического эффекта.

УНКП не назначалась пациентам, имеющим общепринятые противопоказания к проведению процедуры: острый коронарный синдром в течение предшествующих 6 нед; недавно проведенное (не менее 2 нед) инвазивное вмешательство; фибрилляция предсердий; декомпенсированная застойная хроническая сердечная недостаточность; недостаточность аортального и/или трикуспидального клапана 1–4-й степени; тромбоз и/или флебит нижних конечностей; неконтролируемая артериальная гипертензия (артериальное давление – АД более 180/110 мм рт. ст.); коагулопатия, высокая легочная гипертензия (>60 мм рт. ст.); аневризма аорты.

За 2 года работы кабинета процедуры УНКП прошли 87 больных (50 мужчин, 37 женщин). Средний возраст пациентов составил 64±8 лет.

На момент включения в исследование все участники получали оптимальную или максимально переносимую медикаментозную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества. Больные (100%) принимали статины, 95% – ацетилсалициловую кислоту, 12% – клопидогрел, 93% – β -адреноблокаторы, 9% – ивабрадин, 77% – пролонгированные нитраты, 11% – ранолазин, 3% – никорандил, 74% – антагонисты кальция (амлодипин), 68% – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, 8% – триметазидин.

Все пациенты прошли полный курс лечебной УНКП, включающий 35 процедур продолжительностью по 60 мин. Процедуры выполнялись в амбулаторном режиме. УНКП проводили по стандартной методике на аппарате, являющемся компьютеризированной системой с обратной биологической связью «VAMED Premium ECP MC3». Перед началом процедуры на ноги больного накладываются манжеты (на икры, нижнюю и верхнюю треть бедер с захватом ягодиц) и электроды электрокардиограммы (ЭКГ). Работа аппарата УНКП синхронизируется с сердечным ритмом. В манжеты во время диастолы с высокой скоростью снизу вверх нагнетается воздух с давлением от 180 до 300 мм рт. ст. Непосредственно перед систолой манжеты одновременно сдуваются.

Для оценки эффективности и безопасности УНКП до проведения курса и после его завершения всем пациентам проводили комплексное клинико-инструментальное обследование, включающее сбор анамнеза, оценку тяжести стенокардии, осмотр больного, измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС), уровня АД, регистрацию ЭКГ, оценку толерантности к физической нагрузке, эхокардиографию. Оценка тяжести стенокардии проводилась с помощью стандартного дневника, который пациенты заполняли самостоятельно в течение каждой недели лечения, фиксируя приступы стенокардии и прием нитратов короткого действия. Для оценки толерантности к физической нагрузке 35 больным выполнялся нагрузочный тредмил-тест по стандартному протоколу. Всем участникам до начала УНКП и по окончании проводили эхокардиографию. Фракцию выброса ЛЖ рассчитывали по методу Simpson. Всем пациентам проводился забор крови для определения уровней высокочувствительного СРБ (вЧСРБ) и креатинина. Показатель креатинина применялся для расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с помощью формулы MDRD.

Статистический анализ результатов проводили с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Для описания показателей, представленных в виде

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов		
Характеристика	Число больных	
	абс.	%
Пол (мужчины/женщины)	50/37	57/43
ФК стенокардии:		
- III ФК	83	95
- IV ФК	4	5
Поражение коронарного русла:		
- двухсосудистое	14	16
- трехсосудистое	47	54
- однососудистое	20	23
Постинфарктный кардиосклероз	51	59
Предшествующая реваскуляризация миокарда	76	87
Стентирование коронарных артерий	61	70
Шунтирование коронарных артерий	15	17
Гипертоническая болезнь	80	92
Сахарный диабет типа 2	15	17
Ожирение	14	16
Перенесенный инсульт	5	6

альтернативных переменных, приведены количество наблюдений и доля пациентов (в процентах) от общего числа обследованных. Для описания показателей, представленных в виде количественных переменных, использовали среднее значение и его стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Для оценки достоверности различий показателей в динамике применяли одновыборочный t-критерий. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

У 83 больных была стенокардия напряжения III ФК, у 4 – IV ФК. Постинфарктный кардиосклероз имелся у 51 пациента, эпизоды нестабильной стенокардии в анамнезе отмечались у 34. Практически всем (81 человек) проводилась коронароангиография. У 47 лиц по результатам коронароангиографии имелось трехсосудистое, у 14 – двухсосудистое и у 20 – однососудистое поражение коронарных артерий. Пациенты (76 человек) подвергались хирургической реваскуляризации миокарда: 15 проводилось шунтирование коронарных артерий, 61 подвергался стентированию коронарных артерий. У многих участников отмечались факторы риска; 52 имели анамнез курения. Курили на момент включения в исследование 4 больных. У всех пациентов была дислипидемия. У 80 имела стабильная артериальная гипертензия. Пятеро перенесли острое нарушение мозгового кровообращения. Повышенный индекс массы тела имели 26 человек. Ожирением страдали 14. Больные (15 человек) страдали сахарным диабетом типа 2.

Все 87 пациентов прошли полный курс УНКП. Во всех случаях терапия хорошо ими переносилась. Не было отмечено осложнений или побочных реакций.

При оценке антиишемической эффективности УНКП оказалось, что количество приступов стенокардии после завершения процедур в среднем по группе больных уменьшилось с $9,4 \pm 3,1$ до $3,8 \pm 1,4$ в неделю ($p < 0,01$), потребность в сублингвальном приеме короткодействующих препаратов нитроглицерина снизилась с $7,3 \pm 3,7$ до $2,1 \pm 1,2$ в неделю ($p < 0,05$).

Таблица 2. Динамика количества приступов стенокардии, принимаемых доз нитратов короткого действия и ФК стенокардии		
	Число больных, %	
	Исходно	После УНКП
Количество приступов:		
- нет	0	15
- несколько раз в сутки	14	8
- ежедневно	86	67
Использование нитроглицерина:		
- несколько раз в сутки	8	5
- ежедневно	92	78
- не применяют	0	17
ФК стенокардии:		
IV ФК	5	2
III ФК	95	70
II ФК	–	15
Без изменений		13

Динамика количества приступов стенокардии, принимаемых доз нитратов короткого действия и ФК стенокардии в результате проведения УНКП представлена в табл. 2.

После УНКП у 18% больных уменьшился ФК стенокардии на 1 полный класс. У 15% на момент окончания курса терапии не отмечалось приступов стенокардии при обычных физических нагрузках.

В то же время 11 пациентов (13%) «не ответили» на лечение. У них достоверно не уменьшилось количество приступов стенокардии, не снизилась потребность в короткодействующих нитратах, не изменился ФК стенокардии напряжения.

Проведение УНКП не повлияло на ЧСС. До начала терапии ЧСС в среднем по группе составляло 60 ± 2 уд/мин, после – 59 ± 3 уд/мин ($p > 0,05$).

Не отмечалось достоверного изменения уровня систолического АД. До начала процедур УНКП систолическое АД составляло в среднем по группе 131 ± 7 мм рт. ст., после окончания – 129 ± 9 мм рт. ст. ($p > 0,05$). В то же время уровень диастолического АД после проведения УНКП достоверно уменьшился в среднем на 6 мм рт. ст. До начала УНКП уровень диастолического АД составлял 84 ± 4 мм рт. ст., после ее окончания – 78 ± 3 мм рт. ст. ($p < 0,01$).

При оценке влияния курса УНКП на толерантность к физической нагрузке при помощи тредмил-теста у 67% пациентов обнаружено увеличение пороговой мощности, а у 84% – продолжительности выполнения нагрузки. До начала УНКП у 77% больных регистрировалась депрессия сегмента ST более 1 мм. После окончания терапии число больных с депрессией сегмента ST более 1 мм достоверно не изменилось и составило 64% ($p > 0,05$). Несмотря на то что число лиц с положительным результатом нагрузочного теста не снизилось, после УНКП значительно увеличилась продолжительность выполняемой нагрузки с 329 ± 56 до 416 ± 63 с, среднее изменение составило 60 с ($p < 0,001$).

По данным эхокардиографии достоверного изменения размеров и объемов камер сердца установлено не было. Не отмечено достоверного увеличения ударного объема ЛЖ. При анализе фракция выброса ЛЖ в целом по группе обследованных пациентов с

фракцией выброса ЛЖ имела тенденцию к небольшому увеличению, но изменения эти оказались недовольными.

Уровень вЧСРБ после курса УНКП достоверно уменьшился в среднем по группе с $4,2 \pm 1,3$ до $1,3 \pm 0,2$ мл/л ($p < 0,01$), что отражает снижение активности субклинического воспаления и увеличение стабильности атеросклеротических бляшек. Однако необходимо отметить, что снижение вЧСРБ отмечалось только у 50% больных.

У большинства пациентов до начала реабилитации регистрировалось снижение СКФ, что ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений и неблагоприятным прогнозом. Исходные значения СКФ находились в диапазоне от 43 мл/мин/1,73 м² до 75 мл/мин/1,73 м², в среднем составляя 58 ± 11 мл/мин/1,73 м². По завершении курса УНКП наблюдалось достоверное улучшение функции почек. У лиц с исходно сниженной СКФ отмечалось ее достоверное увеличение с 54 ± 8 мл/мин/1,73 м² до 62 ± 3 мл/мин/1,73 м² ($p < 0,05$). У пациентов с исходно нормальным значением СКФ (более 60 мл/мин/1,73 м²) ее уровень практически не изменился. Исходный уровень СКФ в этой подгруппе больных составлял 81 ± 5 мл/мин/1,73 м², после курса УНКП – 83 ± 7 мл/мин/1,73 м². Похожие результаты были получены Г.Н.Арутюновым и Е.В.Звоновой при исследовании функции почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне лечения УНКП [4]. Авторы объясняют полученные результаты тем, что УНКП повышает почечный кровоток, что в свою очередь приводит к росту СКФ. Увеличение почечного кровотока происходит в связи с улучшением кровоснабжения внутренних органов благодаря ретроградному артериальному кровотоку, создающемуся во время надувания манжет контрпульсатора.

Заключение

Таким образом, опыт применения метода УНКП в реабилитации лиц с рефрактерной стенокардией напряжения III и IV ФК свидетельствует о его высокой эффективности и безопасности. После завершения терапии у больных снижается тяжесть стенокардии, увеличивается толерантность к физической нагрузке, уменьшается уровень вЧСРБ, улучшается функция почек. Данный метод может существенно улучшить состояние пациентов с тяжелым стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий при невозможности выполнить реваскуляризацию миокарда и недостаточной эффективности медикаментозной терапии.

Сведения об авторах

Долгих Оксана Алексеевна – врач-кардиолог ОБУЗ Кардиологический диспансер

Волков Алексей Николаевич – врач-кардиолог ОБУЗ Кардиологический диспансер

Романчук Светлана Викторовна – канд. мед. наук, гл. врач ОБУЗ Кардиологический диспансер, доц. каф. терапии и общей врачебной практики института последипломного образования ГБОУ ВПО ИвГМА

Шутимова Елена Алексеевна – д-р мед. наук, проф., зам. гл. врача по лечебной работе ОБУЗ Кардиологический диспансер, проф. каф. терапии и общей врачебной практики института последипломного образования ГБОУ ВПО ИвГМА. E-mail: eshutimova@yandex.ru

Литература/References

1. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Иванова Г.Е. Организационные основы кардиологической реабилитации в России: современный этап. *Кардиосоматика*. 2012; 4: 5–12. / Aronov D.M., Bubnova M.G., Ivanova G.E. The organizational bases of cardiac rehabilitation in Russia: present-day stage. *Cardiosomatics*. 2012; 4: 5–12. [in Russian]
2. Сергиенко И.В., Ежов М.В., Малахов В.В. и др. Метод наружной контрпульсации в лечении больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2004; 11: 92–6. / Sergienko I.V., Ezhov M.B., Malakhov V.V. i dr. Metod naruzhnoi kontrpul'satsii v lechenii bol'nykh isbemicheskoi bolezni'u serdtsa. *Kardiologiya*. 2004; 11: 92–6. [in Russian]
3. Любченко И.С., Андреев Д.А., Долецкий А.А. и др. Сравнительная оценка эффективности усиленной наружной контрпульсации и медикаментозной терапии у больных стенокардией при невозможности выполнения реваскуляризации миокарда. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2013; 2: 12–8. / Liubchenko I.S., Andreev D.A., Doletskii A.A. i dr. Sravnitel'naya otsenka effektivnosti usilennoi naruzhnoi kontrpul'satsii i medikamentoznoi terapii u bol'nykh stenokardiei pri nevozmozhnosti vypolneniia revaskuliarizatsii miokarda. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2013; 2: 12–8. [in Russian]
4. Арутюнов Г.П., Звонова Е.В. Метод усиленной наружной контрпульсации в клинической практике. *Сердце*. 2009; 49: 252–7. / Arutunov G.P., Zvonova E.V. Metod usilennoi naruzhnoi kontrpul'satsii v klinicheskoi praktike. *Serdts*. 2009; 49: 252–7. [in Russian]
5. Linnemeier G, Rutter MK, Barness G et al. Enhanced external counterpulsation for the relief of angina in patients with diabetes: safety, efficacy and 1-year clinical outcomes. *Am Heart J* 2003; 146 (3): 453–8.
6. Arora et al. Effect of EECPR on Exercise Induced Myocardial Ischemia and Angina Episodes. *Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1833–40.
7. Lob PH, Cleland JG, Louis A et al. Enhanced external counterpulsation in the treatment of chronic refractory angina: a long-term follow-up outcome from the International EECPR Patient Registry. *Clin Cardiol* 2008; 31 (4): 159–64.
8. Lawson WE, Hui JC, Kennard ED. Two-year outcomes in patients with mild refractory angina treated with enhanced external counterpulsation (from IERP). *Clin Cardiol* 2006; 29 (2): 69–73.
9. Taguchi I, Ogawa K, Kanaya T et al. Effects of enhanced external counterpulsation on hemodynamics and its mechanism. *Circulation* 2004; 68: 1030–14.
10. Gloekler et al. Coronary Collateral Growth by External Counterpulsation A Randomized Controlled Trial. *Heart* 2010; 96: 202–7.
11. Casey DP, Conti CR, Nichols WW. Effect of enhanced external counterpulsation on inflammatory cytokines and adhesion molecules in patients with angina pectoris and angiographic coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2008; 101 (3): 300–2.

Влияние миокардиальной цитопротекции и инотропной стимуляции на годовой прогноз у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST*, осложненным сердечной недостаточностью

М.Н.Синькова^{✉1}, Л.К.Исаков¹, Т.В.Пепеляева², Н.И.Тарасов¹, А.Т.Тепляков³, Ф.Ю.Мухарлямов⁴

¹ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава России. 65001, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а;

²ФКУЗ МСЧ МВД РФ по Кемеровской области. 65001, Россия, Кемерово, ул. Кузбасская, д. 10а;

³ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН. 634012, Россия, Томск, ул. Киевская, д. 111а;

⁴ГБУЗ Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения г. Москвы. 107140, Россия, Москва, ул. В. Красносельская, д. 21

В статье дается анализ эффективности и безопасности терапии цитопротектором мельдония дигидратом и инотропным стимулятором левосименданом на годовой прогноз у больных с инфарктом миокарда, который осложнен острой сердечной недостаточностью II–III класса по Killip, подвергнутых чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластике.

Ключевые слова: мельдония дигидрат, левосимендан, острый инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика.

✉margov@inbox.ru

Для цитирования: Синькова М.Н., Исаков Л.К., Пепеляева Т.В. и др. Влияние миокардиальной цитопротекции и инотропной стимуляции на годовой прогноз у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST*, осложненным сердечной недостаточностью. Кардиосоматика. 2015; 2:

Impact myocardial cytoprotection and inotropic stimulation at the annual prognosis in patients with myocardial infarction lifting segment *ST*, complicated heart failure

M.N.Sinkova^{✉1}, L.K. Isakov², T.V.Pepelyaeva², N.I.Tarasov¹, A.T.Teplyakov³, F.Yu.Mukharlyamov⁴

¹Kemerovo State Medical Academy of the Ministry of Health of Russian Federation. 65001, Russian Federation, Kemerovo, ul. Voroshilova, d. 22a;

²FKUZ MSCh RF MIA Kemerovo region. 65001, Russian Federation, Kemerovo, ul. Kuzbasskaia, d. 10a;

³State Organization Institute of Cardiology. 634012, Russian Federation, Tomsk, ul. Kievskaya, d. 111a;

⁴Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of Moscow Healthcare Department. 107140, Russian Federation, Moscow, ul. V. Krasnosel'skaia, d. 21

The article analyzes the effectiveness and safety of treatment cytoprotectant meldonium dihydrate and inotropic stimulator of levosimendan on an annual prognosis in patients with myocardial infarction complicated by acute heart failure II–III class Killip, subjected to percutaneous transluminal coronary angioplasty.

Key words: meldonium dihydrate, levosimendan, acute myocardial infarction, congestive heart failure, percutaneous transluminal coronary angioplasty.

✉margov@inbox.ru

For citation: Sinkova M.N., Isakov L.K., Pepelyaeva T.V. et al. Impact myocardial cytoprotection and inotropic stimulation at the annual prognosis in patients with myocardial infarction lifting segment *ST*, complicated heart failure. Cardiosomatics. 2015; 6 (2):

Актуальность

За минувшие 30 лет представления врачей о диагностике и лечении инфаркта миокарда (ИМ) претерпели кардинальные изменения. Совершенно очевидно, что одной из основных стратегических целей ИМ являются ранняя реперфузия миокарда или коронарная реваскуляризация, а также предотвращение дальнейшего тромбообразования. Приоритетным направлением в лечении ишемической болезни сердца (ИБС), в частности ИМ, остается улучшение прогноза

путем профилактики [1]. Эти цели достигаются осуществлением мероприятий по изменению образа жизни, использованием инвазивных и фармакологических вмешательств. Приблизительно у 30% больных, перенесших ИМ, развивается сердечная недостаточность (СН). Прогноз у таких больных неблагоприятный. Летальность достигает 50% в течение первого года. Почти у 1/2 больных с клиническими признаками СН фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) не достигает 40%, что является прогностиче-

Рис. 1. Годовая смертность больных, перенесших ИМ.

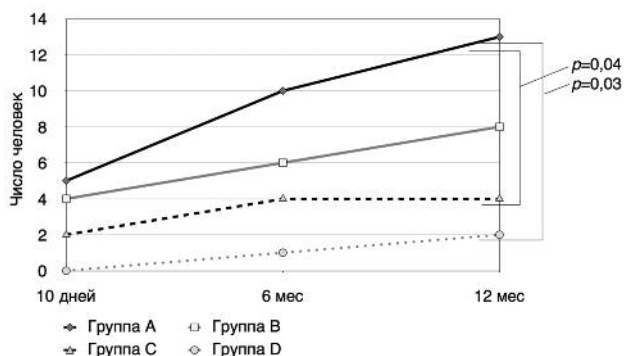
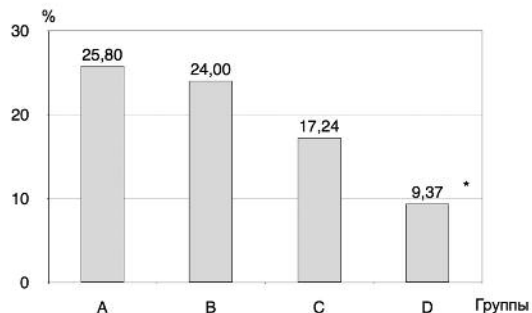


Рис. 2. Повторный ИМ в течение 12 мес наблюдения, %.



*Здесь и далее в рис. 3, 4, табл. 2: $p < 0,05$ в сравнении с группой стандартной терапии.

ски неблагоприятным фактором в развитии ИБС [2]. Своевременное и рациональное назначение коронароактивных препаратов, дезагрегантов, гиполипидемической терапии позволяет существенно улучшить результаты восстановительного лечения и оптимизировать прогноз больных с острыми формами ИБС [3]. В лечении ИМ и предупреждении его осложнений имеется ряд нерешенных, порой противоречивых вопросов [4]. В последнее время усилился интерес к использованию препаратов с цитопротективным эффектом, увеличению доз статинов, применению омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. В настоящее время доказано отсутствие эффекта поляризующей смеси, солей магния для профилактики аритмий, однако зачастую практикующие врачи используют эти средства в лечении ИМ. Остается вопрос о применении антикоагулянтов, как прямых, так и непрямых, продолжительности их использования и дозировках [5].

Перспективным направлением современной кардиологии является поиск и применение лекарственных препаратов, позволяющих сохранить жизнеспособный миокард в зоне инфаркта. В настоящее время отсутствуют убедительные данные о том, насколько эффективно и безопасно сочетанное применение цитопротекторов и инотропных стимуляторов в острой стадии ИМ, осложненного СН.

Поэтому, хотя в арсенале врачей и имеется большое количество лекарственных препаратов для лечения и профилактики ИМ, выбор правильной тактики терапии как после инвазивных вмешательств, так и без них остается весьма сложным.

Цель исследования – оценить влияние терапии цитопротектором мельдония дигидратом и инотропным стимулятором левосименданом на годовой прогноз у больных с ИМ, который осложнен острой СН II–III класса по Killip, подвергнутых чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластике (ЧТКА).

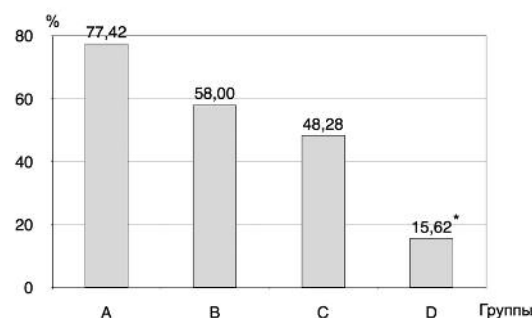
Материал и методы

В исследование были включены 130 больных (50 женщин, 80 мужчин) в возрасте от 43 до 75 лет с ИМ с подъемом сегмента ST, наличием СН II–III по Killip, поступивших в первые 12 ч от начала заболевания в отделение острой коронарной патологии Кемеровского кардиологического диспансера.

К критериям включения относились:

- пациенты с острым ИМ, осложненным СН II–III класса по Killip, выжившие в течение первых 3 сут с момента госпитализации;

Рис. 3. Частота прогрессирования стенокардии в течение 12 мес, %.

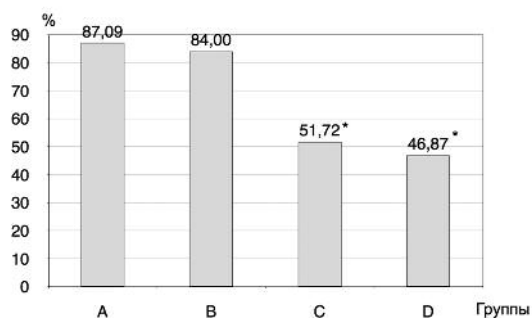


- проведение ЧТКА симптомзависимой коронарной артерии в первые 12 ч от ИМ;
- ФВ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) $< 40\%$;
- возраст от 40 до 75 лет включительно;
- отсутствие психических заболеваний в анамнезе;
- при наличии сопутствующих хронических заболеваний – фаза ремиссии;
- подписание больным информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- признаки кардиогенного шока на момент госпитализации;
- серьезная сопутствующая патология, требующая медикаментозной коррекции (острые и хронические заболевания легких, тяжелое течение сахарного диабета, печеночная и почечная недостаточность, острое нарушение мозгового кровообращения, перенесенное в течение предыдущих 6 мес, психические и моторные нарушения, онкологические заболевания)
- невозможность последующего наблюдения.

До включения в исследование все пациенты получали традиционную медикаментозную терапию, включавшую комбинацию β -адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, антагонисты кальция, статины, нитраты, дезагреганты до стабилизации гемодинамики. На 3-и сутки течения ИМ, после стабилизации состояния, на этапе включения в исследование методом случайной выборки пациенты были разделены на группы (рис. 1): группа A ($n=36$) – пациенты, получавшие стандартную комплексную терапию, включавшую нитраты, аспирин, клопидогрел, тиазидные и петлевые диуретики, антагонисты альдостерона, β -адреноблока-

Рис. 4. Повторные госпитализации пациентов в течение 12 мес после перенесенного ИМ, %.

торы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; группа В (n=29) – больные, получавшие стандартную терапию и терапию цитопротектором мельдония дигидратом в течение 10 дней после рандомизации в виде внутривенной инфузии, группа С (n=31) – пациенты, получавшие стандартную терапию и терапию инотропным стимулятором левосименданом на 3-и сутки течения ИМ в виде однократной внутривенной инфузии, группа D (n=34) – применявшие стандартную терапию, терапию мельдония дигидратом в течение 10 дней после рандомизации, лечение левосименданом на 3-и сутки течения ИМ в виде однократной внутривенной инфузии. Этап реконвалесценции ИМ (амбулаторно-поликлинический этап) предусматривал оценку через 12 мес следующих показателей:

- 1) клинических особенностей течения постинфарктного периода;
- 2) тест шестиминутной ходьбы (ТШХ);
- 3) ЭхоКГ-контроль внутрисердечной гемодинамики.

Статистическая обработка результатов

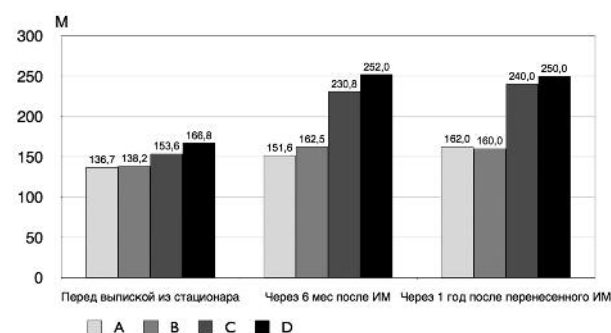
Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ STATISTICA 8.0.360.0 (StatSoft, Inc.). Для оценки показателей до и после лечения применялись непараметрические критерии (Уилкоксона, Манна–Уитни). Дополнительно проводился анализ различия частот в трех и более группах с использованием метода Краскела–Уоллиса. Анализ различия частот в двух независимых группах велся при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью, критерия χ^2 с поправкой Йетса; рассчитывали: медиану, верхний и нижний квартили (Med(25;75pers)). Уровень статистической значимости (p) принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Нами отмечено достоверное уменьшение смертности больных с сочетанным применением цитопротектора и левосимендана (см. рис. 1).

Следует отметить тенденцию к уменьшению смертности в группе В. Сходные данные получены и при анализе частоты возникновения повторных ИМ (рис. 2). Отмечено, что при сохранении достоверности в дальнейшем уменьшении частоты повторных ИМ в группе D статистической значимости подобного показателя при имеющейся тенденции к его улучшению так и не было достигнуто.

На примере четырех групп больных, которые перенесли ИМ, осложненный СН, нами изучена годовая частота прогрессирования стенокардии (рис. 3).

Рис. 5. ТШХ через 12 мес после перенесенного ИМ, м.

В группе со стандартной терапией прогрессирование стенокардии наблюдалось у 24 (77,42%) пациентов, в группе В (с дополнительным применением мельдония дигидрата) частота встречаемости прогрессирования стенокардии также оставалась высокой, наблюдалась у 17 (58%) пациентов, статистически значимого снижения встречаемости не получено; $p>0,05$. В группе С (использование левосимендана) встречаемость прогрессирования стенокардии в течение года снизилась статистически значимо, наблюдалась у 14 (48,28%) больных; $p=0,038$. В группе D с применением комбинации стандартной терапии мельдония дигидрата и левосимендана частота встречаемости прогрессирующей стенокардии была достоверно ниже, чем в группе стандартной терапии, сохранив достигнутую к 6-му месяцу наблюдения разницу по этому показателю; $p=0,007$.

Тем самым назначение дополнительных препаратов, таких как левосимендан и мельдония дигидрат, в сочетании и по отдельности, статистически значимо снижает частоту прогрессирования стенокардии у пациентов в течение первого года жизни после перенесенного ИМ, осложненного СН, однако максимальный эффект был достигнут с назначением комбинированной терапии в составе мельдония дигидрата, левосимендана и стандартной терапии.

В группе со стандартным подходом к лечению ИМ 20 (64,52%) пациентов обратились за медицинской помощью в связи с декомпенсацией хронической СН (ХСН), которая в группе В встречалась у 15 (60%) больных, но осталась достоверно незначимой и к концу первого года; $p>0,05$. В группе С с назначением левосимендана в острой стадии ИМ частота встречаемости декомпенсации ХСН статистически значимо снизилась, наблюдалась у 9 (31,03%) пациентов; $p=0,034$. При комбинированном назначении мельдония дигидрата, левосимендана и стандартной терапии в группе D данное осложнение течения ИБС наблюдалось у 9 (28,12%) пациентов, сохраняя достигнутое к 6-му месяцу наблюдения статистически значимое различие с группой стандартной терапии.

Анализируя изложенное, мы пришли к выводу, что, несмотря на высокую частоту декомпенсации ХСН у больных, которые перенесли ИМ, осложненный СН, и которые подверглись чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) симптоматической коронарной артерии, назначение как левосимендана, так и мельдония дигидрата в сочетании со стандартной терапией в острой стадии ИМ снижает частоту декомпенсаций ХСН в постинфарктный период.

Похожие показатели получены и при анализе частоты повторных госпитализаций в течение года на-

Таблица 1. Проведение реваскуляризации миокарда в течение 1 года после перенесенного ИМ

Реваскуляризация	Группа А (n=36)		Группа В (n=29)		Группа С (n=31)		Группа D (n=34)		Н	Р
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Плановое ЧКВ	7	19,4	8	27,59	7	22,58	6	17,65	6,021	0,111
Экстренное ЧКВ	8	22,22	6	20,6	4	12,9	4	11,76	7,61	0,055
Аортокоронарное шунтирование	8	22,22	4	13,79	11	3,55	11	3,23	5,270	0,153
ЧКВ всего	15	41,67	14	48,28	12	38,7	12	35,29	6,221	0,1014

Таблица 2. ЭхоКГ через 1 год после перенесенного ИМ

Группы	Группа А (n=36)	Группа В (n=29)	Группа С (n=31)	Группа D (n=34)	Н	Р
ФВЛЖ (средняя; медиана; интерквартильный размах)	37,2; 37; 36–39	36,65; 36; 34–38	40,08; 40; 39–42	40,96*; 40; 38–44	26,777	0
КДО (средний; медиана; интерквартильный размах)	218; 220; 210–225	222,25; 220; 210–232,5	211,15; 210; 190–225	211,29; 210; 190–225	4,321	0,229
КСО (средний; медиана; интерквартильный размах)	117,99; 135,45; 124,7–145,1;	111,25; 133,82; 120,55–143,25	110,06*; 119; 106,4–137,6	108,89*; 112; 104,5–138,6	1,1677	0,086

Примечание. КСО – конечный систолический объем, КДО – конечный диастолический объем.

блюдения (рис. 4): в данный период сохранялся благоприятный эффект назначения как левосимендана, так и комбинации левосимендана и мельдония дигидрата, достигнутый к 6-му месяцу наблюдения.

Анализ ТШХ через 12 мес после перенесенного ИМ, осложненного СН (рис. 5), выявил существенную прибавку в преодолеваемой дистанции в группе С (с применением левосимендана) и группе D (с применением левосимендана и мельдония дигидрата), что свидетельствует об отсутствии нивелирования положительного эффекта при применении этих препаратов в острой стадии осложненного ИМ в течение последующего года наблюдения.

Количество плановых реваскуляризаций (табл. 1) в исследуемых группах статистически значимо не различалось, что обусловлено схожей ангиографической картиной на момент включения пациентов в исследование. Экстренные ЧКВ в течение 12 мес после перенесенного ИМ, осложненного СН, в группах С и D выполнялись реже, что и следовало ожидать после получения данных о статистически значимом снижении частоты обострений ИБС в этих группах. Учитывая стоимость выполнения таких процедур, следует говорить и об экономической эффективности применения левосимендана как отдельно, так и в комбинации с мельдония дигидратом, хотя изучение таковой и не являлось целью настоящей работы.

При анализе показателей внутрисердечной гемодинамики через 12 мес (табл. 2) нами определено достоверное улучшение сократительной миокарда ЛЖ и показателя конечного систолического объема в группе D. В других группах ФВ статистически значимо не различалась. Таким образом, более высокий показатель ФВ в группе комбинированного лечения является благоприятным прогностическим признаком у таких пациентов, что подтверждено нами и ранее при анализе неблагоприятных событий в течение 12 мес наблюдения.

Выводы

Комбинированное применение цитопротектора мельдония дигидрата и инотропного стимулятора левосимендана у больных, которые перенесли ИМ, осложненный СН II–III класса по Killip, подвергнутых ЧТКА в первые 12 ч от начала развития симптомов, улучшает годовой прогноз, способствуя снижению частоты реинфарктов, повторных госпитализаций, связанных с прогрессированием ИБС и СН.

Совместное применение цитопротектора мельдония дигидрата и инотропного стимулятора левосимендана у больных, которые перенесли ИМ, осложненный СН, приводит к улучшению внутрисердечной гемодинамики, что проявляется в достоверном увеличении ФВЛЖ, регистрируемом спустя 12 мес после индексного события.

Литература/References

1. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Погосова Г.В. Постстационарный этап реабилитации больных ишемической болезнью сердца. Сердце. 2005; 2: 103–7. / Aronov D.M., Bubnova M.G., Pogosova G.V. Poststationarnyi etap reabilitatsii bol'nykh ishemicheskoi bolezniyu serdtsa. Serdtse. 2005; 2: 103–7. [in Russian]
2. Бойцов С.А. Прогресс в терапии, особенности и проблемы современной клинической практики. Тер. Архив. 2008; 4: 76–8. [in Russian]
3. Карпов, Ю.А., Сорокин Е.В., Фомичева О.А. Воспаление и атеросклероз – состояние проблемы и нерешенные вопросы. Сердце. 2003; 6: 94. / Karpov, Yu.A., Sorokin E.V., Fomicheva O.A. Vospalenie i ateroskleroz – sostoianie problemy i neresbennye voprosy. Serdtse. 2003; 6: 94. [in Russian]
4. Явлов И.С. Принципы лечения острой сердечной недостаточности. Медицина неотложных состояний. 2011; 1–2 (32–33). / Iavelov I.S. Printsipy lecheniia ostroi serdechnoi nedostatochnosti. Meditsina neotlozhnykh sostoianii. 2011; 1–2 (32–33). [in Russian]
5. Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Перспективы в лечении хронической сердечной недостаточности. Вестн. НИИТ и ИО. 2005. / Mareev V.Iu., Belenkov Yu.N. Perspektivy v lechenii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. Vestn. NIIT i IO. 2005. [in Russian]
6. Садовникова И.И. Кардиопротекторы. Недооцененные возможности. РМЖ. 2009; 17 (18). / Sadovnikova I.I. Kardioprotektory. Nedootsenennye vozmozhnosti. RMZh. 2009; 17 (18). [in Russian]
7. Сидоренко БА, Преображенский Д.В., Батыралиев Т.А. и др. Современные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности у взрослых больных (по материалам рекомендаций Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца 2005 г.). Кардиология. 2006; 4: 95–102. / Sidorenko BA, Preobrazhenskii D.V., Batoryaliev T.A. i dr. Sovremennye podkhody k lecheniiu khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti u vzroslykh bol'nykh (po materialam rekomendatsii Amerikanskoi kollegii kardiologov i Amerikanskoi assotsiatsii serdtsa 2005 g.). Kardiologiya. 2006; 4: 95–102. [in Russian]

8. Barton M, Kiowski W. The Therapeutic potential of endothelin receptor antagonists in cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep* 2001; 3: 322–30.
9. Daly CA, de Stavola B, Sendon JL et al. Predicting prognosis in stable angina: results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ* 2006; 332: 262–7.

Сведения об авторах

Синькова Маргарита Николаевна – канд. мед. наук, ГБОУ ВПО КемГМА. E-mail: margov@inbox.ru

Исаков Леонид Константинович – канд. мед. наук, ГБОУ ВПО КемГМА. E-mail: isakov@inbox.ru

Пепеляева Татьяна Васильевна – канд. мед. наук, ФКУЗ МСЧ МВД РФ по Кемеровской области. E-mail: doccard-ktv@mail.ru

Тарасов Николай Иванович – д-р мед. наук, проф. ГБОУ ВПО КемГМА

Тепляков Александр Трофимович – д-р мед. наук, проф. акад. РАЕН, ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН

Мухарлямов Федор Юрьевич – д-р мед. наук, ГБУЗ МНПЦ МРВСМ, рук. отд. медицинской реабилитации больных с заболеваниями бронхолегочной системы, проф. каф. реабилитационной и спортивной медицины Института повышения квалификации ФМБА России. E-mail: fedormed1@rambler.ru

— * —

Кардиоренальный прогноз у больных, подвергшихся кардиохирургическим вмешательствам, осложненным острым повреждением почек

Б.Г.Искендеров✉, О.Н.Сисина

ГБОУ ДПО Пензенский институт усовершенствования врачей Минздрава России. 440060, Россия, Пенза, ул. Стасова, д. 8а

Проанализированы частота развития острого повреждения почек (ОПП) у пациентов, подвергшихся разным кардиохирургическим вмешательствам, и его влияние на кардиоренальный прогноз в зависимости от исходной функции почек. Обследованы 1126 больных (586 мужчин и 536 женщин) в возрасте от 32 до 68 лет ($62,3 \pm 5,2$ года), у которых выполнялись коррекция клапанных пороков сердца, аортокоронарное шунтирование (АКШ) и их сочетание. У 656 лиц (1-я группа) до операции величина скорости клубочковой фильтрации составила выше 60 мл/мин/1,73 м² и у 470 пациентов (2-я группа) – от 59 до 45 мл/мин/1,73 м², определяемая по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). ОПП диагностировали по уровню креатинина сыворотки, используя критерии AKIN (Acute Kidney Injury Network). В ранний послеоперационный период ОПП в 1-й группе диагностировалось у 23,9% больных и во 2-й – у 38,7% ($p < 0,001$). Во 2-й группе послеоперационные осложнения были значительно чаще, чем в 1-й. Внутрибольничная летальность в 1-й группе составила 4,9%, в том числе у лиц с ОПП – 14,1%, а во 2-й – 12,1 и 18,1% соответственно. По результатам 12-месячного наблюдения, регресс почечной дисфункции во 2-й группе отмечен у 47,9% лиц, перенесших ОПП, и у 56,9% пациентов – без ОПП. Наоборот, прогрессирование хронической болезни почек (ХБП) во 2-й группе выявлено у 11,0% больных, перенесших ОПП, и у 4,5% – без него ($p = 0,013$). В 1-й группе у 5,7% лиц, перенесших ОПП, наблюдалось развитие ХБП. Во 2-й группе программный гемодиализ проводился у 5,2% пациентов, перенесших ОПП, и у 0,7% лиц, не имевших ОПП ($p = 0,01$). За 12 мес наблюдения после АКШ неблагоприятные кардиоваскулярные события в 1-й группе у больных, перенесших ОПП, обнаруживались чаще, чем у пациентов без ОПП, а также во 2-й группе у лиц с прогрессированием ХБП. Сердечно-сосудистая смертность в течение 12 мес после выписки из стационара в 1-й группе у больных, перенесших ОПП, составила 7,8%, у пациентов без ОПП – 2,0% ($p < 0,01$) и во 2-й – 11,8 и 5,2% соответственно ($p < 0,05$). Обнаружено, что развитие послеоперационного ОПП и прогрессирование течения ХБП после кардиохирургических вмешательств ассоциируются с неблагоприятным кардиоренальным прогнозом.

Ключевые слова: кардиоренальный прогноз, кардиохирургические вмешательства, острое повреждение почек, хроническая болезнь почек.

✉iskenderovbg@mail.ru

Для цитирования: Искендеров Б.Г., Сисина О.Н. Кардиоренальный прогноз у больных, подвергшихся кардиохирургическим вмешательствам, осложненным острым повреждением почек. КардиоСоматика. 2015; 6 (2):

The cardiorenal prognosis in patients underwent cardiac surgery therapy complicated by an acute kidney injury

B.G.Iskenderov, O.N.Sisina

Penza Institute of Post-graduate Medical Training of the Ministry of Health of the Russian Federation. 440060, Russian Federation, Penza, ul. Stasova, d. 8A

Frequency of development of the acute kidney injury (AKI) in patients underwent different cardiac interventions, and its influence on the cardiorenal prognosis depending on initial function of kidneys is analyzed. 1126 patients (586 men and 536 women) aged from 32 till 68 years (62.3 ± 5.2 years) at which at which prosthetics of valves of heart, coronary artery bypass grafting (CABG) and their combination are examined. In 656 patients (the 1st group) before operation the glomerular filtration rate (GFR) was upper than 60 ml/min/1.73 m² and in 470 patients (the 2nd group) ranged from 59 to 45 ml/min/1.73 m², determined by a formula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). AKI was diagnosed by level of serum creatinine (sCr) using criteria of AKIN (Acute Kidney Injury Network). In early postoperative period AKI was diagnosed in 23.9% of patients in the 1st group and in 38.7% of patients in the 2nd group ($p < 0.001$). The frequency of the early postoperative complications was higher in the 2nd group than in the 1st group. The in-hospital mortality in the 1st group accounted for 4.9%, including patients with AKI (14.1%), and in the 2nd group – 12.1 and 18.1% respectively. By results of 12-month observation, regress of renal dysfunction in the 2nd group is noted in 47.9% of the patients with AKI and in 56.9% of patients – without AKI. On the contrary, progressing of the chronic kidney disease (CKD) in the 2nd group is revealed in 11.0% of the patients with AKI and in 4.5% – without AKI ($p = 0.013$). In the 2nd group the program hemodialysis in 5.2% of the patients who had AKI and in 0.7% of patients without AKI was required ($p = 0.01$). Within 12 months of observation after CABG adverse cardiovascular events in the 1st group in patients who had AKI were found more often than in patients without AKI, and also in the 2nd group in patients with progressing of CKD. Cardiovascular mortality within 12 months after discharge from hospital in the 1st group in the patients who had AKI accounted for 7.8%, in patients without AKI 2.0% ($p < 0.01$) and in the 2nd group – 11.8 and 5.2% respectively ($p < 0.05$). It is revealed that development of postoperative AKI and progressing of a previous CKD after cardiac surgery therapy are associated with the adverse cardiorenal prognosis.

Key words: cardiorenal prognosis, cardiac interventions, acute kidney injury, chronic kidney disease.

✉iskenderovbg@mail.ru

For citation: Iskenderov B.G., Sisina O.N. The cardiorenal prognosis in patients underwent cardiac surgery therapy complicated by an acute kidney injury. CardioSomat. 2015; 6 (2):

Введение

Современная кардиология и нефрология между собой тесно интегрированы, что связано с общностью факторов риска заболеваний почек и сердечно-сосудистой системы, универсальными патогенетическими механизмами, взаимоотягочающим прогнозом и взаимосвязанной терапевтической стратегией нефро- и кардиопротекции [1–3]. Численность пациентов с коморбидными кардиоваскулярными и ренальными поражениями имеет устойчивую тенденцию к росту в мире [3, 4]. Этому способствуют старение населения планеты, совершенствование диагностических методов, введение новых понятий о кардиоренальном синдроме, кардиоренальном континууме, хронической болезни почек (ХБП), а также риск-стратификации нефрологических пациентов и т.д. [1, 2, 5]. Все это дает основание рассматривать кардионефрологию как междисциплинарную область науки и медицинской практики.

Важно отметить, что расширение сети медицинских учреждений по оказанию высокотехнологичных видов помощи населению способствовало увеличению численности больных, подвергшихся кардиохирургическим вмешательствам, и повышению интереса к изучению кардиоренальных взаимоотношений [6]. Это вызвано также неуклонным ростом обнаружения ХБП у кардиологических пациентов, в том числе нуждающихся в хирургическом лечении [2, 6].

Известно, что кардиохирургическое вмешательство с применением искусственного кровообращения является серьезным фактором риска развития острого повреждения почек (ОПП), частота которого колеблется от 13 до 50% [7–9]. Также показано, что развитие ОПП в ранний послеоперационный период ассоциируется с высокой госпитальной и отдаленной смертностью [10, 11]. Особенно большого внимания заслуживает изучение кардиоренального прогноза у лиц с ХБП после кардиохирургических вмешательств [7, 12]. По данным разных авторов, частота развития ОПП у пациентов с ХБП, подвергнутых операциям на сердце, достигает 60,0% [8, 13, 14].

Однако результаты исследований, посвященных оценке отдаленного прогноза у лиц с ХБП, перенесших кардиохирургические вмешательства, осложненные развитием ОПП, противоречивы. Так, наряду с регрессом почечной дисфункции, вызванным улучшением сократительной и насосной функций сердца после реваскуляризации миокарда и коррекции клапанных пороков [7, 15], отмечается также прогрессирование ХБП, требующей проведения заместительной почечной терапии – ЗПТ [10, 12]. Таким образом, важно учитывать отдаленный кардиоренальный прогноз в зависимости от наличия почечной дисфункции у больных, подвергшихся кардиохирургическим вмешательствам. Именно поэтому изучение влияния ОПП, развившегося в раннем периоде кардиохирургических вмешательств, у больных с предшествующей ХБП представляется актуальным.

Цель исследования: определение ближайшего и отдаленного кардиоренального прогноза в зависимости от исходного функционального состояния почек и развития послеоперационного ОПП у пациентов, подвергшихся кардиохирургическим вмешательствам с применением искусственного кровообращения.

Материал и методы

В клиническое исследование были включены 1126 больных (595 мужчин и 531 женщина) в возрасте от 32 до 68 лет (средний возраст – $62,3 \pm 5,2$ года). Из них у 495 пациентов выполнялись протезирование/пластика клапанов сердца, у 487 лиц – аортокоронарное шунтирование (АКШ) и/или маммарно-коронарное шунтирование и у 144 – сочетанные операции. Операции проводились в ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии (Пенза), и через 5–7 дней после операции больные для дальнейшей терапии переводились в кардиологическое отделение ГБУЗ Городская клиническая больница скорой медицинской помощи им. Г.А.Захарина. До операции у 656 (58,3%) пациентов величина скорости клубочковой фильтрации (СКФ), вычисляемая по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), составила более 60 мл/мин/1,73 м² (1-я группа) и у 470 (41,7%) – от 59 до 45 мл/мин/1,73 м² (2-я группа). Критерии исключения из исследования: больные, перенесшие инфаркт миокарда за 3 мес и мозговой инсульт за 6 мес до операции; первичные заболевания почек; контраст-индуцированная нефропатия; повторные кардиохирургические вмешательства.

ОПП диагностировали и классифицировали по уровню креатинина сыворотки крови (sCr), используя критерии AKIN (Acute Kidney Injury Network) [16, 17]. Содержание sCr определяли за 2–3 дня до операции, после операции – ежедневно в стационаре, а также через 3, 6 и 12 мес. Результаты предстоящей операции прогнозировали путем вычисления суммарного оперативного кардиоваскулярного риска – индекса EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation).

Для оценки исходов ОПП изучали динамику максимальных уровней sCr при развитии ОПП после АКШ. Транзиторное ОПП означало восстановление дооперационных уровней sCr, в том числе у лиц с ХБП, в течение 4 нед [16, 17]. У больных, перенесших ОПП, манифестация ХБП предполагала сохранение величины СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² в течение 3 мес и более, что, в свою очередь, свидетельствовало о персистирующем ОПП [5]. Стойкое увеличение исходных величин СКФ у пациентов с ХБП в течение года после операции рассматривалось как регресс почечной дисфункции, а прогрессирование предшествующей ХБП независимо от развития ОПП характеризовалось снижением величины СКФ на 5 мл/мин/1,73 м² за год [5].

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP – Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом института. До включения в исследование больные подписывали письменное информированное согласие.

Полученные данные были обработаны методами вариационной статистики с использованием пакета программ Statistica версии 6.0. Нормальность распределения признака определяли по тесту Колмогорова–Смирнова. Достоверность различия средних показателей устанавливали с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение частот бинарного признака в

Таблица 1. Сравнение исходных характеристик обследованных в группах в зависимости от развития ОПП после операции (M±SD)

Признаки	1-я группа (n=656)	2-я группа (n=470)	p
Мужчины	339 (51,7%)	253 (53,8%)	>0,05
Возраст, годы	62,2±3,2	63,2±2,9	0,023
Инфаркт миокарда	67 (10,2%)	76 (16,2%)	0,004
Ишемический инсульт	73 (11,1%)	78 (16,6%)	0,01
Давность порока сердца	7,2±1,5	9,6±2,3	<0,001
Индекс EuroSCORE, баллы	5,8±0,9	8,7±1,4	<0,001
Артериальная гипертензия	303 (46,2%)	261 (55,5%)	0,002
Сахарный диабет типа 2	129 (19,7%)	124 (26,4%)	0,01
ХСН II–III функционального класса	91 (13,9%)	101 (21,5%)	0,001
ФП	95 (14,5%)	97 (20,6%)	0,009
Анемия (гемоглобин <110 г/л)	42 (6,4%)	49 (10,4%)	0,02
Ожирение	157 (23,9%)	144 (30,6%)	0,015
Количество сосудистых шунтов	2,94±1,03	3,84±1,12	0,006
Количество скорректированных пороков	2,03±0,42	2,58±0,35	0,017
sCr, мкмоль/л	79,4±8,5	87,5±7,3	0,022
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	75,6±7,0	54,6±4,5	<0,001

Таблица 2. Ранние послеоперационные осложнения в зависимости от исходной функции почек и развития ОПП

Осложнения и показатели функции почек	1-я группа (n=656)			2-я группа (n=470)		
	ОПП (–)	ОПП (+)	p	ОПП (–)	ОПП (+)	p
	n=499	n=157		n=288	n=182	
Острый инфаркт миокарда	22 (4,4%)	15 (9,6%)	0,025	25 (8,7%)	19 (10,4%)	>0,05
Ишемический инсульт	26 (5,2%)	17 (10,8%)	0,022	28 (9,7%)	22 (12,1%)	>0,05
ОСН III–IV класса по Killip	29 (5,8%)	21 (13,4%)	0,003	31 (10,8%)	33 (18,1%)	0,033
Желудочковые аритмии	47 (9,4%)	27 (17,2%)	0,011	43 (14,9%)	39 (21,4%)	>0,05
Пароксизмы ФП и/или трепетания предсердий	59 (11,8%)	33 (21,0%)	0,006	53 (18,4%)	51 (28,0%)	0,02
Постперикардотомный синдром	35 (8,8%)	19 (12,1%)	>0,05	30 (10,4%)	27 (14,8%)	>0,05
Сепсис	24 (4,8%)	12 (7,6%)	>0,05	26 (9,0%)	19 (10,4%)	>0,05
Максимальные уровни sCr, мкмоль/л, M±SD	80,7±8,6	195,9±44,6	<0,001	102,2±9,9	239,4±43,2	<0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , M±SD	79,3±8,0	43,5±3,4	<0,001	56,2±4,0	43,8±3,6	0,007
Проведение сеансов гемодиализа	–	14 (8,9%)	–	–	32 (17,6%)	–
Внутрибольничная летальность	10 (2,0%)	16 (10,2%)	<0,001	19 (6,6%)	29 (15,9%)	0,002

оценке возможного влияния признака на событие осуществлялось по методике «2х2» путем определения непараметрического критерия χ^2 с поправкой по Йетсу. Данные были представлены в виде среднеарифметическое (M) ± стандартное отклонение (SD). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

С учетом динамики sCr в ранний послеоперационный период ОПП диагностировали у 157 (23,9%) больных 1-й группы и 182 (38,7%) пациентов 2-й ($\chi^2=27,8$; $p < 0,001$). В результате в каждой группе выделялись две подгруппы лиц – с ОПП и без него.

Ретроспективный анализ исходных клинико-инструментальных данных в группах выявил, что во 2-й группе в сравнении с 1-й в анамнезе чаще обнаруживались инфаркт миокарда, ишемический инсульт, застойная хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и фибрилляция предсердий – ФП (табл. 1).

Во 2-й группе исходные показатели СКФ были достоверно ниже, а уровень sCr выше, чем в 1-й. Индекс EuroSCORE был достоверно выше у лиц с ОПП в сравнении с больными без ОПП в обеих группах, а также у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й независимо от развития ОПП. Сравнение течения раннего послеоперационного периода показало, что

в обеих группах острая сердечная недостаточность (ОСН) III–IV класса по Killip и пароксизмы ФП/трепетания предсердий достоверно чаще встречались у лиц с ОПП (табл. 2).

Кроме того, в 1-й группе периоперационный инфаркт миокарда и инсульт у пациентов с ОПП обнаруживались чаще, чем у больных без ОПП ($p < 0,05$).

Кроме того, в обеих группах у лиц с ОПП в сравнении с пациентами без ОПП максимальные уровни sCr оказались достоверно выше, а величины СКФ – достоверно ниже. Сеансы гемодиализа проводились чаще во 2-й группе, чем в 1-й: 17,6% против 8,9% ($\chi^2=4,68$; $p=0,031$). Внутрибольничная летальность у лиц с ОПП в сравнении с больными без ОПП была достоверно выше в обеих группах, а также во 2-й группе у пациентов без ОПП по сравнению с 1-й ($p=0,002$).

Показано, что III стадия ОПП, согласно критериям AKIN, во 2-й группе обнаруживалась чаще, чем в 1-й (табл. 3).

Кроме того, в 1-й группе у 10 (5,7%) больных, перенесших ОПП персистирующего течения, в дальнейшем отмечалась манифестация ХБП. Во 2-й группе регресс ХБП у пациентов, перенесших ОПП, выявлен в 47,9% случаев и у лиц без ОПП – в 56,9% ($p > 0,05$), однако прогрессирование ХБП – в 11,0 и 4,5% случаев соответственно ($\chi^2=6,20$; $p=0,013$).

Таблица 3. Стадии и исходы ОПП в сравниваемых группах

Стадии ОПП, течение ОПП и ХБП	1-я группа (n=157)		2-я группа (n=182)	
	абс.	%	абс.	%
I стадия	103	65,6	59	32,4**
II стадия	45	28,7	82/	45,1*
III стадия	9	5,7	41/	22,5**
Транзиторное ОПП	104	66,2	85/	46,7**
Переход ОПП в ХБП	10	5,7	—	
Регресс ХБП	—		87	47,9
Прогрессирование ХБП	—		20	11,0

Примечание. Различие по сравнению с 1-й группой: * $p<0,01$; ** $p<0,001$.

Таблица 4. Сравнение клинических исходов кардиохирургических вмешательств через 12 мес в зависимости от наличия дисфункции почек

Признаки	1-я группа (n=630)		2-я группа (n=422)	
	ОПП (–)	ОПП (+)	ОПП (–)	ОПП (+)
	n=489	n=141	n=269	n=153
Острый инфаркт миокарда	15 (3,1%)	11 (7,8%)*	20 (7,4%)	14 (9,2%)
Чрескожные коронарные вмешательства	7 (1,4%)	7 (5,0%)*	9 (3,3%)	8 (5,2%)
Ишемический инсульт	20 (4,1%)	13 (9,2%)*	19 (7,1%)	17 (11,1%)
Прогрессирование ХСН	23 (4,7%)	8 (5,7%)	18 (6,7%)	14 (9,2%)
Программный гемодиализ	—	—	2 (0,7%)	8 (5,2%)*
sCr, мкмоль/л, M±SD	79,3±7,7	82,1±8,3	85,5±7,6	94,8±8,4*
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , M±SD	76,4±6,9	73,5±6,0	69,4±5,2	65,7±5,8
Сердечно-сосудистая смертность	10 (2,0%)	11 (7,8%)*	14 (5,2%)	18 (11,8%)*

Примечание. Различие между больными, перенесшими ОПП, и без него в группах: * $p<0,05$; ** $p<0,01$.

Оценка отдаленных результатов спустя 12 мес после операции на сердце показала, что в 1-й группе у больных, перенесших ОПП, частота инфаркта миокарда, инсульта и чрескожных коронарных вмешательств была достоверно выше, чем у лиц без ОПП (табл. 4).

Во 2-й группе у больных, перенесших ОПП, уровни sCr были достоверно ($p=0,036$) выше, чем у пациентов без ОПП. Величины СКФ в 1-й группе как при наличии ($p=0,026$), так и при отсутствии послеоперационного ОПП ($p=0,034$) оказались достоверно выше, чем во 2-й. Кроме того, сердечно-сосудистая смертность в течение года после выписки из стационара была достоверно выше у пациентов, перенесших ОПП, чем у лиц, не имевших послеоперационного ОПП, в обеих группах. Следует отметить, что при отсутствии ОПП смертность в 1-й группе была достоверно ниже, чем во 2-й ($p=0,031$).

Необходимо отметить, что во 2-й группе у 8 (5,2%) больных, перенесших ОПП, и у 2 (0,7%) пациентов, не имевших ОПП, в связи с прогрессированием ХБП проводился программный гемодиализ ($\chi^2=6,62$; $p=0,01$). Благодаря проведению ЗПТ и улучшению почечных функций показатели СКФ и sCr у большинства больных значительно улучшились.

Обсуждение

Один из важных аспектов прогнозирования влияния почечной дисфункции у кардиохирургических пациентов – определение факторов риска развития ОПП [6, 8]. Доказано, что наличие ХБП является сильным фактором риска развития послеоперационного ОПП [7, 11]. Так, у больных даже с умеренно выраженной ХБП частота развития ОПП после операций на сердце в 1,5–2 раза выше, чем у лиц с интактной почечной функцией [9, 12–14]. Нами показано, что развитие послеоперационного ОПП часто ассоцииру-

ется с наличием в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда, застойной ХСН, сахарного диабета типа 2 и ФП. Именно поэтому у больных, перенесших ОПП, суммарный оперативный риск кардиоваскулярных осложнений – индекс EuroSCORE – оказался достоверно выше, чем у лиц без ОПП, независимо от наличия ХБП в анамнезе.

Установлено, что развитие ОПП как при исходной интактной функции почек, так и при наличии предшествующей ХБП неблагоприятно влияет на ближайший прогноз после АКШ [10, 13, 14]. При этом частота ранних сердечно-сосудистых осложнений и уровень госпитальной летальности достоверно выше, чем у больных без ОПП. Необходимо отметить, что ближайший послеоперационный кардиоренальный прогноз зависит не только от исходного функционального состояния сердечно-сосудистой системы и почек, но и от применения искусственного кровообращения и его длительности, наличия хирургических осложнений, требующих повторных операций особенно в течение первых 48 ч [6, 18].

Нами показано, что на ближайший прогноз существенное неблагоприятное влияние оказывают тяжесть и продолжительность (исходы) ОПП [10, 14]. Так, при наличии предшествующей ХБП частота тяжелой стадии ОПП – III стадии по критериям AKIN, соответствующей клинике острой почечной недостаточности, по сравнению с больными, не имевшими ХБП, – значительно выше: 22,5 и 5,7% соответственно ($p<0,01$). В связи с этим ЗПТ – гемодиализ – у лиц с ХБП проводилась достоверно чаще, чем при исходно интактной функции почек: 8,9% против 17,6% ($p<0,05$). В других работах показано, что проведение ЗПТ у пациентов с ХБП до и после кардиохирургических вмешательств значительно улучшает кардиоренальный прогноз по сравнению с использованием ЗПТ только после операции [11, 15]. Небла-

гоприятное влияние послеоперационного ОПП на отдаленный прогноз по сравнению с больными без ОПП, особенно при отсутствии предшествующей ХБП, более выражено, но различие недостоверно ($p>0,05$).

Результаты клинических исследований, посвященных оценке влияния предшествующей ХБП на отдаленный кардиоренальный прогноз у больных, подвергшихся АКШ, существенно отличаются в зависимости от развития ОПП [10, 11, 14, 15]. Так, при отсутствии послеоперационного ОПП у лиц с ХБП в 56,9% случаев благодаря улучшению состояния кровообращения, в том числе перфузии почек, отмечается регресс имеющейся дисфункции почек. Однако у данной категории больных в случае развития послеоперационного ОПП регресс дисфункции почек наблюдался реже (в 47,9% случаев). Это означает, что у пациентов с ХБП в дальнейшем возможно улучшение функции почек (регресс ХБП), несмотря на перенесенное послеоперационное ОПП.

Наоборот, прогрессирование исходной ХБП у больных, перенесших ОПП, отмечалось чаще, чем у лиц без ОПП: 11,0% против 4,5% ($p=0,013$). Наряду с этим у пациентов с исходно интактной почечной функцией развитие послеоперационного ОПП способствовало манифестации ХБП в 5,7% случаев. У больных с предшествующей ХБП развитие послеоперационного ОПП в отдаленном периоде сопровождалось высокой частотой инфаркта миокарда, ишемического инсульта и чрескожных коронарных вмешательств, а также значительным уровнем сердечно-сосудистой смертности. Установлено, что течение (регресс или прогрессирование) ХБП коррелирует с динамикой структурно-функциональных показателей сердечно-сосудистой системы после АКШ.

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что наличие в анамнезе ХБП у больных, подвергшихся АКШ, независимо от развития послеоперационного ОПП, влияет в основном на отдаленный кардиоренальный прогноз. При этом отдаленные исходы АКШ зависят от гемодинамической эффективности операции реваскуляризации миокарда и степени восстановления клубочковой фильтрации. Очевидно, важное значение имеет коррекция основных риск-факторов ОПП и прогрессирования ХБП как в предоперационный период, так и после операции, особенно в госпитальный период. Поскольку обнаружена прямая корреляция частоты развития послеоперационного ОПП и выраженности дисфункции почек, актуальными задачами становятся диагностика и стратификация ХБП у больных, нуждающихся в хирургической реваскуляризации миокарда. Это подтверждается увеличением потребности в проведении программного амбулаторного гемодиализа у пациентов с ХБП, подвергшихся АКШ и перенесших послеоперационное ОПП. Сказанное подчеркивает важность организации мероприятий по успешной профилактике и эффективной реабилитации лиц, подвергшихся операции АКШ и имеющих дисфункцию почек. Эти мероприятия могут способствовать улучшению ближайшего и отдаленного кардиоренального прогноза.

Сведения об авторах

Искендеров Бахрам Гусейнович – проф., д-р мед. наук, проф. каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики ГБОУ ДПО ПИУВ. E-mail: iskenderovbg@mail.ru

Сисина Ольга Николаевна – зав. каф. нефрологии, канд. мед. наук, доц. ГБОУ ДПО ПИУВ

Литература/References

1. Гарсия-Донаире ЖА, Руилопе ЛМ. Кардио-васкулярно-ренальные связи в кардиоренальном континууме. *Нефрология*. 2013; 17 (1): 11–41. / Garsia-Donaire ZbA, Ruilope LM. Kardio-vaskuliarno-renalnye svyazi v kardiorrenal'nom kontinuuume. *Nefrologiia*. 2013; 17 (1): 11–41. [in Russian]
2. Мухин НА, Моисеев ВС. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний. *Вестн. РАМН*. 2003; 11: 50–5. / Mukhin NA, Moiseev VS. Kardiorrenal'nye sootnosheniia i risk serdечно-sosudistykh zabolevanii. *Vestn. RAMN*. 2003; 11: 50–5. [in Russian]
3. Berl T, Henrich W. Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 8–18.
4. Bagnshaw SM, Cruz DN, Aspromonte N et al. Epidemiology of cardiorenal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1777–84.
5. Шилов ЕН, Фомин ВВ, Швецов МЮ. Хроническая болезнь почек. *Терапевт. арх.* 2007; 6: 75–8. / Shilov EN, Fomin VV, Shvetsov MY. Khronicheskaya bolezni' почек. *Terapevt. arkh.* 2007; 6: 75–8. [in Russian]
6. Искендеров БГ, Сисина ОН. Факторы риска и исходы острого повреждения почек у пациентов с сохранной функцией почек, подвергнутых аортокоронарному шунтированию. *Нефрология*. 2013; 17 (3): 63–7. / Iskenderov BG, Sisina ON. Faktory riska i iskhody ostrogo povrezhdeniia почек u patsientov s sokhrannoi funktsiei почек, podvergnutykh aortokoronarnomu shuntirovaniu. *Nefrologiia*. 2013; 17 (3): 63–7. [in Russian]
7. Lombardi R, Ferreira A. Risk factors profile for acute kidney injury after cardiac surgery is different according to the level of baseline renal function. *Ren Fail* 2008; 30: 155–60.
8. Hsu CY, Ordonez JD, Chertow GM et al. The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 74: 101–7.
9. Искендеров БГ, Сисина ОН. Частота и предикторы острого повреждения почек у больных, подвергшихся коррекции клапанных пороков сердца. *Клин. нефрология* 2013; 4: 21–5. / Iskenderov BG, Sisina ON. Chastota i prediktory ostrogo povrezhdeniia почек u bol'nykh, podvergnutykh korrreksii klappannykh porokov serdtsa. *Klin. nefrologiia* 2013; 4: 21–5. [in Russian]
10. Hobson CE, Yavas S, Segal MS et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiotoracic surgery. *Circulation* 2009; 119: 2444–53.
11. Thakur C, Worley S, Arrigain S et al. Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: modifying effect of preoperative renal function. *Kidney Int* 2005; 67: 1112–9.
12. Huang TM, Wu VC, Young GH. Preoperative proteinuria predicts adverse renal outcomes after coronary artery bypass grafting. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 156–63.
13. Coca SG, Jammalamadaka D, Sint K et al. Preoperative proteinuria predicts acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143: 495–502.
14. James MT, Hemmelgarn BR, Wiebe N. Glomerular filtration rate, proteinuria and the incidence and consequences of acute kidney injury: a cohort study. *Lancet* 2010; 376: 2096–103.
15. Khosla N, Sorokko SB, Chertow GM. Preexisting chronic kidney disease: a potential for improved outcomes from acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1914–9.
16. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Дегтярева ОА и др. Проблемы диагностики и стратификации тяжести острого повреждения почек. *Нефрология*. 2009; 13 (3): 9–18. / Smirnov AV, Kaiukov IG, Degtyareva OA i dr. Problemy diagnostiki i stratifikatsii tiazhesti ostrogo povrezhdeniia почек. *Nefrologiia*. 2009; 13 (3): 9–18. [in Russian]
17. Akcay A, Turkmen K, Lee D, Edelstein LE. Update on the diagnosis and management of acute kidney injury. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2010; 3: 129–40.
18. Joao RB, Ariadne P, Charles BN et al. Analysis of renal function after coronary artery bypass grafting on-pump and off-pump. *J Russian Cardiol* 2014; 111 (S7): 10–26.

Фенотип хронической обструктивной болезни легких у женщин с артериальной гипертензией: особенности функционального состояния почек

А.В.Падыганова✉

ГБОУ ВПО Кировская государственная медицинская академия Минздрава России. 610998, Россия, Киров, ул. К.Маркса, д. 112;
КОГБУЗ Кировский областной клинический перинатальный центр. 610048, Россия, Киров, ул. Московская, д. 163

Распространенность сочетанной патологии сердечно-сосудистой и дыхательной систем крайне высока. В данной статье рассматриваются особенности течения гипертонической болезни при наличии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) с учетом гендерного фактора. Представлены результаты собственного анализа данных историй болезни пациентов с ХОБЛ и гипертонической болезнью (n=133), выявившего достоверное повышение уровня холестерина у больных при ассоциации патологии дыхательной системы и органов кровообращения. Также в статье рассматриваются вопросы, касающиеся особенностей функционального состояния почек у женщин с совместным течением ХОБЛ и гипертонической болезнью.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, холестерин, гендерный фактор, функция почек.

✉alsupadyganova@mail.ru

Для цитирования: Падыганова А.В. Фенотип хронической обструктивной болезни легких у женщин с артериальной гипертензией: особенности функционального состояния почек. Кардиосоматика. 2015; 2.

Phenotype of chronic obstructive pulmonary disease at women with arterial hypertension: features of the functional condition of kidneys

A.V.Padyganova✉

Kirov State Medical Academy of the Ministry of Health of Russian Federation. 610998, Russian Federation, Kirov, ul. K.Marks, d. 112;
Kirov Regional Clinical Perinatal Center. 610048, Russian Federation, Kirov, ul. Moskovskaya, ul. 163

The prevalence of concomitant cardiovascular and pulmonary diseases is high. In this article features of a current of an arterial hypertension with chronic obstructive pulmonary disease taking into account a gender factor are surveyed. Results of own analysis of these case histories of patients with chronic obstructive pulmonary disease and the arterial hypertension (n=133), the level which has taped reliable rising of a cholesterol at patients at association of pathology of respiratory system and circulation organs are presented. Also in article the questions concerning features of a functional condition of kidneys at women with a joint current of chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension are discussed.

Key words: arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, cholesterol, gender factor, function of kidneys.

✉alsupadyganova@mail.ru

For citation: Padyganova A.V. Phenotype of chronic obstructive pulmonary disease at women with arterial hypertension: features of the functional condition of kidneys. CardioSomatics. 2015; 6 (2):

Введение

В настоящее время большое внимание уделяется изучению гендерных отличий в течении и лечении разных заболеваний внутренних органов, не является исключением и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Сегодня в развитых странах распространенность ХОБЛ почти одинакова среди женщин и мужчин [1]. Каждый год число новых случаев ХОБЛ среди лиц женского пола растет быстрее, чем среди лиц мужского пола. По прогнозам специалистов, распространенность ХОБЛ за 20 лет к 2015 г. увеличится среди мужчин на 43%, а среди женщин – на 142% [2]. Кроме того, ХОБЛ – одна из основных причин смерти среди лиц женского пола. По статисти-

стике во всем мире от этого заболевания умирает женщин больше, чем от рака молочной железы и легких вместе взятых [3, 4]. Какие же существуют особенности ХОБЛ у женщин?

Известно, что главным, но не единственным этиологическим фактором развития ХОБЛ является табакокурение [1]. В последнее время отмечается тенденция к незначительному снижению числа курящих мужчин, в то время как среди женщин это число продолжает расти. Как ожидается, к 2025 г. более 500 млн женщин будут курить, что составит порядка 20% женского населения планеты [5, 6]. Помимо табакокурения, другим фактором риска развития ХОБЛ является загрязнение воздуха. Чаще всего это продукты горе-

ния: сажа, конденсаты кислот, сульфаты или нитраты металлов [11]. В то время как загрязнение воздуха на открытом пространстве воздействует на мужчин и женщин в равной степени, продукты горения в жилых помещениях (главным образом, вдыхание продуктов сгорания биоорганического топлива) больше влияют на здоровье последних [10]. Заслуживают внимания данные о роли гиперреактивности бронхов в формировании ХОБЛ. Существуют сведения о том, что гиперреактивность бронхов выявляется у 60–80% данных больных и ассоциируется с высоким риском прогрессирования и смертности от ХОБЛ [1, 12]. Приблизительно у 87% курящих женщин с ХОБЛ легкой и средней степени тяжести выявляется высокая гиперреактивность бронхов, тогда как у курящих мужчин она отмечается лишь в 63% случаев. Кроме того, риск развития гиперреактивности бронхов выше у женщин во время репродуктивного периода, когда отмечаются циклические изменения, в том числе со стороны респираторного тракта, что позволяет говорить об особой роли гормонального фона женщин в развитии предрасположенности к заболеваниям системы органов дыхания [1, 3]. Также гендерные различия имеются и в клинической картине ХОБЛ. Отмечено, что женщины, страдающие ХОБЛ с той же степенью бронхиальной обструкции, что и мужчины, чаще сообщают об одышке, но реже сообщают о выделении мокроты [13, 14]. Кроме того, женщины с ХОБЛ чаще страдают от депрессии, беспокойства, усталости по сравнению с мужчинами, даже после сопоставления по показателям функции легких [3, 15, 16]. Таким образом, не вызывает сомнения факт, что течение ХОБЛ у женщин имеет определенные особенности, которые должны определять лечебную тактику и, безусловно, влияют на исход заболевания.

В связи с этим значительный интерес представляет проблема разработки так называемых фенотипов ХОБЛ. В современных условиях в понятие фенотипа ХОБЛ входит определенный признак или совокупность таковых, которые характеризуют отличия у больных ХОБЛ, касающиеся значимых клинических исходов заболевания (симптоматика, обострения, темпы прогрессирования или смерть) [17]. Характерные для конкретного фенотипа ХОБЛ групповые признаки могут быть дополнены определенным рентгенологическим паттерном, маркерами воспаления, разными сочетаниями экстрапульмональных системных проявлений и коморбидной патологии, и, в идеале, для каждого фенотипа предполагается наличие сходного профиля терапевтического ответа вследствие похожих биологических или патофизиологических механизмов [18, 19].

Первое разделение больных ХОБЛ на фенотипы принадлежит A.Dornhorst, который более 50 лет назад описал два разных подтипа больных с дыхательной недостаточностью: больных с эмфиземой, одышкой, без цианоза, со сниженной массой тела («розовые пытельщики») и больных с хроническим бронхитом, цианозом и отеками, признаками правожелудочковой сердечной недостаточности («синие отечники») [19, 20]. В настоящее время среди потенциальных фенотипов ХОБЛ, на которые следует обратить внимание, ученые предлагают рассматривать дефицит α_1 -антитрипсина, раннее начало ХОБЛ, ХОБЛ у женщин, ХОБЛ у продолжающих курить, сочетание бронхиальной астмы и ХОБЛ, «молодые» больные ХОБЛ (моложе 50 лет), ХОБЛ с частыми обострениями и др. [21].

Ряд исследований по изучению коморбидной патологии при ХОБЛ установил наличие артериальной гипертензии (АГ) более чем у 1/2 пациентов [22–24]. Но если последние десятилетия прошлого века показывали стойкую тенденцию снижения частоты смерти от сердечно-сосудистых заболеваний среди мужчин, то у женщин, наоборот, выявлен рост заболеваемости и смертности от ишемической болезни сердца и осложнений АГ [25]. Частота такой распространенной формы патологии, как гипертоническая болезнь (ГБ) в Российской Федерации характеризуется у мужчин снижением (с 37,2 до 36,6%), а у женщин ростом (с 40,4 до 42,9%) [26]. Известно, что ГБ у женщин возникает в более поздние сроки по сравнению с мужчинами, но при этом отличается более тяжелым течением и частым развитием осложнений [27]. Поэтому, на наш взгляд, представляет значительный интерес выделение не просто фенотипа ХОБЛ у женщин, а фенотипа ХОБЛ у женщин в сочетании с АГ, для изучения особенностей течения, разработки эффективных мер диагностики, лечения и профилактики развития осложнений.

Необходимо помнить, что взаимное отягощение, прогрессирование АГ и ХОБЛ основывается на объединении отдельных патологических звеньев: изменение реологии крови, приводящей к нарушениям микроциркуляции; вентиляционная, гемодинамическая и как результат этого – тканевая гипоксия; эндотелиальная дисфункция; гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, симпатoadrenalовой системы. Гиперсимпатикотония, ассоциированная с нарушениями функционального состояния центрального адренергического аппарата гипоталамо-гипофизарной системы, опосредованно приводит к увеличению секреции альдостерона, повышенный уровень которого стимулирует развитие фиброза в миокарде, сосудах, легких, почках [41, 42]. Таким образом, запускается один из основных патогенетических механизмов – гиперактивация симпатoadrenalовой системы, которая в свою очередь осуществляет непосредственный контроль над почечной функцией и играет ключевую роль в развитии и прогрессировании хронической болезни почек. Кроме того, не будем забывать о «почечных» неблагоприятных последствиях курения, которые включают не только атеросклеротическое поражение почечных артерий, но и перестройку внутривисцеральной гемодинамики с генерализованным нарушением микроциркуляции, активацией процессов фиброгенеза и тромбогенеза в структурах ткани почек [22]. В настоящее время хорошо известны особенности поражения почек при АГ, но нефрологические аспекты патологии легких исследованы чрезвычайно мало [31, 43, 44]. Так, имеются отдельные исследования, посвященные изучению данной проблемы. По данным Н.Е.Чернеховской и др. (2005 г.), у больных ХОБЛ среднего и тяжелого течения наблюдается уменьшение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и изменение канальцевой реабсорбции [43]. Полученные данные могут быть связаны с усилением вазоконстрикции почечных сосудов, ухудшением микроциркуляции за счет гипоксии, полицитемии, снижением содержания в крови эндотелий-релаксирующих факторов (NO связывается высоким количеством гемоглобина) [45].

При совместном течении ХОБЛ и АГ последняя играет важную роль в формировании гломерулосклероза, при этом нарушаются все процессы, обеспечивающие адекватное функционирование почек. Так, в

исследовании О.В.Пилясовой и др. (2009 г.) было показано, что у больных с АГ в сочетании с ХОБЛ выявлены более значимые изменения в клубочковом аппарате почек, о чем свидетельствуют снижение СКФ и повышение креатинина крови, также у них чаще встречается снижение канальцевой реабсорбции и относительной плотности мочи, что говорит о более выраженном нарушении канальцевого аппарата почек при совместном течении АГ и ХОБЛ [44]. По данным крупного метаанализа, включающего результаты пяти клинических исследований ($n=3409$), проведенных в России с 2005 по 2010 г., в группе больных с АГ и ХОБЛ была выше величина креатинина и более выражено снижение СКФ по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) по сравнению с пациентами с АГ без хронической бронхообструктивной патологии, соответственно $97,2 \pm 25,4$ и $85,6 \pm 16,9$ мкмоль/л ($p < 0,001$) и $68,8 \pm 20,8$ и $73,0 \pm 20,5$ мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ ($p < 0,03$) [46]. В другом исследовании продемонстрировано, что у пациентов с сочетанной патологией АГ и ХОБЛ по сравнению с группой с изолированным течением АГ более выражено поражение почек со сниженным уровнем СКФ и большей микроальбуминурией [47]. В литературе мы не встретили исследований, изучающих влияние сочетанного течения АГ и ХОБЛ на функциональное состояние почек с учетом гендерных различий. Таким образом, целью нашего исследования явилось изучение особенностей функционального состояния почек у пациентов с ХОБЛ в сочетании с АГ без сопутствующей патологии со стороны ренальной системы.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезней 893 пациентов, находившихся на обследовании и лечении в терапевтическом отделении Отделенческой клинической больницы на станции Киров в 2012 г. Отобрано 133 истории болезни пациентов с ГБ, которые были поделены на две группы в зависимости от наличия сопутствующей ХОБЛ: 1-я группа – 89 пациентов с ГБ I–II стадии (52 женщины, 37 мужчин, средний возраст $58,5 \pm 11$ лет), 2-я группа – 44 пациента с сочетанной патологией – ГБ и ХОБЛ (I–III стадии) (21 женщина, 23 мужчины, средний возраст $61,9 \pm 8,3$ лет). Из них 75,2% (100 человек) получали какую-либо (в том числе неадекватную) гипотензивную терапию. Критериями исключения явились симптоматическая АГ, наличие сопутствующей патологии (онкологическое заболевание, заболевания печени и почек, психические расстройства, пороки развития внутренних органов, в том числе врожденные и приобретенные пороки сердца, заболевания эндокринной системы: сахарный диабет и ожирение III–IV степени). Исследование было проведено с учетом требований Хельсинкской декларации прав пациента.

Определяли индекс массы тела (ИМТ), при оценке которого придерживались рекомендаций Всемирной организации здравоохранения: при ИМТ менее $18,5 \text{ кг/м}^2$ диагностировали недостаточность нутриционного статуса, при значениях $25,0$ – $29,9 \text{ кг/м}^2$ – избыточную массу тела, при $30,0 \text{ кг/м}^2$ и более – ожирение [28]. Оценивали уровень клинического артериального давления (АД), определяли общий холестерин (ОХС), глюкозу крови на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas Mira фирмы «Hoffman – La Roche» (Швейцария). Анализировали

содержание гемоглобина. Для оценки функционального состояния почек рассчитывали СКФ по формуле MDRD, Кокрофта–Голта [29]. Для оценки состояния внутрисердечной гемодинамики применялся метод эхокардиографии (ЭхоКГ) и доплер-ЭхоКГ на ультразвуковых системах LOGIQ (США, 2005) с использованием фазированного датчика частотой 2,5 МГц в режимах М- и В-сканирования по стандартной методике с учетом рекомендаций Американского эхокардиографического общества. Для оценки состояния бронхиальной проходимости проводилась оценка функции внешнего дыхания на спирографе Spirovit SP-1 (Россия).

Статистическая обработка материала проведена с использованием пакета прикладных программ BioStat 2009 и STATISTICA 6,0 (США). Во всех процедурах статистического анализа рассчитывался достигнутый уровень значимости (p), при этом критический уровень значимости в данном исследовании принимался равным 0,05. Доверительные интервалы, приводимые в работе, строились для доверительной вероятности, равной 95%. Показатели, имеющие нормальное распределение, представлены в виде $M \pm s$, где M – средняя величина, а s – стандартное отклонение; при отличии выборочного распределения от нормального – в виде медианы и интерквартильного (процентильного) интервала [Me (Q_1 ; Q_3), где Me – медиана; Q_1 – 1 (25%) квартиль; Q_3 – 3 (75%) квартиль]. Для проверки гипотезы о нормальности распределения применялся критерий Колмогорова–Смирнова. Для анализа вероятности равенства дисперсий использовали F-тест. Корреляционные отношения оценивались с помощью рангового коэффициента Спирмена (r), который измеряет линейные отношения между двумя непрерывными переменными, если распределение одной из них или обеих отличается от нормального.

Результаты и их обсуждение

В табл. 1 представлены характеристика и важнейшие клиничко-анамнестические данные у пациентов с ГБ в сравнении с больными с совместным течением ХОБЛ и ГБ. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, величине ИМТ, длительности ГБ ($p=0,062$, $p=0,124$ и $p=0,431$ соответственно). Уровень систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), достигнутого в ходе лечения, также достоверно не отличался ($p=0,592$ и $p=0,789$ соответственно).

В группе пациентов с ХОБЛ и ГБ выявлены более высокие значения ОХС ($p=0,029$); см. табл. 1. Данное различие можно объяснить тем, что в настоящее время не исключается существование отдельного фенотипа больных ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями, у которых атеросклеротический процесс имеет индивидуальные особенности, обусловленные неконтролируемой экспрессией провоспалительных цитокинов, активацией системы протеиназ, с повышением выработки металлопротеиназы, особенно в период обострений ХОБЛ, – все это создает подходящую среду для повреждения сосудистой стенки [17]. Также у пациентов с сочетанием ХОБЛ и ГБ выявлено достоверное повышение уровня глюкозы крови ($p=0,003$). Одним из возможных объяснений полученных результатов может быть применение для лечения обострений ХОБЛ ингаляционных кортикостероидов, которые могут оказывать негативное влияние на углеводный обмен, с чем и связана необходимость их краткосрочного использования [35, 36]. С другой стороны, в некоторых исследо-

Таблица 1. Характеристика пациентов с ГБ и сочетанием ХОБЛ и ГБ

Показатель	Пациенты с ГБ (n=89)	Пациенты с ГБ и ХОБЛ (n=44)	p
Средний возраст, лет (M±s)	58,5±11	61,9±8,3	0,062
ИМТ, кг/м ² (M±s)	30,5±5,1	29,1±4,5	0,124
САД, мм рт. ст. (M±s)	139,5±15,1	140,9±14,7	0,592
ДАД, мм рт. ст. (M±s)	89,1±10,4	88,6±11,6	0,789
Курение, абс. (%)	19 (21,3)	24 (54,5)	0,023
Наследственность по ГБ, абс. (%)			
- отягощена	61 (68,5)	24 (54,5)	0,43
- не отягощена	28 (31,5)	20 (45,5)	1
Длительность ГБ, лет [Me (Q ₁ ; Q ₃)]	15 (7; 18,5)	13 (6,5; 19)	0,345
Длительность ХОБЛ, лет [Me (Q ₁ ; Q ₃)]	–	14 (7,1; 17,5)	–
ОХС, ммоль/л (M±s)	5,49±1,1	5,9±0,78	0,029
Глюкоза, ммоль/л (M±s)	4,7±0,57	5±0,46	0,003

Примечание: p – достоверность значений (критерий Стьюдента, Манна–Уитни, χ^2).**Таблица 2. Характеристика пациентов с сочетанием ХОБЛ и ГБ**

	Женщины с ГБ и ХОБЛ (n=21)	Мужчины с ГБ и ХОБЛ (n=23)	p
Средний возраст, лет (M±s)	64,2±7,92	59,7±8,19	0,071
ИМТ, кг/м ² (M±s)	29,97±4,76	28,4±4,15	0,249
САД, мм рт. ст. (M±s)	138,8±16,8	140,9±14,7	0,661
ДАД, мм рт. ст. (M±s)	86,7±13,5	90,4±9,34	0,293
ОХС, ммоль/л (M±s)	5,75±0,69	5,82±0,95	0,783
Глюкоза крови, ммоль/л (M±s)	5,2±0,56	4,84±0,35	0,013

Примечание: p – достоверность значений (критерий Стьюдента).

Таблица 3. Функциональное состояние почек у пациентов с ГБ в сочетании с ХОБЛ

	Женщины с ГБ и ХОБЛ (n=21)	Мужчины с ГБ и ХОБЛ (n=23)	p
Креатинин, мкмоль/л, M±s	85,8±13,41	79,8±11,9	0,123
СКФ (MDRD), мл/мин на 1,73 м ² [Me (Q ₁ ; Q ₃)]	62 (54; 72)	86 (72; 95,5)	<0,001
СКФ (CKD-EPI), мл/мин на 1,73 м ² [Me (Q ₁ ; Q ₃)]	61 (52; 73)	84 (70,5; 97,5)	0,0001
СКФ (Кокрофт–Голт), мл/мин на 1,73 м ² [Me (Q ₁ ; Q ₃)]	65 (53; 75)	96 (80,5; 124,5)	0,0004

Примечание: p – достоверность значений (критерий Стьюдента, Манна–Уитни).

ваниях показано, что ингаляционные кортикостероиды способны редуцировать плазменную концентрацию С-реактивного протеина и некоторых провоспалительных цитокинов, с чем и связывается их возможное позитивное влияние на эволюцию ХОБЛ [37, 38].

При оценке фактора курения установлено, что достоверно чаще курили пациенты с ГБ в сочетании с ХОБЛ – 54,5% ($p=0,023$); см. табл. 1. Причем на долю курящих женщин в данной группе приходилось около 40%. В ряде исследований продемонстрирован больший риск возникновения дыхательной патологии у женщин вследствие курения, по сравнению с мужчинами [7, 8]. Возможным объяснением этого может являться отличие метаболизма сигаретного дыма в организме мужчины и женщины [3]. В основе этого лежат несколько механизмов: увеличение осаждения токсических веществ в легочной ткани у женщин, ухудшение клиренса и усиление ответной реакции на токсические вещества. Особую роль играют половые гормоны: стимуляция эстрогеновых рецепторов в легочной ткани приводит к усиленному метаболизму сигаретного дыма за счет выработки определенных ферментов (цитохром Р-450), в ходе чего синтезируются оксиданты и окислители. Отмечено, что окислительный стресс, приводящий к повреждению легочной ткани, больше выражен у курящих женщин, чем у курящих мужчин [3, 9]. Также

у женщин дыхательная патология может развиваться вследствие меньшего размера дыхательных путей. Эта физиологическая особенность вносит вклад в формирование заболевания и позволяет предположить, что женщины могут подвергаться воздействию большей дозы табачных продуктов по сравнению с мужчинами [10].

В связи с тем, что одним из основных акцентов нашей статьи является учет гендерного фактора, было проведено разделение пациентов с ГБ и ХОБЛ на 2 подгруппы, клиническая характеристика которых приведена в табл. 2.

В представленной таблице достоверные отличия выявлены только по уровню глюкозы плазмы, которая у женщин была достоверно выше ($p=0,013$). Полученные результаты согласуются с ранее полученными данными, показывающими, что после 40 лет распространенность гипергликемии у женщин резко возрастает – в 1,95 раза в 40–49, в 2,5 раза – в 50–59 и почти в 4 раза – после 70 лет в сравнении с лицами 30–39 лет [30].

В настоящее время имеются отдельные исследования по изучению сочетанного течения ХОБЛ и заболеваний мочеполовой системы, распространенность которых составляет от 32 до 47,3% [22, 31, 32]. Вместе с тем частота изменений почек у больных ХОБЛ по секционным данным составляет 60,5% [33]. Учитывая тот факт, что при хронических бронхообструктивных за-

болезнях в формировании патологических процессов в почках важную роль играет сочетание влияний воспалительного, токсического, гипоксемического и циркуляторного факторов [22], возникает вопрос о недостаточности диагностики нарушений почечной функции у данной категории пациентов. Поэтому у обследуемых пациентов дополнительно проведена оценка функционального состояния почек (табл. 3).

Полученные результаты указывают на более выраженное снижение СКФ у женщин с совместным течением ХОБЛ и ГБ (см. табл. 3). Попробуем объяснить полученные результаты. Во-первых, обследованные женщины были несколько старше мужчин – в настоящее время снижение СКФ с возрастом рассматривается как часть естественного процесса старения, но в тоже время снижение СКФ у пожилых – независимый предиктор неблагоприятных исходов, в частности смерти и потенциально фатальных сердечно-сосудистых заболеваний [34]. Кроме того, в настоящее время все больше женщин курят, в том числе и пассивно, ведут малоподвижный образ жизни, подвергаются хроническому стрессу, неправильно питаются. Сочетание этих факторов с устранением гормональной протекции оказывает выраженный повреждающий эффект на эндотелий [39], что способствует быстрому прогрессированию патологических процессов в кардиоренальной системе. Также у женщин имеют место определенные морфологические характеристики атеросклеротических бляшек, в большей степени выражена эндотелиальная дисфункция, сосуды более склонны к спазму, чаще регистрируются нарушения микроциркуляции [39]. В настоящее время помимо этого необходимо уделять большое внимание течению беременности и родов у женщин, так как гестационная АГ, преэклампсия могут внести существенный вклад в развитие кардиоренальной патологии в последующей жизни женщины. Также у всех пациентов, принимающих участие в исследовании, рассмотрены показатели общего анализа мочи, при этом не было выявлено каких-либо патологических изменений.

Оценка уровня гемоглобина показала достоверное снижение данного параметра у женщин до $135,8 \pm 7,96$ мг/л по сравнению с мужчинами – $143,5 \pm 13,3$ мг/л ($p=0,026$). В последние годы все большее внимание уделяется профилактике и коррекции анемии в структуре рено- и кардиопротекции у больных уже с начальными проявлениями почечной дисфункции [40].

Выводы

Резюмируя все сказанное, хотелось бы представить следующие выводы.

1. При ассоциации патологии дыхательной и сердечно-сосудистой систем, а именно ХОБЛ и ГБ, у больных достоверно выше значения холестерина, чем при изолированном течении ГБ, что может подтвердить существование в настоящее время отдельного фенотипа больных ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями, у которых атеросклеротический процесс имеет индивидуальные особенности.
2. У женщин с ХОБЛ в сочетании с ГБ наблюдаются особенности функционального состояния почек в виде снижения уровня СКФ, что требует не только своевременного выявления ренальной дисфункции и назначения соответствующего лечения, но и коррекции факторов риска нарушения почечной функции.

Литература/References

1. Овчаренко С.И. Особенности распространения хронической обструктивной болезни легких у женщин. Участковый терапевт. 2009; 2. <http://www.consilium-medicum.com/magazines/cm/medicum/article/18372/Ovcharenko-S.I.Osobennosti-rasprostraneniia-khronicheskoi-obstruktivnoi-bolezni-legkikh-u-zhenshchin.Uchastkovyi-terapevt.2009;2.http://www.consilium-medicum.com/magazines/cm/medicum/article/18372> [in Russian]
2. Feenstra TL, van Genugten ML, Hoogenveen RT et al. The impact of ageing and smoking on the future burden of chronic obstructive pulmonary disease: a model analysis in the Netherlands. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 590–6.
3. Овчаренко С.И., Капустина В.А. Хроническая обструктивная болезнь легких – проблема женского здоровья. *Consilium Medicum*. 2011; 13 (6). [http://www.consilium-medicum.com/article/20916/Ovcharenko-S.I.,Kapustina-V.A.Khronicheskaiia-obstruktivnaia-bolezn'legkikh-problema-zhenskogo-zdorov'ia.Consilium-Medicum.2011;13\(6\).http://www.consilium-medicum.com/article/20916](http://www.consilium-medicum.com/article/20916/Ovcharenko-S.I.,Kapustina-V.A.Khronicheskaiia-obstruktivnaia-bolezn'legkikh-problema-zhenskogo-zdorov'ia.Consilium-Medicum.2011;13(6).http://www.consilium-medicum.com/article/20916) [in Russian]
4. Mathers DM, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3: 442.
5. Ernster V. Women and the tobacco epidemic: challenges for the 21st century. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2001.
6. Mackay J, Amos A. Women and tobacco. *Respirology* 2003; 8: 123–30.
7. Prescott E, Bjerg AM, Andersen PK et al. Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD: results from a Danish longitudinal population study. *Eur Respir J* 1997; 10: 822–7.
8. Carter R, Nicotra B, Hurber G. Differing effects of airway obstruction on physical work capacity and ventilation in men and women with COPD. *Chest* 1994; 106 (6): 1730–9.
9. Han W, Pentecost BT, Pietropaolo RL et al. Estrogen receptor alpha increases basal and cigarette smoke extract-induced expression of CYP1A1 and CYP1B1, but not GSTP1, in normal human bronchial epithelial cells. *Mol Carcinog* 2005; 44: 202–11.
10. Цветкова О.А., Мустафина М.Х. Хроническая обструктивная болезнь легких у женщин. Пульмонология. 2010; 1: 111–18. / Tsvetkova O.A., Mustafina M.Kh. Khronicheskaiia-obstruktivnaia-bolezn'legkikh-u-zhenshchin. Pul'monologiya. 2010; 1: 111–18. [in Russian]
11. Dockery DW, Pope CA, Xu X et al. An association between air pollution and mortality in six US cities. *N Engl J Med* 1993; 329: 1753–9.
12. Donobue JF. Minimal clinically important differences in COPD lung function. *Chronic obstructive pulmonary disease*. 2005; 2 (1): 111–24.
13. Watson L, Vestbo J, Postma DS et al. Gender differences in the management and experience of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2004; 98: 1207–03.
14. Cydulka RK, Rowe BH, Clark S et al. Gender differences in emergency department patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Acad Emerg Med* 2005; 12: 1173–9.
15. Di Marco F, Verga M, Reggente M et al. Anxiety and depression in COPD patients: the roles of gender and disease severity. *Respir Med* 2006; 100: 1767–74.
16. Giff AG, Shepard CE. Fatigue and other symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease: do women and men differ? *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1999; 28: 201–8.
17. Лу В.В., Задюченко В.С., Адашева Т.В. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия – метафизика и диалектика. *CardioSomatika*. 2013; 1: 5–10. / Li V.V., Zadionchenko V.S., Adasheva T.V. i dr. Khronicheskaiia-obstruktivnaia-bolezn'legkikh-i-arterial'naia-gipertoniia-metafizika-i-dialektika. CardioSomatika. 2013; 1: 5–10. [in Russian]

18. Han MK, Agusti A, Calverley PM et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182 (5): 598–604.
19. Авдеев С.Н. Фенотипы хронической обструктивной болезни легких: особенности терапии. *Consilium Medicum. Пульмонология (Прил.)*. 2010; 1. http://www.consilium-medicum.com/article/19967/Avdeev.S.N.Fenotipy_khronicheskoi_obstruktivnoi_bolezni_legkikh_osobennosti_terapii. *Consilium Medicum. Pul'monologiya (Pril.)*. 2010; 1. [in Russian]
20. Dornhorst AC. Respiratory insufficiency. *Lancet*. 1955; 268: 1185–7.
21. Garcia-Aymerich J, Agusti A, Barbera JA et al. Phenotypic Heterogeneity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Bronconeumol* 2009; 45: 133–42.
22. Клестер Е.Б. Хроническая обструктивная болезнь легких в ассоциации с сопутствующими болезнями системы кровообращения, органов пищеварения, мочеполовой системы. Особенности клиники, течения, оптимизация комплексного лечения. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Барнаул, 2009. / Klester E.B. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh v asotsiatsii s soputstvuyushchimi boleznyami sistemy krovooobrascheniya, organov pishchevareniya, mocheполоvoi sistemy. Osobennosti kliniki, techeniya, optimizatsiya kompleksnogo lecheniya. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Barnaul, 2009. [in Russian]
23. Ecbaue JM, Martin-Escudero JC, Anton E et al. Comorbidity in COPD in Spain. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 1462.
24. Burgel PR, Paillasseur JL, Caillaud D et al. Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses. *Eur Respir J* 2010; 36 (3): 531–9.
25. Прохорович Е.А., Ткачева О.Н., Адаменко А.Н. Особенности клинического течения и лечения артериальной гипертензии у женщин. Трудный пациент. 2006; 8. http://www-patient.ru/archive/n8-2006/n8-2006_156.html / Prokhorovich E.A., Tkacheva O.N., Adamenko A.N. Osobennosti klinicheskogo techeniya i lecheniya arterial'noi gipertenzii u zhenshchin. Trudnyi patsient. 2006; 8. http://www-patient.ru/archive/n8-2006/n8-2006_156.html [in Russian]
26. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005; 1: 4–8. / Shal'nova S.A., Deev A.D., Oganov R.G. Faktory, vliyayushchie na smertnost' ot serdechno-sosudistyykh zabolevaniy v rossiiskoi populyatsii. Kardiiovaskuliarnaya terapiya i profilaktika. 2005; 1: 4–8. [in Russian]
27. Сайгилов Р.Т., Глезер М.Г., Семенцов Д.П. Прогнозирование постгоспитальной летальности у мужчин и женщин, наблюдавшихся по поводу острого коронарного синдрома. Рос. кардиол. журн. 2006; 3: 41–8. / Saigitov R.T., Glezer M.G., Sementsov D.P. Prognozirovanie postgospital'noi letal'nosti u muzhchin i zhenshchin, nabludavshikhsya po povodu ostrogo koronarnogo sindroma. Ros. kardiolog. zhurn. 2006; 3: 41–8. [in Russian]
28. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO. Consultation. Geneva, World Health Organization, 2000 (WHO Technical Report Series. №894).
29. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. 2008. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7 (6). http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko / Funktsional'noe sostoyaniye pochek i prognozirovanie serdechno-sosudistogo riska. 2008. Kardiiovaskuliarnaya terapiya i profilaktika. 2008; 7 (6). http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko [in Russian]
30. Прозорова И.В. Особенности распространенности артериальной гипертензии, метаболических нарушений и их сочетания у лиц разного пола и возраста. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Великий Новгород, 2010. / Prozorova I.V. Osobennosti rasprostranennosti arterial'noi gipertenzii, metabolicheskikh narushenii i ikh sochetaniya u lits raznogo pola i vozrasta. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Velikiy Novgorod, 2010. [in Russian]
31. Иванова Д.А. Кардиоренальные взаимоотношения в диагностике и лечении хронической сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2011. / Ivanova D.A. Kardiorenal'nye vzaimootnosheniya v diagnostike i lechenii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti u bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'u legkikh. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Volgograd, 2011. [in Russian]
32. Bellomo R, Ronco C. The kidney in heart failure. *Kidney Int Suppl* 1998; 66: 58–61.
33. Кириллов М.М., Шашина М.М., Бочаров А.В. и др. Патология почек при неспецифических заболеваниях легких. Пульмонология. 2000; 2: 84–7. / Kirillov M.M., Shashina M.M., Bucharov A.V. i dr. Patologiya pochek pri nespetsificheskikh zabolevaniyakh legkikh. Pul'monologiya. 2000; 2: 84–7. [in Russian]
34. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г. Часто задаваемые вопросы о СКФ. Клиническая нефрология. 2009; 3: 35–42. / Arutunov G.P., Oganezova L.G. Chasto zadavaemye voprosy o SKF. Klinicheskaya nefrologiya. 2009; 3: 35–42. [in Russian]
35. MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2 (1): 50–60.
36. Walters JA, Walters EH, Wood-Baker R. Oral corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD005374.
37. Takemura M, Matsumoto H, Niimi A et al. High sensitivity C-reactive protein in asthma. *Eur Respir J* 2006; 27 (5): 908–12.
38. Man SF, Sin DD. Effects of corticosteroids on systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2 (1): 78–82.
39. Пархоменко А.Н. На приеме женщины: о чем должен задуматься кардиолог? Здоровье Украины. 2007; 12 (1): 40–1. / Parkhomenko A.N. Na prieme zhenshchiny: o chem dolzhen zadumat'sia kardiolog? Zdorov'e Ukrainy. 2007; 12 (1): 40–1. [in Russian]
40. Шило В.Ю., Хасабов Н.Н. Анемия при хронической болезни почек. Лечащий врач. 2008; 8. <http://www.lvrach.ru/2008/01/4758270/> / Shilo V.Yu., Khasabov N.N. Anemiya pri khronicheskoi bolezni pochek. Lechaschiy vrach. 2008; 8. <http://www.lvrach.ru/2008/01/4758270/> [in Russian]
41. Барсуков А.В., Таланцева М.С., Коровин А.Е. и др. Проблема сочетанного течения эссенциальной гипертензии и хронической обструктивной патологии легких. CardioСоматика. 2012; 4: 12–7. / Barsukov A.V., Talantseva M.S., Korovin A.E. i dr. Problema sochetannogo techeniya essentsial'noi gipertenzii i khronicheskoi obstruktivnoi patologii legkikh. CardioSomatika. 2012; 4: 12–7. [in Russian]
42. Серебрякова В.И. Клинико-патогенетические особенности нейроэндокринной регуляции при сочетании артериальной гипертензии с лабильной и стабильной обструкцией бронхов в возрастном и половом аспекте, коррекция выявленных нарушений. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб, 1998. / Serebriakova V.I. Kliniko-patogeneticheskie osobennosti neiroendokrinnoi regulatsii pri sochetanii arterial'noi gipertenzii s labil'noi i stabil'noi obstruktsiei bronkhov v vozrastnom i polovom aspekte, korrektsiya vyivaylennykh narushenii. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. SPb, 1998. [in Russian]
43. Чернышова Н.Е., Федорова В.Г., Андреев Т.А. и др. Системная патология при хронической обструктивной болезни легких. М., 2005. / Chernyshova N.E., Fedorova V.G., Andreev T.A. i dr. Sistemnaya patologiya pri khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh. M., 2005. [in Russian]
44. Пилисова О.В. Кардиоренальные взаимоотношения и качество жизни у больных артериальной гипертензией с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2009. / Pili-

sova O.V. Kardioresenal'nye vzaimootnosheniia i kachestvo zbizni u bol'nykh arterial'noi gipertoniei s soputstvuiushchei khronicheskoi obstruktiivnoi bolezniu legkikh. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Volgograd, 2009. [in Russian]

45. Стаценко М.Е., Пилясова О.В., Параваева В.П. Особенности морфофункциональных параметров сердца и функции почек у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН и Администрации Волгоградской области. 2008; 1: 3–42. / Statsenko M.E., Piliassova O.V., Paravaeva V.P. Osobennosti morfofunktsional'nykh parametrov serdtsa i funktsii pochek u bol'nykh arterial'noi gipertenzii v sochetanii s khronicheskoi obstruktiivnoi bolezniu legkikh. Biulleten' Volgogradskogo nauchnogo tsentra RAMN i Administratsii Volgogradskoi oblasti. 2008; 1: 3–42. [in Russian]
46. Ратова Л.Г., Зыков К.А., Долгушева Ю.А. и др. Артериальная гипертензия и бронхообструктивная патология – особенности клинической картины. Системные гипертензии. 2012; 1. [http://www.consilium-medicum.com/article/21551 / Ratova L.G., Zykov K.A., Dolgusheva Yu.A. i dr. Arterial'naia gipertoniia i bronkhoobstruktiivnaia patologiya – osobennosti klinicheskoi kartiny. Sistemnye gipertenzii. 2012; 1. <http://www.consilium-medicum.com/article/21551> \[in Russian\]](http://www.consilium-medicum.com/article/21551/Ratova.L.G.,Zykov.K.A.,Dolgusheva.Yu.A.i.dr.Arterial'naia_gipertoniia_i_bronkhoobstruktiivnaia_patologiya_-_osobennosti_klinicheskoi_kartiny.Sistemnye_gipertenzii.2012;1.http://www.consilium-medicum.com/article/21551)
47. Павлов С.В. Состояние органов-мишеней у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких в процессе антигипертензивной терапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. / Pavlov S.V. Sostoianie organov-mishenei u bol'nykh arterial'noi gipertoniei v sochetanii s khronicheskoi obstruktiivnoi bolezniu legkikh v protsesse antigipertenzivnoi terapii. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2013. [in Russian]

Сведения об авторе

Падыганова Алсу Вазиховна – канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней ГБОУ ВПО КГМА, врач-терапевт Кировского областного клинического перинатального центра. E-mail: alsupadyganova@mail.ru

* —————

Результаты применения пропafenона в раннем послеоперационном периоде катетерной радиочастотной изоляции устьев легочных вен для предупреждения ранних предсердных тахикардий

А.В.Тарасов[✉], К.В.Давтян, М.М.Махинова

ФГБУ Государственный научный-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

В настоящее время одним из подходов для инвазивного лечения пароксизмальной формы фибрилляции предсердий (ФП) становится антральная изоляция устьев легочных вен (ЛВ). Одним из сложных и неизученных вопросов, связанных с данной операцией, является ведение больных в послеоперационном периоде, особенно раннем, который осложняется частыми ранними рецидивами предсердных тахикардий. Целью данного исследования было сравнение результативности и безопасности антиаритмического препарата IC класса пропafenона для предупреждения рецидивов аритмии в раннем послеоперационном периоде в сравнение с группой плацебо. С учетом критериев включения и исключения в исследование были рандомизированы 120 пациентов с пароксизмальной формой ФП, которым была проведена антральная радиочастотная абляция устья ЛВ; успешно завершили участие в исследовании 112 больных. Более 57% лиц имели ранние послеоперационные предсердные тахикардии (ПТ), большую часть из которых составили новые регулярные ПТ. Снижение частоты возникновения постабляционных ПТ во время «слепого» периода является клинически значимым, что подтверждается данными дневника пациента и мониторингом электрокардиограммы. Лечение пропafenоном в рамках данного периода уменьшает необходимость в госпитализации или кардиоверсии, не подвергая больного риску серьезных побочных эффектов, связанных с их длительным применением.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, радиочастотная абляция устья легочных вен, ранние послеоперационные аритмии, антиаритмическая терапия, пропafenон.

✉a730tv@yandex.ru

Для цитирования: Тарасов А.В., Давтян К.В., Махинова М.М. Результаты применения пропafenона в раннем послеоперационном периоде катетерной радиочастотной изоляции устьев легочных вен для предупреждения ранних предсердных тахикардий. Кардиосоматика. 2015; 6 (2):

Results of propafenone use in early postoperative period after pulmonary veins catheter radiofrequency isolation for prevention of early atrial tachyarrhythmias

A.V.Tarasov, K.V.Davtian, M.M.Makhinova

State Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101000, Russian Federation, Moscow, Petroverigskii per., d. 10, str. 3

Currently pulmonary veins isolation becomes one of the approaches for invasive treatment of paroxysmal atrial fibrillation (AF). One of difficult and unexplored problems associated with this procedure is management of patients in postoperative period (especially early) which is often complicated by frequent early recurrence of atrial tachyarrhythmias. The purpose of this study was to assess effectiveness and safety of IC antiarrhythmic drug propafenone for prevention of arrhythmia recurrence in the early postoperative period compared with placebo. Taking into account the inclusion and exclusion criteria 120 patients with paroxysmal AF were included and randomized and underwent radiofrequency ablation of pulmonary veins; 112 patients successfully finished the study. More than 57% of patients had early postoperative atrial tachyarrhythmias (AT) most of which were new and regular. Reduction of incidence of post-ablation AT during blanking period in propafenone group was clinically significant what was confirmed by patient's diary and ECG-monitoring. Propafenone treatment within this period reduce the need for hospitalization or cardioversion without putting patient at risk of serious side effects associated with its prolonged use.

Keywords: atrial fibrillation, radiofrequency ablation of pulmonary veins, early postoperative arrhythmias, antiarrhythmic therapy, propafenone.

✉a730tv@yandex.ru

For citation: Tarasov A.V., Davtian K.V., Makhinova M.M. Results of propafenone use in early postoperative period after pulmonary veins catheter radiofrequency isolation for prevention of early atrial tachyarrhythmias. Cardiosomatics. 2015; 6 (2):

Фибрилляция предсердий (ФП) в общей популяции составляет 2–2,5% и является важной медико-социальной проблемой, представляя собой наиболее распространенную аритмию, соз-

дающую риск ишемических инсультов (ИИ), тромбозов и сердечной недостаточности (СН) [1]. Прогрессирование ФП характеризуется структурным ремоделированием левого предсердия (ЛП):

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Характеристика	1-я группа (n=58)	2-я группа (n=54)	p
Возраст, годы	54,8±8,8	55,2±6,3	0,73
Мужчины	32 (55,2%)	30 (55,5%)	0,85
Женщины	26 (44,8%)	24 (44,5%)	0,85
Аритмологический анамнез (длительность ФП), годы	4,5±4,8	4,6±6,8	0,67
Сочетание ФП и трепетания предсердий	11 (18,9%)	12 (22,2%)	0,23
Коморбидность:			
Гипертоническая болезнь	41 (70,1%)	36 (66,6%)	0,62
ИБС (без инфаркта миокарда)	4 (6,9%)	3 (5,5%)	0,88
ОНМК/ТИА	3 (5,1%)	3 (5,5%)	0,92
Сахарный диабет	7 (12,0%)	5 (9,2%)	0,27
ХСН (класс NYHA):			
I ФК	8 (13,8%)	6 (11,1%)	0,57
II ФК	2 (3,4%)	2 (3,7%)	0,86
ЭхоКГ-параметры:			
Размер ЛП, мм	40,2±3,6	40,9±2,7	0,91
ФВ, %	57,7±3,6	55,9±4,6	0,87
CHADS2VASc, баллы	1,6	1,4	0,80
Сопутствующая территория:			
ИАПФ	10 (17,2%)	13 (24,0%)	0,27
Сартаны	34 (58,6%)	28 (51,8%)	0,22
Антагонисты кальция (амлодипины)	6 (10,3%)	4 (7,4%)	0,25
β-Адреноблокаторы	6 (10,3%)	6 (11,1%)	0,86
Статины	16 (27,5%)	12 (22,2%)	0,32
Примечание. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХСН – хроническая СН, ФК – функциональный класс, NYHA – New York Heart Association, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.			

пролиферацией и дифференцировкой фибробластов в миофибробласты, повышенным отложением соединительной ткани и фиброзом. Эти процессы приводят к электрической диссоциации, локальной неоднородности проведения электрического импульса по предсердиям. Данный патологический субстрат способствует возникновению очагов волн re-entry, развитию и сохранению ФП [2].

В настоящее время одним из стандартизированных подходов для инвазивного лечения пароксизмальной формы ФП становится антральная изоляция устьев легочных вен (ЛВ), которая устраняет основной механизм данной тахикардии [3]. Как указано в консенсусе о катетерной и хирургической абляции ФП, данная процедура улучшает качество жизни, уменьшает риск ИИ, СН и увеличивает выживаемость лиц с ФП [4]. На данный момент основное показание к катетерной абляции ЛВ – наличие клинически выраженных пароксизмов ФП. Основными целями абляции становятся устранение симптомов и уменьшение риска ИИ.

Один из сложных и неизученных вопросов, связанных с катетерной абляцией устья ЛВ, – ведение больных в послеоперационном периоде, особенно раннем, который составляет 3 мес после процедуры. Этот период осложняется частыми ранними рецидивами предсердных тахикардий – ПТ (50% данных тахикардий составляют пароксизмы ФП, 50% – появление новых регулярных предсердных тахикардий), которые наблюдаются независимо от применяемой катетерной техники. После циркулярной абляции устья ЛВ ПТ наблюдаются у 45% больных в первые 3 мес наблюдения [5]. Следует отметить, что 15% пациентов в раннем послеоперационном периоде чувствуют ухудшение состояния, связанное с уча-

щением аритмии, по сравнению с дооперационным периодом.

С одной стороны, ранние рецидивы тахикардий не являются предиктором неудачной инвазивной терапии и в 60% случаях не индуцируются спустя 6 мес наблюдения [6]. Использование антиаритмических препаратов (ААП) в ранний период после радиочастотной абляции (РЧА) направлено на снижение раннего рецидива ФП или возникновение макро-ге- entry левопредсердной тахикардии во время так называемого «слепого» периода. Кроме того, применение ААП теоретически может за счет уменьшения риска развития ранних ПТ способствовать обратному электрическому ремоделированию ЛП, что улучшает долгосрочный прогноз.

В Консенсусе о катетерной и хирургической абляции ФП от 2007 г. в качестве медикаментозной терапии для предупреждения ранних рецидивов ПТ после абляции ФП рассматривался только амиодарон [7]. А в Консенсусе от 2012 г. предлагается к изучению более расширенный список ААП: флекаинид, пропафенон, соталол, дофетилид или дронадарон [4]. Конкретных рекомендаций по ААП, подкрепленных рандомизированными исследованиями, на сегодняшний день нет. Отсутствует и единое мнение по вопросу необходимости назначения ААП (стратегия «ритм–контроль») в ранний послеоперационный период или применения только стратегии «частота–контроль».

Тактика ведения больных и антиаритмическая терапия (ААТ) в раннем послеоперационном периоде для предупреждения рецидивов ПТ на сегодняшний день мало изучены и являются одним из приоритетных исследовательских направлений в неинвазивной аритмологии.

Цель исследования: сравнить эффективность и безопасность ААП IC класса пропafenона для предупреждения рецидивов ПТ в раннем послеоперационном периоде в сравнение с группой плацебо. Установить его влияние на 3-месячную эффективность инвазивного лечения ФП. Определить необходимость назначения ААП в раннем послеоперационном периоде.

Материалы и методы

Всего из 693 пациентов, направленных на РЧА устьев ЛВ в ФГБУ ГНИЦ ПМ для терапии пароксизмальной формы ФП, были рассмотрены на предмет включения 154 больных. С учетом критериев включения и исключения в исследование были рандомизированы 120 лиц с пароксизмальной формой ФП, которым была проведена антральная РЧА устья ЛВ с достижением блокады выхода устья ЛВ. Из исследования выбыли 8 пациентов, успешно завершили участие – 112. Из них: 62 (55,3%) мужчины и 50 (44,7%) женщины в возрасте от 34 до 73 лет (средний возраст – $54,9 \pm 10,8$ года) с аритмическим анамнезом $4,5 \pm 4,25$ года. В 1-ю группу пропafenона были рандомизированы 58 больных (Пропанорм® 450 мг/сут); во 2-ю – плацебо – 54. Значимых различий в базовых характеристиках или особенностях проведения абляции между двумя группами не было. Пациенты наблюдались в среднем в течение 100 дней.

Основной критерий включения больных в исследование: мужчины и женщины в возрасте от 30 лет и старше, страдающие симптоматической пароксизмальной формой ФП без органической патологии сердца, резистентной как минимум к двум ААП.

Критериями исключения из исследования стали:

1. Перенесенный инфаркт миокарда или наличие нестабильных форм ишемической болезни сердца – ИБС (острый коронарный синдром и его варианты).
2. Брадикардия менее 45 ударов в минуту, синдром слабости синусового узла, нарушения атриовентрикулярной (АВ) проводимости, блокада ножек пучка Гиса.
3. Диаметр ЛП более 50 мм по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) в короткой оси парастернального доступа.

4. Гемодинамические пороки сердца (в том числе хирургически скорректированные).
5. СН с нарушением систолической функции левого желудочка (фракция выброса – $ФВ < 50\%$ по Симпсону).
6. Декомпенсированные заболевания щитовидной железы.
7. Прием ААП III класса – амиодарон менее чем за 2 мес до включения (в связи с медленным периодом «вымывания» последнего).
8. Тяжелые соматические заболевания и состояния, которые могут повлиять на результаты исследования.
9. Проведенные РЧА ФП ранее.
10. Непереносимость ААП пропafenона (Пропанорм®).
11. Другие состояния и факторы (включая лабораторные данные), затрудняющие участие в исследовании.

Методы исследования

1. Дневник пациента с ежедневным контролем симптоматических нарушений ритма, фиксацией количества приступов аритмии, длительности приступа, частоты сердечных сокращений (ЧСС) во время приступа, жалобы во время и после аритмии, метода купирования; оценка переносимости и побочных действий ААП, количества госпитализаций связанных с нарушением ритма и проводимости сердца.
2. Электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях во время нарушения ритма для определения типа ПТ и электрокардиограммы после восстановления ритма.
3. Суточное мониторирование ЭКГ (Холтеровское мониторирование ЭКГ – ХМ ЭКГ) с оценкой следующих параметров: средняя ЧСС, количество желудочковых экстрасистол, количество наджелудочковых экстрасистол, куплетов, триплетов, неустойчивых пароксизмов наджелудочковой тахикардии, устойчивых пароксизмов наджелудочковой тахикардии более 30 с, тахикардии с широкими комплексами QRS, нарушение проводимости (синоатриальные – СА и АВ-блокады).

ПРОПАНОРМ®

АНТИАРИТМИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ

Пропафенон гидрохлорид, табл., 150 мг, 300 мг № 50



ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

ВОССТАНОВИТ, СОХРАНИТ ПРАВИЛЬНЫЙ СЕРДЕЧНЫЙ РИТМ

- Препарат первого ряда для купирования и профилактики пароксизмов фибрилляции предсердий
- Высокоэффективен также при следующих состояниях:
 - Рецидивирующая наджелудочковая тахикардия, в том числе при синдроме WPW
 - Предсердно-желудочковая «re-entry» тахикардия
 - Желудочковая экстрасистолия
- Высокая эффективность доказана ведущими медицинскими центрами России:



ПРОМЕТЕЙ –

многоцентровое Национальное
Российское исследование – 2005–2007

ПРОСТОР –

многоцентровое Национальное
Российское исследование – 2009–2012

Подробная информация
о препарате на сайте www.propanorm.ru

PRO.MED.CS
Praha a.s.

Представительство в Москве:
тел./факс (495) 665 61 03

Регистрация: ЛС-001169 от 21.04.2011

Таблица 2. Анализ результатов ХМ ЭКГ и дневников самоконтроля больных, принимающих пропafenон

Показатель (среднее количество)	1-я группа (n=58)		
	Месяц 1	Месяц 2	Месяц 3
Количество неустойчивых ПТ	28,8±18,0	5,2±3,54	4,2±2,19
Количество устойчивых эпизодов ПТ	7,04±6,48	2,49±2,2	2,05±2,14
Суммарная длительность ПТ, мин	97,2±30,7	38,5±15,2	36,6±8,13
Количество неустойчивых пароксизмов тахикардии широкими комплексами QRS	11,1±1,3	8,3±1,25	8,4±2,16
Количество устойчивых пароксизмов тахикардии широкими комплексами QRS	5,1±3,8	3,1±1,3	2,9±1,7
Количество эпизодов ПТ, мес (дневник)	12,2±5,1	6,56±4,1	4,43±2,13
Длительность ФП, мин (дневник)	176,2±26,1	107,2±28,3	92,3±21,8
Медикаментозная/электрическая кардиоверсия (дневник), всего	94/15	48/8	32/7
Количество госпитализаций (связанных с аритмией), всего	17	12	8
Повторная РЧА	–	–	13 (22,4%)

Таблица 3. Анализ результатов ХМ ЭКГ и дневников самоконтроля пациентов из группы плацебо

Показатель (среднее количество)	1-я группа (n=54)		
	Месяц 1	Месяц 2	Месяц 3
Количество неустойчивых ПТ	34,1±10,7	19,7±5,64	19,9±6,6
Количество устойчивых эпизодов ПТ	9,74±4,4	6,2±4,3	6,25±5,24
Суммарная длительность ПТ, мин	117,6±65,7	79,9±2,1	76,7±5,0
Количество неустойчивых пароксизмов тахикардии широкими комплексами QRS	8,1±5,7	5,3±2,2	4,8±1,2
Количество устойчивых пароксизмов тахикардии широкими комплексами QRS	4,1±2,0	2,7±2,3	2,8±1,8
Кол-во эпизодов ПТ, мес (дневник)	19,2±4,8	10,3±5,8	9,9±2,9
Длительность ФП, мин (дневник)	239,2±24,1	157,8±10,6	132,8±28,5
Медикаментозная/электрическая кардиоверсия (дневник), всего	123/23	75/16	54/11
Количество госпитализаций (связанных с аритмией), всего	28	21	21
Повторная РЧА	–	–	14 (25,9%)

Дизайн исследования:

1. К моменту включения в исследование пациента на электрокардиограмме или ХМ ЭКГ должен быть зарегистрирован эпизод ФП длительностью более 30 с. Больной должен иметь показания к проведению катетерной РЧА устья ЛВ согласно рекомендациям Всероссийского научного общества аритмологов (2013 г.). При этом в течение 1 нед до момента включения в исследование пациентом не должна быть использована ААТ в виде пропafenона.
2. Включение больного происходило в день проведения катетерной РЧА устья ЛВ.
3. В соответствии с рандомизацией путем конвертов и дизайна исследования пациенты были разделены на 2 равнозначные группы: 1-й – был назначен пропafenон (Пропанорм®) 450 мг/сут; 2-й – препарат плацебо длительностью 3 мес.
4. В запланированные дни визитов (месяц 1, 2, 3) больным были проведены: сбор анамнеза (дневник пациента), ЭКГ и ХМ ЭКГ для оценки эффективности и безопасности ААП с учетом рецидивов ФП.
5. Все пациенты получали базисную медикаментозную терапию по поводу сопутствующих заболеваний и антикоагулянтную терапию до и после РЧА устья ЛВ под контролем международного нормализованного отношения.
6. На 3-м месяце определялась целесообразность проведения повторной РЧА устья ЛВ или отмена ААП при условии отсутствия рецидивов ФП.
7. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Statistica 6.0. Количественные признаки будут описаны в виде $m \pm SD$. Статистическую значимость отличий, полученных

в ходе исследования, оценивали с помощью критерия Манна–Уитни. Значимыми будут считаться отличия, для которых значение p меньше 0,05.

Первичные и вторичные конечные точки

Для оценки эффективности РЧА с учетом применения ААТ или без ААТ конечными первичными точками считались: 1) пароксизмы ПТ (ФП, трепетания предсердий и предсердная тахикардия) длительностью более 30 с. Для оценки безопасности ААТ конечными первичными точками считались: 1) пароксизмы тахикардии с широкими (более 120 мс) комплексами QRS более 30 с; 2) нарушения проводимости сердца: СА- или АВ-блокады более 2,5 с.

Вторичными конечными точками считались: 1) количество госпитализаций, связанных с нарушением ритма и проводимости сердца; 2) количество медикаментозных и электрических кардиоверсий; 3) повторная РЧА устья ЛВ.

Общая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, обе группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, значениям ЭхоКГ-параметров, аритмологическому анамнезу, наличию сопутствующей патологии и терапии.

Результаты и обсуждение

У 64 (57,14%) лиц в раннем послеоперационном периоде в течение 3 мес были задокументированы рецидивы ПТ. В 1-й группе (пропafenон) – у 31 (53,4%); во 2-й (плацебо) – 33 (61,1%), это различие было статистически незначимым ($p=0,11$). Другие пациенты: 1-я группа – 27 (46,6%); 2-я – 21 (38,9%), имели раннюю эффективность РЧА.

У больных с ранними рецидивами аритмии преобладали тахикардии с регулярным предсердным циклом (регулярные ПТ) – 36 (56%), которые были дифференцированы на предсердную тахикардию и левопредсердное трепетание. До операции данных нарушений ритма у этих пациентов не было, можно предположить, что возникновение новых тахикардий напрямую связано с инвазивным вмешательством. У 28 больных (44% от лиц с рецидивами аритмии) фиксировалась ФП. Результаты ХМ ЭКГ и дневников самоконтроля 1-й группы представлены в табл. 2; 2-й группы – в табл. 3.

Роль воспалительного процесса в индукции ранних рецидивов ПТ также подтверждается данными ХМ ЭКГ, значимой разницей количества аритмий 1-го месяца в обеих группах (на пике воспаления) и 2-го месяца (на спаде воспаления): количество устойчивых ПТ $9,74 \pm 4,4$ vs $6,2 \pm 4,3$ ($p < 0,05$; группа плацебо 1 мес vs 2 мес); $7,04 \pm 6,48$ vs $2,49 \pm 2,2$ ($p < 0,05$; группа пропafenона 1 мес vs 2 мес). И по данным дневника пациента: $19,2 \pm 4,8$ vs $10,3 \pm 5,8$ ($p < 0,05$; группа плацебо 1 мес vs 2 мес) и $12,2 \pm 5,1$ vs $6,56 \pm 4,1$ ($p < 0,05$; группа пропafenона 1 мес vs 2 мес).

При сравнении 2 и 3-го месяца после РЧА наблюдается незначимое отличие среднего количества приступов ПТ: по данным ХМ ЭКГ количество устойчивых ПТ в группе плацебо на визите 2 и 3 мес – $6,2 \pm 4,3$ vs $6,25 \pm 5,24$ ($p = 0,92$), по дневнику пациента количество ПТ – $10,3 \pm 5,8,6$ vs $9,9 \pm 2,9$ ($p = 0,84$) и в группе пропafenон на визите 2 и 3 мес – $2,49 \pm 2,2$ vs $2,05 \pm 2,14$ ($p = 0,8$) и $6,56 \pm 4,1$ vs $4,43 \pm 2,13$ ($p = 0,09$) соответственно. Полученные данные показывают прекращение аритмий воспалительного генеза на 2-м месяце, после которого остаются предсердные аритмии эктопического генеза с локализацией «вне» ЛВ или рецидив ФП из ЛВ, что говорит о возможности более раннего прогнозирования необходимости повторного вмешательства: после 1-го месяца.

При сравнении двух групп из табл. 2, 3 по данным ХМ ЭКГ видно значимое отличие по количеству неустойчивых ПТ на фоне терапии пропafenоном и без лечения на 2 и 3-м месяце ($5,2 \pm 3,54$ vs $19,7 \pm 5,64$; $p < 0,05$; и $4,2 \pm 2,19$ vs $19,9 \pm 6,6$; $p < 0,05$ соответственно), устойчивых пароксизмов ПТ ($2,49 \pm 2,2$ vs $6,2 \pm 4,3$; $p < 0,05$; и $2,05 \pm 2,14$ vs $6,25 \pm 5,24$; $p < 0,05$ соответственно). Также результативность пропafenона в профилактике ранних рецидивов ПТ подтверждается значимым отличием данных длительности ПТ по ХМ ЭКГ ($38,5$ мин vs $79,9$ и $36,6$ мин vs $76,7$ мин; $p < 0,05$) и дневнику пациента ($107,2$ мин vs $157,8$ мин и $92,3$ мин vs $132,8$ мин); $p < 0,05$.

Уменьшение количества медикаментозных и электрических кардиоверсий на фоне приема пропafenона определяется уже на 1-м месяце наблюдения (123 vs 94 и 23 vs 15), что подтверждает его действенность даже на пике воспалительного процесса в ЛП, тем самым значимо снижается необходимость в госпитализации для купирования аритмии (на 1-м месяце 28 vs 17 и на 3-м – 21 vs 8); $p < 0,05$.

Незначимым было отличие в индукции устойчивых тахикардий с широкими комплексами QRS на фоне приема пропafenона в сравнении с группой плацебо ($5,1/4,1$; $3,1/2,7$; и $2,6/2,9$; $p = 0,65$), что показывает его безопасность у больных в раннем послеоперационном периоде. Такое проаритмогенное свойство, как увеличение re-entry желудочковых тахикардий или ПТ с высоким проведением по АВ-соединению с функциональной блокадой ножек пучка

Гиса на фоне приема пропafenона у данной категории больных не происходит.

Однако ожидаемое увеличение 3-месячной эффективности инвазивного лечения ФП на фоне применения пропafenона не подтвердилось, $22,4\%$ ($n=13$) больных из группы пропafenона и $25,9\%$ ($n=14$) из группы плацебо были направлены на повторную РЧА в связи с частыми симптомными рецидивами ПТ.

Недавние проспективные рандомизированные исследования подтвердили превосходство РЧА над применением антиаритмических препаратов (ААП) в поддержании синусового ритма в ближайшей и среднесрочной перспективе с лучшими результатами для пациентов с пароксизмальной ФП без структурных заболеваний сердца или дилатации ЛП [5, 8]. Однако большинство пациентов, перенесших абляцию, оставались на ААП в течение длительного периода, несмотря на наличие синусового ритма [9].

В таком исследовании как 5А, где определялось влияние ААТ на эффективность РЧА, отмечено, что частота возникновения аритмий длительностью более 24 ч и/или потребовавшей назначений или изменения терапии ААТ в течение 6 мес наблюдения была значительно ниже у пациентов на ААТ-терапии по сравнению с пациентами, не принимающих ААП (19% против 42%); $p = 0,005$ [10]. Данный результат был обнаружен без наличия повышения частоты случаев серьезных побочных эффектов ААП. Через 6 мес наблюдения не было отмечено разницы между группой ААП и 2-й группой без ААП в наличии симптомных и асимптомных предсердных аритмий.

Применение ААП в ранний период после РЧА направлено на снижение раннего рецидива ФП или возникновения макро-ге-entry левопредсердной тахикардии во время так называемого «слепого» периода. Кроме того, использование ААП теоретически может за счет снижения риска развития ранних ПТ способствовать обратному электрическому ремоделированию ЛП, что улучшает долгосрочный прогноз.

ААП обычно применяются после абляции в течение примерно 3–6 мес. Существует предположение, что механизм ФП в этот период может отличаться от типичной аритмии пациента [9]. ААП-терапия может либо уменьшать количество или продолжительность рецидива аритмий или увеличивать частоту бессимптомных рецидивов ФП, снижая ЧСС во время пароксизма [10].

Другим возможным объяснением эффективности ААП в послеоперационном периоде является то, что аритмии, повторяющиеся после абляции, чаще бывают регулярными ПТ по сравнению с аритмиями до РЧА и, следовательно, могут иметь разный ответ на ААТ [10].

Широкое применение ААП в течение первых 2 мес после катетерной абляции снижает частоту ранних ПТ. Все полученные данные в сумме подтверждают эффективность краткосрочного назначения ААП сразу после абляции для снижения риска возникновения ранних рецидивов тахикардии, но не влияют на частоту рецидива ФП и других предсердных аритмий при долгосрочном наблюдении [11].

Выводы: более 57% больных имели ранние послеоперационные ПТ, большую часть из которых составили новые регулярные ПТ.

Аритмии воспалительного генеза прекращаются, вероятнее всего, на 2-м месяце, после которого остаются предсердные аритмии эктопического генеза с локализацией «вне» ЛВ или рецидивы ФП из ЛВ, что говорит о возможности более раннего прогнози-

рования необходимости повторного вмешательства: после 1-го месяца.

Снижение частоты возникновения постаблационных ПТ во время «слепого» периода является клинически значимым, что подтверждается данными дневника пациента и мониторингированием ЭКГ. Терапия пропафеноном в рамках данного периода уменьшает необходимость в госпитализации или кардиоверсии, не подвергая пациента риску серьезных побочных эффектов, связанных с их длительным применением.

Литература/References

1. Диагностика и лечение фибрилляций предсердий. Рекомендации РКО и ВНОА, 2013. / *Diagnostika i lechenie fibrillatsii predserdii. Rekomendatsii RKO i VNOA*, 2013. [in Russian]
2. Schotten U, Verbeule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation – a translational appraisal. *Physiol Rev* 2010.
3. Pappone E, Rosanio S, Oreto G et al. Circumferential Radiofrequency Ablation of Pulmonary Vein Ostia A New Anatomic Approach for Curing Atrial Fibrillation Carlo. *Circulation* 2000; 102: 2619–28.
4. HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation 2012.
5. Stabile G, Bertaglia E, Senatore G et al. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J* 2006; 27 (2): 216–21.
6. Oral H, Knight BP, Tada H, Ozaydin M et al. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 105 (9): 1077–81.
7. HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation 2007.
8. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293 (21): 2634–40.
9. Calkins H, Kuck KH, Cappato R et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace* 2012; 14 (4): 528–606.
10. Roux JF, Zado E, Callans DJ et al. Antiarrhythmics After Ablation of Atrial Fibrillation (5A Study). *Circulation* 2009; 120 (12): 1036–40.
11. Rordorf R, Savastano S, Gandolfi E et al. Pharmacological therapy following catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2012; 13 (1): 9–15.
12. Leong-Sit P, Roux JF, Zado E et al. Antiarrhythmics after ablation of atrial fibrillation (5A Study): six-month follow-up study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4 (1): 11–4.

Сведения об авторах

Тарасов Алексей Владимирович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. рентгенохирургических методов лечения аритмий сердца ФГБУ ГНИЦ ПМ. E-mail: a730tv@yandex.ru

Давтян Карапет Владимирович – д-р мед. наук, зав. лаб. рентгенохирургических методов лечения аритмий сердца ФГБУ ГНИЦ ПМ

Махинова Мария Михайловна – врач-кардиолог, аспирант отд. реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии ФГБУ ГНИЦ ПМ

— * —

Информированность врачей первичного звена здравоохранения о тактике ведения больных с фибрилляцией предсердий

А.В.Муромкина^{✉1}, О.А.Назарова², С.Е.Мясоедова², С.В.Романчук¹

¹ОБУЗ Кардиологический диспансер. 153012, Россия, Иваново, пр. Шереметевский, д. 22;

²ГБОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России. 153462, Россия, Иваново, пр. Шереметевский, д. 8

В исследовании был изучен уровень знаний врачей-терапевтов первичного звена здравоохранения по вопросам ведения больных с фибрилляцией предсердий (ФП) в разных клинических ситуациях. Проведено анкетирование специалистов по вопросам неотложной помощи, медикаментозной терапии ФП, а также тактике ведения пациентов с аритмией на фоне сопутствующей патологии. Проанализированы наиболее типичные ошибки, допускаемые специалистами при ведении больных с ФП, оценена динамика уровня знаний на фоне проведения профессиональной переподготовки врачей.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, анкетирование, уровень информированности, тактика ведения, купирование пароксизмов, антиаритмическая терапия.

✉AMuromkina@mail.ru

Для цитирования: Муромкина А.В., Назарова О.А., Мясоедова С.Е., Романчук С.В. Информированность врачей первичного звена здравоохранения о тактике ведения больных с фибрилляцией предсердий. Кардиосоматика. 2015; 2:

Awareness of the surveillance of patients with atrial fibrillation among primary care clinician

A.V.Muromkina^{✉1}, O.A.Nazarova², S.E.Miasoedova², S.V.Romanchuk¹

¹Cardiology Clinic. 153012, Russian Federation, Ivanovo, pr. Sheremetevskii, d. 22;

²Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 153462, Russian Federation, Ivanovo, pr. Sheremetevskii, d. 8

The study was aimed to understand the knowledge level of physicians in primary care for the management of patients with atrial fibrillation (AF) in various clinical situations. The doctors were surveyed on emergency medical treatment of AF, as well as the tactics of treatment of patients with cardiac arrhythmias in addition to a comorbidity. The author analyzed the most common mistakes made by doctors during management of patients with AF and correlation between dynamics of the knowledge level and professional training of doctors.

Key words: atrial fibrillation, surveys, awareness, patient management, treatment of paroxysms, antiarrhythmic therapy.

✉AMuromkina@mail.ru

For citation: Muromkina A.V., Nazarova O.A., Miasoedova S.E., Romanchuk S.V. Cardiosomatics. 2015; 6 (2):

Актуальность

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из наиболее распространенных нарушений ритма, с которым сталкивается в своей практике врач любой специальности [1–3]. Эффективность лечения ФП прежде всего определяют особенности течения основного заболевания, приведшего к появлению аритмии, а также факторы, зависящие от врача (правильность выбора способа лечения аритмии) и пациента (приверженность лечению) [3, 4]. Частому рецидивированию пароксизмов ФП или дестабилизации состояния при постоянной форме аритмии способствует развитие ремоделирования миокарда на фоне декомпенсации артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, прогрессирования стенокардии, а также наличия сопутствующих нарушений со стороны бронхолегочной, эндокринной системы, электролитные нарушения, в том числе на фоне алкогольной интоксикации. Большую роль в эффективности контроля ФП играет приверженность пациен-

тов лечению, т.е. их готовность следовать рекомендациям врача. По нашим данным, низкая приверженность лечению отмечена у 47% больных с пароксизмальной и 29% – с постоянной формой аритмии [4]. Успех лечения аритмии в значительной степени определяют опыт и квалификация врача, от которого зависит выбор тактики лечения, схем медикаментозной терапии. Подходы к диагностике и лечению ФП подробно изложены в Рекомендациях ВНОК [5, 6], стандарты оказания медицинской помощи этим больным утверждены приказом Министрства здравоохранения и социального развития Российской Федерации [7], освещены в работах отечественных и зарубежных кардиологов [1, 3, 8, 9]. Но уровень информированности врачей о тактике ведения больных с ФП в соответствии с этими рекомендациями изучен недостаточно.

Цель исследования – проанализировать уровень знаний врачей по вопросам ведения больных с ФП в условиях первичного звена здравоохранения и его динамику на фоне последипломного обучения.

Таблица 1. Результаты анкетирования врачей-терапевтов по вопросам ведения больных с ФП		
Стаж врачей, лет	Число врачей	Уровень информированности, баллы
До 1 года	13	5,9±0,8
1–10	26	6,9±1,2
11–20	14	7,5±1,6
Более 20	21	5,2±1,3
Всего...	74	6,1±1,4 (средний балл)

Материалы и методы

Исследование проведено на базе ОБУЗ «Кардиологический диспансер» г. Иванова и ГБОУ ВПО ИвГМА. Методом изучения уровня знаний врачей по вопросам ведения больных с ФП в амбулаторных условиях было анкетирование, которое являлось анонимным и добровольным. Анкета представляла собой 3 группы клинических задач по вопросам неотложной помощи, медикаментозной терапии ФП, а также тактики ведения пациентов с аритмией на фоне сопутствующей патологии. Вопросы были составлены таким образом, что все варианты ответа, кроме одного, противоречили положениям Рекомендаций ВНОК по ведению пациентов с ФП. В исследовании приняли участие 74 терапевта амбулаторного звена со стажем работы от 0 до 27 лет, в основном от 1 до 10 лет. Оценка уровня знаний врачей проводилась в баллах от 0 до 10 (1 балл за каждый правильный ответ).

Полученные результаты

Результаты анкетирования врачей представлены в табл. 1. Средний уровень информированности опрошенных составил 6,1±1,4 балла, при этом самые высокие показатели выявлены среди терапевтов со стажем от 11 до 20 лет. Наибольший процент ошибок отмечен среди врачей со стажем менее 1 года и более 20 лет.

Показатели от 9 до 10 баллов расценены как высокий, от 6 до 8 – средний и от 0 до 5 – как низкий уровень информированности (табл. 2).

По результатам исследования чуть более 1/2 опрошенных выявили средний уровень информированности по вопросам ведения больных с ФП. Менее 1/2 правильных ответов (3 и 4 балла) показали 10 (13,5%) человек.

Уровень информированности врачей оценивали по знанию правил купирования пароксизмов ФП, медикаментозной терапии аритмии и тактики ведения пациентов с ФП на фоне сопутствующей патологии. Анализ допущенных ошибок проводили отдельно в каждом из блоков задач.

Наибольшее количество ошибок отмечено в тактике купирования пароксизмов ФП: назначение антиаритмических средств при пароксизмах, сопровождаемых нестабильной гемодинамикой, вместо проведения электрической кардиоверсии по жизненным

Таблица 2. Распределение опрошенных врачей по уровню информированности			
Уровень знаний	Количество баллов	Число врачей	
		абс.	%
Высокий	9–10	9	12,2
Средний	6–8	39	52,7
Низкий	0–5	26	35,1

ным показаниям – 71,6%; купирование пароксизмов ФП неизвестной давности без предварительного назначения антикоагулянтов – 21,5%; назначение антиаритмической терапии при пароксизмах ФП на фоне алкогольной интоксикации – 9,5% опрошенных.

Вопросы, касающиеся медикаментозной терапии при ФП, выявили незнание необходимости назначения непрямых антикоагулянтов при подготовке к плановой кардиоверсии у 35,1% опрошенных; недостаточное использование комбинированной терапии для контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) при постоянной форме аритмии – 17,6%; назначение в схеме лечения ФП непоказанных лекарственных препаратов (рибоксин, Панангин) – 13,5%.

Анализ тактики ведения больных с ФП на фоне ревматических пороков сердца с явлениями декомпенсации кровообращения выявил ошибочное стремление более 1/3 опрошенных к устранению аритмии методом электроимпульсной терапии либо с помощью антиаритмических препаратов, а также незнание схемы назначения непрямых антикоагулянтов у этой категории пациентов (25,7% респондентов).

Таким образом, выявлены наиболее распространенные ошибки при ведении больных с ФП:

1. Ошибки в тактике купирования пароксизма ФП:
 - А. Не учитывается продолжительность пароксизма.
 - Б. При выборе способа купирования аритмии не оценивается состояние гемодинамики.
2. Ошибки медикаментозной терапии ФП:
 - А. Недостаточно используется комбинированная терапия для контроля ЧСС при постоянной форме аритмии.
 - Б. Не назначается адекватная антикоагулянтная терапия.
 - В. В лечении используются препараты, не имеющие доказательной базы (Панангин, рибоксин).
3. Ошибки в лечении ФП на фоне сопутствующей патологии:
 - А. Попытки купирования ФП на фоне декомпенсированных ревматических пороков сердца.
 - Б. Назначение антиаритмической терапии на фоне алкогольной интоксикации.

Обучение врачей проводилось в рамках цикла профессиональной переподготовки по терапии (лекционный курс и разбор клинических задач). После

Таблица 3. Частота повторных ошибок в тактике ведения больных				
Клинические ситуации	Количество ошибок			
	до обучения (n=74)		после обучения (n=74)	
	абс.	%	абс.	%
Пароксизмы ФП с нарушениями гемодинамики	53	71,6	27	36,5
Использование комбинированной терапии для контроля ЧСС	13	17,6	2	2,7
Лечение ФП на фоне алкогольной интоксикации	7	9,5	1	1,4
Назначение неадекватной антикоагулянтной терапии	26	35,1	10	13,5
Назначение препаратов с недоказанной эффективностью	10	13,5	1	1,4

обучения врачам повторно были предложены анкеты с ситуационными задачами, касающимися ведения больных с ФП. При повторном анкетировании отмечен рост уровня информированности до 8,95 балла. При этом вновь отмечены ошибки в выборе тактики при пароксизмах ФП с нарушениями гемодинамики, а также в подходах к назначению антикоагулянтной терапии (табл. 3).

Выводы

Имеет место недостаточный уровень знаний практикующими врачами рекомендаций по ведению больных с ФП, что подтверждает необходимость совершенствования методики преподавания данного раздела на основе четких алгоритмов тактики ведения больных с разными формами ФП и акцентом на решение клинических задач и разбора пациентов.

Наибольшее количество ошибок допускают врачи со стажем работы менее 1 и более 20 лет.

Особое внимание при обучении следует уделять выбору тактики лечения ФП с учетом сроков аритмии и нарушений гемодинамики, назначению антикоагулянтной терапии пациентам с высоким риском тромбоэмболических осложнений.

Литература/References

1. Бунин Ю.А. Лечение тахикардий сердца. М., 2003. / Bunin Yu.A. Lechenie takhiaritmii serdtsa. M., 2003. [in Russian]
2. Миллер О.Н., Белялов Ф.И. Фибрилляция предсердий. Тактика ведения пациентов на догоспитальном, стационарном и амбулаторном этапах. Рос. кардиол. журн. 2009; 78 (4). / Miller O.N., Belialov F.I. Fibrillatsiia predserdii. Taktika vedeniia patsientov na dogospital'nom, statsionarnom i ambulatornom etapakh. Ros. kardiolog. zhurn. 2009; 78 (4). [in Russian]
3. Недоступ А.В., Благова О.В. Как лечить аритмии. 3-е изд.; с. 21–108. М., 2008. / Nedostup A.V., Blagova O.V. Kak lechit' aritmii. 3-e izd.; s. 21–108. M., 2008. [in Russian]
4. Муромкина А.В. Эффективность лечения и качество жизни больных с фибрилляцией предсердий. Дис. канд. мед. наук. 2007. / Muromkina A.V. Effektivnost' lecheniia i kachestvo zhizni bol'nykh s fibrillatsiei predserdii. Dis. kand. med. nauk. 2007. [in Russian]
5. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации комитета экспертов ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005 (Прил.). / Diagnostika i lechenie fibrillatsii predserdii. Rekomendatsii komiteta ekspertov VNOK. Kardiiovaskuliarnaiia terapiia i profilaktika. 2005 (Pril.). [in Russian]
6. Рекомендации Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции. Гл. 3. Рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий. С. 183–238. М., 2006. / Rekomendatsii Vserossiiskogo nauchnogo obshchestva spetsialistov po klinicheskoi elektrofiziologii, aritmologii i kardiostimulatsii. Gl. 3. Rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu patsientov s fibrillatsiei predserdii. S. 183–238. M., 2006. [in Russian]
7. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 05.10.2006 №698 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным мерцательной аритмией». / Priказ Ministerstva zdravooxraneniia i sotsial'nogo razvitiia Rossiiskoi Federatsii ot 05.10.2006 №698 «Ob utverzhdenii standarta meditsinskoi pomoshchi bol'nykh mertsatel'noi aritmiei». [in Russian]
8. Руксин В.В. Неотложная амбулаторно-поликлиническая кардиология. Краткое руководство. С. 51–77. М., 2007. / Ruksin V.V. Neotlozhnaia ambulatorno-poliklinicheskaia kardiologiia. Kratkoe rukovodstvo. S. 51–77. M., 2007. [in Russian]
9. Falk RN. Atrial fibrillation. N Engl J Med 2001; 344: 1067–78.

Сведения об авторах

Муромкина Анна Владимировна — канд. мед. наук, врач ОБУЗ Кардиологический диспансер. E-mail: AMuromkina@mail.ru

Назарова Ольга Анатольевна — д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и общей врачебной практики ИПО ГБОУ ВПО ИвГМА

Мясоедова Светлана Евгеньевна — д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и эндокринологии ИПО ГБОУ ВПО ИвГМА

Романчук Светлана Викторовна — канд. мед. наук, глав. врач ОБУЗ Кардиологический диспансер

— * —

Терапевтические эффекты ингибитора ангиотензинпревращающего фермента фозиноприла

Д.М.Аронов[✉]

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

В обзорной статье дается характеристика терапевтических особенностей фозиноприла, по-видимому, связанных с тем, что он содержит фосфор. У препарата многочисленный ярко выраженный спектр органотропных эффектов и очень хорошая переносимость и безопасность, позволяющие переводить больных (леченных разными ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента), у которых развился сухой кашель, на лечение фозиноприлом. Обсуждаются возможные перспективы применения препарата при нетрадиционной для ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента патологии.

Ключевые слова: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, фозиноприл, моноприл, хроническая сердечная недостаточность.

[✉]aronovdm@mail.ru

Для цитирования: Аронов Д.М. Терапевтические эффекты ингибитора ангиотензинпревращающего фермента фозиноприла. Кардиосоматика. 2015; 2:

Therapeutic effects of fosinopril – ACE inhibitor

D.M.Aronov[✉]

State Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101000, Russian Federation, Moscow, Petroverigskii per., d. 10, str. 3

The review article deals with the characteristics of fosinopril therapeutic features, apparently associated with the fact that it contains phosphorus. It has special specter possessing the numerous of organotropic effects and good tolerability and safety, allowing to change the drug to fosinopril in patients, who has dry cough, and have been treated using different ACE inhibitors. We discuss the possible prospects of drugs appointment in case of unconventional diseases for ACE inhibitors application.

Key words: ACE inhibitors, fosinopril, monopril, chronic cardiac failure.

[✉]aronovdm@mail.ru

For citation: Aronov D.M. Therapeutic effects of fosinopril – ACE inhibitor. CardioSomatics. 2015; 6 (2):

Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) фозиноприл является пока единственным представителем III поколения ИАПФ. Фозиноприл – международное непатентованное название оригинального препарата, в России приобрел торговое название Моноприл.

Особенности фармакокинетики фозиноприла (Моноприла)

В отличие от предшественников по лекарственной группе фозиноприл (Моноприл) является фосфорсодержащим препаратом, который, по-видимому, придавал ему некоторые фармакокинетические свойства, способствующие его большей эффективности и лучшей переносимости больными (табл. 1). Отличительными свойствами препарата являются высочайшая тропность к белкам (95%), в результате чего он преимущественно пребывает в тканях органов (сердце, почки, стенки сосудов), тесно и продолжительно конкурируя с АПФ. Предотвращение образования ангиотензина (АТ) II с институтских пор врачи связывают в основном с гипотензивным эффектом препарата. Конечно, это справедливо. Но в последние десятилетия показано, что кроме нормализации артериального давления (АД) угнетение синтеза АТ II позволяет воздействовать на многочисленные отрицатель-

ные эффекты последнего, связанные с его воздействием на факторы воспаления, окислительного стресса, эндотелиальную дисфункцию, ремоделирование тканей и инсулинорезистентность. Это видно из рис. 1, показывающего стимуляцию АТ II-факторов, повреждающих органы-мишени.

Как видно, гиперангиотензинемия может стимулировать асептическое воспаление через повышение продукции адгезивных молекул, хемокинов, интерлейкинов, цитокинов и факторов роста. Избыточная концентрация АТ II, нарушая функцию эндотелия, может подавить синтез окиси азота, вызвать вазоконстрикцию, активацию ингибитора плазминогена, что может способствовать тромбообразованию. Она может усилить атерогенез за счет стимуляции окислительного стресса. Очень важно воздействие АТ II на процесс ремоделирования тканей сосудов, сердца, почек. Подавление образования АТ II – ведущий механизм предотвращения указанных эффектов этого очень активного субстрата.

Вторая важная особенность фозиноприла – продолжительный период полувыведения из организма (11,5 ч), что позволяет назначать его 1 раз в сутки. Одноразовое назначение любого препарата является крайне важным обстоятельством для спонтанно высокой приверженности лечению и, соответственно,

Рис. 1. Роль АТ II в стимуляции факторов, повреждающих органы-мишени.



Рис. 2. Фозиноприл у больных ОИМ снижает летальные исходы при длительном приеме препарата [1].

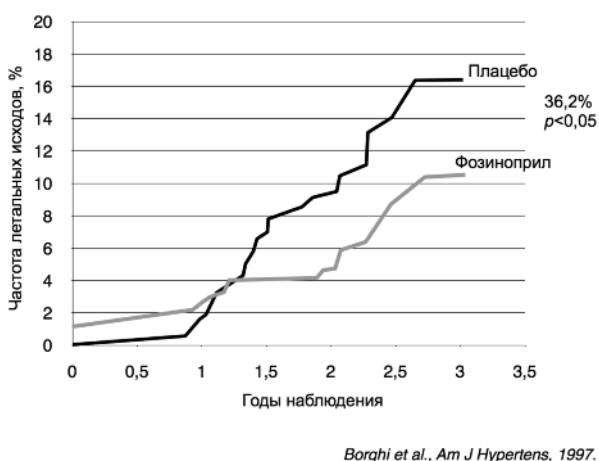


Таблица 1. Сравнительная характеристика фармакокинетических свойств ИАПФ

ИАПФ	Максимальная разовая доза	Максимальная концентрация	Связь с белками плазмы, %	Кратность приема (в сутки) и зависимость от приема пищи	Пути выведения, %
Каптоприл	150	1 ч/3 ч	25–30	3, за 1 ч до еды	Печень – 10, почки – 90
Эналаприл	40	4 ч/11 ч	50	2, не зависит	Печень – 10, почки – 90
Лизиноприл	80	6 ч/12 ч	5	1, не зависит	Почки – 100
Фозиноприл	40	3ч/11,5 ч	95	1–2, не зависит	Печень – 50, почки – 50
Периндоприл	8	3 ч/5 ч	20	2, не зависит	Печень – 10, почки – 90
Спираприл	6	2 ч/20 ч	90	1, не зависит	Печень – 55, почки – 45

высокой его эффективности (при условии истинной эффективности используемого лекарственного средства).

Третья особенность препарата заключается в его уникальной способности выводиться из организма в одинаковой пропорции как печенью, так и почками (50 и 50%). Это свойство позволяет назначать препарат при монопоражении одного из этих органов без изменения подобранной дозировки. Здоровый экскретирующий орган свободно справляется с дополнительной нагрузкой без уменьшения дозы препарата.

Мы уже говорили о трансформации наших представлений о группе ИАПФ. Первоначально предназначенная в качестве гипотензивной лекарственной терапии она превратилась в настоящее время в поливалентную лекарственную группу, обладающую многочисленными органотропными свойствами, и стала средством для первичной и вторичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений. Она предотвращает первичное поражение органов сердечно-сосудистой системы, почек и головного мозга. У больных, у которых уже произошло ремоделирование этих органов, ИАПФ выполняют задачи по вторичной профилактике. Многие препараты данной группы в той или иной степени вызывают торможение прогрессирования заболевания и частичное обратное развитие патологических изменений в системах и органах. При этом ИАПФ вступают в противостояние с механизмами, приводящими органы-мишени к ремоделированию. Предупреждение дальнейшего прогрессирования ремоделирования органов-мишеней и довольно частое обратное развитие процесса уже перестали удивлять нас.

Под влиянием ИАПФ в том числе тормозится и прогрессирует каротидный атеросклероз, уменьшается

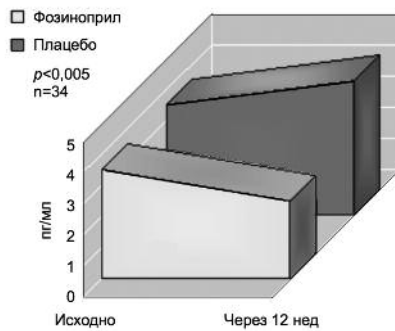
масса гипертрофированного левого желудочка (ЛЖ) сердца, жесткость артериальной стенки, улучшается функция почек, преодолевается резистентность к инсулину и т.д.

В настоящей статье мы хотели бы подчеркнуть уже известные нам плеiotропные свойства ИАПФ и отчасти остановиться на результатах новейших разработок, которые, надеемся, вскоре обогатят наш арсенал лечебной помощи больным.

Фозиноприл, острый инфаркт миокарда и сердечная недостаточность

В исследовании FAMIS [1] ставилась цель изучить влияние фозиноприла у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ), получавших тромболитическую терапию в первые 6 ч от его начала. Препарат назначался в течение 9 ч от начала ОИМ. Исследование было рандомизированным, плацебо-контролируемым, многоцентровым. Больные ($n=285$) находились под наблюдением в течение 2 лет. Были исследованы летальность, частота развития сердечной недостаточности (СН). Выявлено, что двухгодичная летальность под влиянием фозиноприла сократилась на 36,2% ($p=0,04$). У подгруппы больных без проявлений СН летальность уменьшилась на 29,1% ($p<0,04$), а число случаев развития СН сократилось на 34,1% ($p<0,05$). Таким образом, было установлено, что фозиноприл существенно сокращает позднюю летальность у больных, перенесших ИМ, и предотвращает ремоделирование сердца, способствующее серьезным расстройством кровообращения. Именно поэтому национальные и международные рекомендации рекомендуют больным ОИМ раннее и многолетнее назначение ИАПФ, в том числе фозиноприла (Моноприла); рис. 2.

Рис. 3. Достоверное ($p=0,02$) снижение уровня эндотелина крови у больных с ХСН при 12-недельном лечении фозиноприлом [10].



Примечание. Фозиноприл у пациентов с ХСН в течение 12 нед достоверно снижал уровень эндотелина – вазоконстриктора, являющегося чувствительным предиктором неблагоприятного прогноза декомпенсированных больных.

ИАПФ обладают кардиопротективными эффектами. Однако мало известно о том, как это свойство влияет на сократимость миокарда при поражении разных регионов миокарда. M.Konermann и соавт. (Германия) [2] выполнили интересное исследование у больных ОИМ с преимущественным поражением передней или задней стенки миокарда ЛЖ: 52 больных ОИМ в возрасте 38–73 года в рандомизированном исследовании получали плацебо или ИАПФ (фозиноприл – 5–20 мг в день или каптоприл – 25–75 мг в день) спустя 7 дней от начала болезни. Наблюдение продолжалось 26 нед. Больные проходили кино-магнитно-резонансную томографию в начале исследования и повторно – через 26 нед наблюдения. Были изучены динамика показателей сократимости миокарда, функционального класса по классификации NYHA, размер некроза миокарда и другие показатели в процентах в сравнении с такими же показателями у больных, получавших плацебо.

Особое внимание уделялось исследованию динамики изучаемых показателей при переднем и заднем ИМ.

По сравнению с контрольными пациентами у больных, получавших фозиноприл или каптоприл, отмечалось меньшее повреждение показателей сократимости миокарда. Энддиастолический и эндсистолический объемы сердца, фракция выброса, масса миокарда и другие показатели имели более благоприятные характеристики у больных, получавших ИАПФ. При переднем ИМ степень ухудшения различных показателей сердца была достоверно выше, чем при поражении задней стенки. Выявлено, что ИАПФ влияют положительно, но с разной степенью эффективности при поражении передней или задней стенки миокарда. Более выраженный положительный эффект наблюдался при поражении передней стенки миокарда, чем при поражении задней стенки ЛЖ сердца.

На материале наблюдения 139 994 больных с СН, лечившихся с применением лизиноприла (69,50% от общего числа наблюдаемых), фозиноприла (21,89%),

каптоприла (8,41%) и эналаприла (0,30%), изучили сравнительную возможность снижения госпитализаций по кардиоваскулярной причине. Исследование носило ретроспективный характер с использованием медицинской базы данных Департамента по делам ветеранов войн штата Техас, США. Использовался регрессионный анализ с включением 47 параметров, характеризующих пациента и его лечение. Установлено, что в повседневной медицинской практике фозиноприл и другие ИАПФ в равной степени снижали риск развития декомпенсации хронической СН (ХСН), требующей госпитализации пациента [3].

В экспериментальных условиях [4] уточнены механизмы положительных электрофизиологических эффектов фозиноприла у 10-недельных гипертонических крыс породы Wistar-Kyoto. В течение 8 нед одна группа ($n=12$) животных получала фозиноприл, другая ($n=12$) служила контролем. Изучали в динамике L-тип токи кальция, натрия и калия в миокарде ЛЖ сердца и порог воспроизведения фибрилляции миокарда. Установлено, что 8-недельный прием фозиноприла достоверно увеличил порог воспроизведения фибрилляции желудочка сердца с $15,6 \pm 1,1$ до $17,5$ mA ($p < 0,01$). Повышение порога фибрилляции миокарда имеет значение в предотвращении тяжелых нарушений ритма сердца и внезапной смерти.

M.Wei и соавт. (2005 г.) в эксперименте на крысах получили ценные сведения о механизмах предупреждения постинфарктного ремоделирования миокарда при применении фозиноприла, правастатина и их комбинации. После перевязки передней нисходящей венечной артерии крыс через 2 суток трем группам животных давали фозиноприл, правастатин и комбинацию из двух лекарств. Четвертая группа крыс была контрольной. Через 6 нед у всех животных изучали функциональное состояние сердца. Результаты эксперимента были воодушевляющими для врачей. Каждое в отдельности лекарство и особенно их комбинация оказали мощный плеiotропный эффект. Под влиянием лечения снижались уровень тканевого фактора некроза опухоли а на 29, 26 и 33% соответственно для фозиноприла, правастатина и их комбинации, матричной металлопротеиназы 2 на 25, 30, 35% соответственно ($p < 0,01$) и матричной металлопротеиназы 9 – на 20, 18 и 24% соответственно [5].

Следует пояснить, каково значение снижения активности металлопротеиназ. Атероматозная бляшка с высоким содержанием эфиров холестерина (полужидких) при истончении покрышки атероматозной бляшки под влиянием металлопротеиназ постепенно истончается и в конце концов разрывается. Высокоатерогенное и тромбогенное содержимое бляшки, поступив в кровоток, тут же провоцирует тромбообразование. В последующие 20–30 мин развивается клиническая картина острого коронарного синдрома со всеми ее проявлениями и осложнениями.

Подавление активности матричных металлопротеиназ (статины, ИАПФ, в частности фозиноприлом) – чрезвычайно важное явление в драматичной

Таблица 2. Показатели эффективности и безопасности фозиноприла и эналаприла при годичном наблюдении за больными с ХСН [7]		
Показатели	Фозиноприл, %	Эналаприл, %
Смерть	1,6	4,6
Выбывание из исследования вследствие усиления ХСН	4,9	7,6
Смерть + госпитализация	19,7	25,0
Ортостатическая гипотензия	1,6	7,6

Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)

МОНОПРИЛ

ФОЗИНОПРИЛ НАТРИЯ 20 мг, ТАБ. №28

- **Двойной путь выведения¹** – подходит пациентам с почечной и печеночной патологией
- **Высокий органопротективный эффект²**
- **иАПФ для лечения артериальной гипертензии и сердечной недостаточности¹**

судьбе нестабильных атероматозных бляшек. Фозиноприл снижает возможность разрушения покрышки атероматозной бляшки, а снижение уровня тканевого фактора некроза опухоли а предупреждает развитие тромбогенности, воспаления и ремоделирования миокарда ЛЖ.

Кроме этого, параллельно наблюдается почти одинаковое у фозиноприла и правастатина и несколько более выраженное при комбинированном применении этих препаратов достоверное снижение энддиастолического давления ЛЖ, отношения масса ЛЖ/масса тела при достоверном возрастании dp/dt_{max} , dp/dt_{min} у всех групп животных. Последние данные свидетельствуют об усилении функциональной способности сердца и повышении фракции выброса ЛЖ [5].

Таким образом, мы сталкиваемся с уникальным явлением – с помощью примененных авторами лекарств при экспериментальном ОИМ удастся значительно повысить возможность быстрого и тотального развития защитных свойств миокарда, противостоящих нежелательным явлениям ремоделирования.

Была произведена попытка [6] изучить возможность ИАПФ у больных со скелетно-мышечными проблемами в связи с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Известно, что при терминальных стадиях ХОБЛ в патологический процесс включаются разные мышечные группы человека. D.Shrikrishna и соавт. исследовали влияние фозиноприла на латеральный пучок квадрицепса бедра у больных ХОБЛ. Изучали силу сокращения отдельных пучков квадрицепса и в целом под влиянием электростимуляции. В исследование были включены 80 больных ХОБЛ, рандомизированных в группу лечения фозиноприлом (20 мг в день) и группу плацебо. Производилась биопсия латерального пучка квадрицепса исходно и через 3 мес наблюдения в обеих группах больных. Различий в воздействии препарата на мускулатуру не выявили.

Известно, что при ХСН вообще и особенно в процессе назначения больным разных ИАПФ наблюдаются нежелательные побочные явления в виде ортостатического снижения АД вплоть до коллапса. У 122 больных с ХСН с фракцией выброса менее 40%, лечившихся в течение 1 года фозиноприлом в дозе 5–20 мг в день, в сравнении с такими же больными ($n=132$), лечившимися эналаприлом в той же дозе, изучали частоту госпитализаций, летальных исходов. Эффективность фозиноприла оказалась выше, чем эналаприла (25,0% против 19,7%; $p=0,028$). Особенно впечатляет лучшая антиортостатическая устойчивость при применении фозиноприла. Ортостатические побочные инциденты встречались в соотношении 1,6% против 7,6% ($p<0,05$) [7]. Безусловно, следует иметь в виду это преимущество фозиноприла при выборе ИАПФ для лечения больных с ХСН, склонных к ортостатическому снижению АД (табл. 2).

Кстати, переносимость фозиноприла в сочетании с гипотиазидом или амилоридом значительно лучше, чем переносимость комбинации двух указанных выше мочегонных средств. Комбинация мочегонных с фозиноприлом не приводит к гипотензивным состояниям, повышению уровня атерогенных липидов и электролитным расстройствам крови, столь частым при применении мочегонных средств в чистом виде или в сочетании с другими препаратами [8].

При ХСН под влиянием различных факторов риска, конкретно реализуемых АТ II, развивается ремоделирование сердца, сосудов, почек и некоторых



*Ключ к сердцу
пациента*



MON-0107-RU-665

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

1. Более подробная информация – в инструкции по медицинскому применению
2. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН, 2010

Производитель:
«Бристол-Майерс Сквибб, С.р.Л., Италия
Держатель рег. уд.: ООО «ВАЛЕАНТ», Россия,
115162, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5

других органов. В частности, в ремоделировании миокарда особую роль играет эндотелин-1, наиболее активный субстрат, стимулирующий гипертрофию миокарда и другие патологические процессы (вазоспазм, активацию тромбоцитов). Известно, что эндотелин является предиктором смерти при ХСН. Это было установлено еще в 1996 г. [9]. Авторы изучали летальность при наблюдении за больными с ХСН в течение 17 мес в зависимости от исходного уровня эндотелина-1. У 44 больных с ХСН уровень эндотелина-1 равнялся $3,7 \pm 1,7$ пг/мл. У здоровых добровольцев этот показатель был равен $2,0 \pm 0,4$ пг/мл ($p < 0,0003$). Было обнаружено, что уровень эндотелина тем выше, чем тяжелее класс ХСН по классификации NYHA. При уровне эндотелина выше 3 пг/мл годовая летальность составила 27% (погибли 8 больных из 30), а при уровне ниже 3 пг/мл не погиб ни один больной из 14 наблюдаемых ($p < 0,05$). Авторы вполне справедливо заключают, что высокий уровень эндотелина в плазме крови может служить предиктором летальных исходов, а снижение уровня эндотелина в крови свидетельствует о восстановлении или улучшении по крайней мере эндотелиальной системы.

Этими же авторами [10] представлены данные о летальности среди 34 больных с ХСН, рандомизированно получавших фозиноприл или плацебо. Уровень эндотелина в обеих группах исходно равнялся $3,5 \pm 1,2$ пг/мл. В группе фозиноприла произошло значительное и достоверное снижение уровня эндотелина – с 3,5 до $2,5 \pm 0,7$ пг/мл ($p < 0,005$); рис. 3. В группе плацебо уровень эндотелина практически не изменился ($p > 0,05$). Множественный регрессионный анализ показал, что имеется высокая корреляция между уровнем эндотелина и показателями уровня переносимости физических нагрузок при нагрузочной пробе, а также классом ХСН по классификации NYHA [10].

Другое крупное исследование фозиноприла при ХСН – Fosinopril Efficacy/Safety Trial (FEST) [11]. В крупном международном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучали влияние фозиноприла (Моноприла) у больных с ХСН и фракцией выброса ЛЖ сердца, равной 26,5%. Фозиноприл назначали в дозе 10 мг и титровали до дозы 40 мг 1 раз в день в течение 3 мес. За период наблюдения утяжеление СН в группе плацебо произошло у 89%, в основной группе – у 75% ($p < 0,001$). Потребность в дополнительном назначении диуретиков у больных контрольной группы равнялась 20%, в основной группе – 8% ($p < 0,002$). Госпитализация произошла у 3 и 12% пациентов основной и контрольной групп соответственно. Уменьшение одышки ($p = 0,017$), слабости ($p = 0,019$), улучшение функционального класса наблюдалось чаще у больных основной группы по классификации NYHA ($p = 0,008$) по сравнению с группой плацебо [11].

Особую эффективность фозиноприл проявляет при лечении ХСН у пожилых больных. При анализе эффективности лечения ХСН у таких пациентов трех провинций Канады (всего 43 165 больных) с помощью разных ИАПФ установлено: если за референсные значения взять летальность при лечении рамиприлом, то окажется, что летальность при фозиноприле, лизиноприле и периндоприле в сравнении с рамиприлом на 10% ниже, а при применении эналаприла и каптоприла – на 10% выше [12]. Следовательно, при лечении ХСН у пожилых нужно использовать фозиноприл или лизиноприл и периндоприл.

Фозиноприл против хронической почечной недостаточности

Фозиноприл является нефропротективным лекарством. Он применяется при тяжелой почечной недостаточности с выраженной альбуминурией, низкой клубочковой фильтрацией и даже у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), нуждающихся в гемодиализе. В исследовании Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease Intervention Trial (PREVEND IT) наблюдались больные с выраженной ХПН в течение 9,5 года. Пациенты все годы получали фозиноприл. У больных с высокой степенью альбуминурии фозиноприл снизил риск серьезных кардиоваскулярных осложнений на 45% ($p < 0,01$) [13]. Это серьезное доказательство нефропротективной функции фозиноприла.

В другом исследовании изучали сравнительную эффективность фозиноприла и антагониста кальция нифедипина у 241 больного с ХПН на почве гломерулонефрита (31%), нефросклероза (26%) и поликистоза почек (19%). Больные получали фозиноприл или нифедипин GITS. Результаты лечения фозиноприлом оказались существенно лучше, чем лечение нифедипином, по функциональному состоянию почек ($p = 0,002$). Протеинурия снизилась у 57% получавших фозиноприл и у 7% больных, получавших нифедипин. Диастолическое АД снизилось в одинаковой степени у обеих групп больных [14].

EZannad и соавт. [15] представили результаты лечения фозиноприлом против плацебо у 196 и 201 больного с конечной стадией почечной патологии соответственно. Не обнаружено достоверных различий в частоте первичных конечных точек. Что же касается уровней АД, систолического и диастолического, разница в их снижении была в пользу группы больных, получавших фозиноприл, отмечалась также тенденция к снижению у них риска сердечных осложнений. Этими же авторами организовано более крупное исследование с подобными больными. Продолжается наблюдение.

Одним из механизмов, способствующих усилению проявлений ХСН, является подавление почечной экспрессии аквапорина-2. Аквапорины-1 и 2 являются белковыми порами собирательных трубочек в мембранах клеток почек. Они могут располагаться на апикальной части мембран клеток и во внутриклеточных везикулах. Аквапорины снабжены соответствующими рецепторами, регулирующими поступление воды в клубочки.

С.Уи и соавт. [16] в эксперименте на крысах воспроизвели модель СН путем лигирования передней нисходящей венечной артерии сердца крыс. Далее животных лечились фозиноприлом, валсартаном и их комбинацией. Другая группа аналогичных крыс служила контрольной группой.

В результате 4-недельного лечения наблюдали возрастание экспрессии белков аквапорина-2 в 1,8 раза в корковом слое почек. В медулле почек крыс была обнаружена нормализация транскрипции генов рецепторов аквапорина-2, а именно произошло возрастание белков аквапорина-2 в 2,1 раза. Испытуемые препараты не оказали никакого воздействия на аквапорин-1. Лечение предотвратило нарастание массы тела крыс за счет предотвращения отеков. Таким образом, выявлены новый фактор в развитии СН и методы воздействия на него через улучшение функции аквапоринов почек. Является ли этот эффект присущим только фозиноприлу и валсартану или групповым свойством всех ИАПФ, предстоит выяснить [16].

Таблица 3. ИАПФ и прогрессирование атеросклероза

Исследование	Число пациентов	ИАПФ, мг/сут	Годы терапии	Метод оценки	Результат
QUIET, 1999	ИБС (477)	Квинаприл – 20	3	КАГ	В целом нейтральный; прогрессирования при холестерине ЛПНП > 3,2 ммоль/л
SCAT, 2000	ИБС (460)	Эналаприл – 20	4	КАГ	Нейтральный
PART-2, 2000	ИБС, ЦВБ, ПСЗ (617)	Рамиприл 2,5–10	4	ТИМ, СА	Нейтральный
SECURE, 2001	Высокий риск (732)	Рамиприл – 2,5–10	4	ТИМ, ОСА, ВСА, Биф	37% снижение ТИМ; дозозависимый эффект
N.Hosomi и соавт., 2001	Сахарный диабет типа 2 (98)	Эналаприл – 10	2	ТИМ	49% снижение ТИМ
PHYLLIS, 2004	Атериальная гипертензия + Атеросклероз (508)	Фозиноприл – 20	3	ТИМ, ОСА, Биф	ТИМ при использовании фозиноприла по сравнению с ГХТЗ: -0,012 мм в год

Примечание. КАГ – коронарная ангиография, ЦВБ – цереброваскулярные болезни, ПСЗ – психосоматические заболевания, ТИМ – толщина комплекса интима-медиа, СА – сонная артерия, ОСА – общая сонная артерия, ВСА – внутренняя сонная артерия, Биф – бифуркации, ГХТЗ – гидрохлортиазид.

Фозиноприл (моноприл) и атеросклероз

Возможность влияния ИАПФ на атерогенез является неожиданностью. Тем не менее это жизненный факт, подтвержденный строгими доказательствами. Если конечный результат эффекта известен (подавление атерогенеза), следует искать механизмы и субстраты, принимающие активное участие в данном процессе. В этом смысле интересна работа S.Yang и соавт. [17]. Авторы установили, что одним из участников антиатерогенного действия фозиноприла является рецептор TLR-4 (Toll-like ресептор 4). Он является одним из рецепторов, связывающих белковые компоненты, участвующие в атерогенезе. Авторы на модели холестерина атеросклероза показали, что добавление к холестерину фозиноприла приводит к угнетению атеросклеротических холестериновых бляшек за счет подавления экспрессии TLR-4. Авторы считают, что высокий уровень TLR-4 служит биомаркером атеросклероза, а его подавление с помощью фозиноприла является антиатерогенным действием [17].

Блокирование коронарного атеросклероза у больных артериальной гипертензией и гипертрофией ЛЖ сердца при лечении фозиноприлом в сравнении с плацебо в течение 9 мес наблюдали I.Tasic и соавт. [18]. При этом толщина интимы-медии за время наблюдения уменьшилась на $0,028 \pm 0,03$ мм в основной группе при увеличении толщины интимы-медии в контрольной группе на $0,078 \pm 0,3$ мм. Обращаем внимание на этот удивительный факт, свидетельствующий о быстрой прогрессии атероматоза и трудности достижения регрессирования его. В контрольной группе больных нарастание толщины интимы-медии (иначе говоря, атеросклероза) за 9 мес было больше в 3,3 раза, если за единицу сравнения взять величину подавления атерогенеза в сонной артерии больных, леченных фозиноприлом ($+0,078$ мм против $-0,028$ мм). В группе принимавших фозиноприл произошло снижение массы гипертрофированного ЛЖ, а в контрольной группе – противоположное этому увеличение гипертрофии сердца. Все различия между группами оказались достоверными. Кстати, ИАПФ применялись при атеросклерозе венечных и сонных артерий неоднократно (см. табл. 2). Как видно из таблицы, использовали квинаприл, эналаприл при ИБС под контролем повторной коронарной ангиографии (исследования QUIET, SCAT). Длительность наблюдения – 3–4 года. Результаты оказались нейтральными. В начале 2000-х годов закончились два исследования с наблюдением за артериями го-

ловного мозга под влиянием рамиприла (исследования PART-2, SECURE). Длительность наблюдения – 4 года. В исследовании SECURE (2001 г.; $n=732$) удалось выявить 37% снижение толщины интимы-медии общей сонной артерии [18].

В 2001 г. N.Hosomi и соавт. [19] у больных сахарным диабетом типа 2 при 2-летнем применении эналаприла обнаружили уменьшение толщины интимы-медии на 49%. Завершает таблицу исследование PHYLLIS с благоприятными результатами по блокированию толщины интимы-медии сонных артерий в области бифуркаций на фоне приема фозиноприла (табл. 3).

Новые лечебные перспективы фозиноприла

Некоторые средства из группы ИАПФ могут потенцировать психотропные эффекты противосудорожных препаратов. Реальность этого предположения может быть обоснована результатами специальных экспериментальных исследований с лабораторными животными.

В частности, G.Sarro и соавт. (2011 г.) решили изучить вопрос о потенцировании действия антиэпилептических средств с помощью ИАПФ. Работа выполнена на мышах линии DBA/2, страдающих эпилепсией. В исследовании использовали три ИАПФ (фозиноприл, зофеноприл, каптоприл). Препараты назначались мышам, находившимся на лечении антиэпилептическими средствами. Среди изученных ИАПФ наиболее эффективным антиконвульсивным действием обладал фозиноприл, затем – зофеноприл и замыкал цепочку каптоприл. Фозиноприл усиливал терапевтический эффект антиконвульсивных препаратов ламотригина и валпроата, но не диазепама или фенобарбитала.

Можно полагать, что вскоре появятся новые терапевтические цели для применения фозиноприла в клинической практике. В настоящее время достигнуты значительные успехи в химиотерапии рака. Тем не менее токсические свойства ряда онкопрепаратов представляют определенные сложности. В частности, доксорубин, применяемый при раке молочных желез, чреват развитием специфической кардиомиопатии, в основе которой лежит ремоделирование соркоплазматического ретикула кардиомиоцитов. Экспериментальные исследования показали, что фозиноприл предупреждает кардиомиопатию, вызванную доксорубином (Y.Zhang и соавт., 2012). При экспериментальной доксорубиновой патологии миокарда фозиноприл действует как и при гиперангитенозной кардиомиопатии. Он

Рис. 4. Фозиноприл уменьшает частоту и тяжесть кашля, вызванного другими ИАПФ.

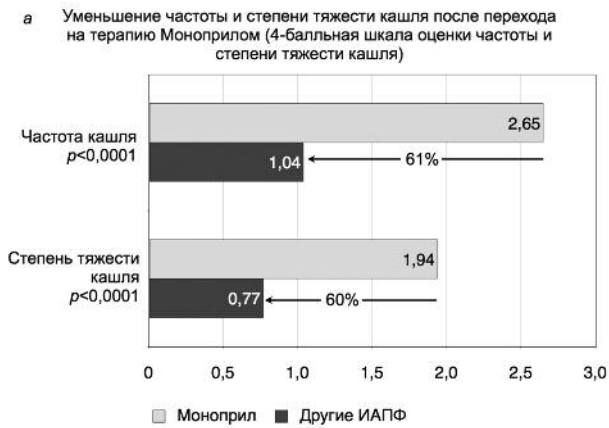
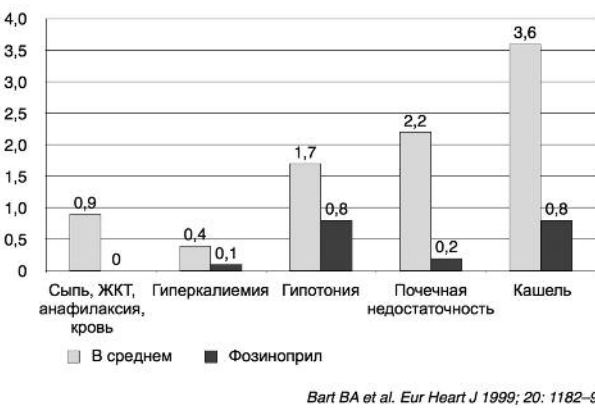


Рис. 5. Главные причины отмены ИАПФ у больных с ХСН (по данным SPICE Registry).



предупреждает избыточное накопление ионов кальция, стимулирует эффективность аденозинтрифосфатазы в саркоплазматическом ретикулуме кардиомиоцитов, что приводит к нормализации массы гипертрофированного ЛЖ сердца, снижает уровни маркеров токсичности – аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, тропонина I. По свидетельству автора, все приводит к исчезновению асцита и восстановлению сократительной функции миокарда. С 2012 г. в России функционирует новая система медицинской реабилитации, в том числе в онкологии. Фозиноприл, возможно, займет достойное место при реабилитации онкобольных.

Фозиноприл – наиболее безопасный ИАПФ

И, наконец, еще одна довольно важная особенность фозиноприла – его удивительно хорошая переносимость. Установлено, что наиболее серьезное частое побочное действие ИАПФ – сухой кашель – встречается при применении фозиноприла в 9–10 раз реже, чем при использовании других препаратов этой группы. Значительная часть больных с кашлем при приеме разных ИАПФ могут быть спокойно переведены на фозиноприл, не испытывая кашля (рис. 4).

На рис. 5 представлены другие побочные эффекты ИАПФ, в общем и отдельно – фозиноприла. Число случаев, связанных с фозиноприлом, как видно из рис. 5, меньше, чем в среднем среди всех ИАПФ.

Таким образом, фозиноприл (моноприл) обладает не только разносторонней эффективностью, но и высокой безопасностью и лучшей переносимостью.

Литература/References

- Borgbi C, Marino P, Zardini P et al. Post acute myocardial infarction: the Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study (FAMIS). *Am J Hypertens* 1997; 10 (10 Pt. 2): 247S–254S.
- Konermann M, Qdentbal HJ, Altmann C et al. Effect of ACE-inhibitors on left ventricular remodeling after acute anterior or posterior myocardial infarct. Cine-magnetic resonance tomography study. *Wien Med Wochenschr* 2000; 150 (12): 249–55.
- Chitnis AS, Aparasu RR, Chen H, Johnson ML. Comparative effectiveness of different angiotensin-converting enzyme inhibitors on the risk of hospitalization in patients with heart failure. *J Comp Eff Res* 2012; 1 (2): 195–206; doi: 10.2217/ce.12.5.
- Huang ZB, Deng CY, Lin MH et al. Fosinopril improves the electrophysiological characteristics of left ventricular hypertrophic myocardium in spontaneously hypertensive rats. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2014; 387 (11): 1037–44; doi: 10.1007/s00210-014-1024-y. Epub 2014.
- Wei M, Gu SM, Zhang YY et al. Effects of pravastatin, fosinopril and their combination on myocardium TNF- α expression and ventricular remodeling after myocardial infarction in rats. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2005; 33 (5): 444–7.
- Shrikrishna D, Tanner RJ, Lee JY et al. A randomized controlled trial of angiotensin-converting enzyme inhibition for skeletal muscle dysfunction in COPD. *Chest* 2014; 146 (4): 932–40; doi: 10.1378/chest.13-2483.
- Zannad F, Chati Z, Guest M, Plat F. Differential effects of fosinopril and enalapril in patients with mild to moderate chronic heart failure. *Fosinopril in Heart Failure Study Investigators. Am Heart J* 1998; 136 (4 Pt. 1): 672–80.
- Saini R, Romanini M, Veglio F. A comparison of fosinopril and hydrochlorothiazide with hydrochlorothiazide in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients with mild to moderate hypertension. *Clin Drug Investiq* 1998; 15 (1): 21–8.
- Galatijs-Jensen S, Wroblewski H, Emmeluth C et al. Plasma endothelin in congestive heart failure: a predictor of cardiac death. *J Card Fail* 1996; 2 (2): 71–6.
- Galatijs-Jensen S, Wroblewski H, Emmeluth C et al. Plasma endothelin in congestive heart failure: effect of the ACE inhibitor, fosinopril. *Cardiovasc Res* 1996; 32 (6): 1148–54.
- Erbardt L, MacLean A, Igenfritz J et al. Fosinopril attenuates clinical deterioration and improves exercise tolerance in patients with heart failure. *Fosinopril Efficacy/Safety Trial (FEST) Study Group. Eur Heart J* 1995; 16 (12): 1892–9.
- Pilote L, Abrahamowicz M, Eisenberg M et al. Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure. *CMAJ* 2008; 178 (10): 1303–11.
- Brouwers FP, Asselbergs FW, Hillege HL et al. Long-term effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria: Ten years of follow-up of Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease Intervention Trial (PRE-

- VEND IT). *Am Heart J* 2011; 161 (6): 1171–8; doi: 10.1016/j.ahj.2011.03.028. Epub 2011.
14. Marin R, Ruilope LM, Aljama P et al. A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. *J Hypertens* 2001; 19 (10): 1871–6.
 15. Zannad F, Kessler M, Lebert P et al. Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: results of a randomized trial of fosinopril and implications for future studies. *Kidney Int* 2006; 70 (7): 1318–24. Epub 2006.
 16. Yu CM, Wing-Hon Lai K, Li PS et al. Normalization of renal aquaporin-2 water channel expression by fosinopril, valsartan, and combination therapy in congestive heart failure: a new mechanism of action. *J Mol Cell Cardiol* 2004; 36 (3): 445–53.
 17. Yang S, Li R, Tang L et al. TLR4-mediated anti-atherosclerosis mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitor – fosinopril. *Cell Immunol* 2013; 285 (1–2): 38–41; doi 10.1016/j.celimm.2013.08.003. Epub 2013.
 18. Tasi IS, Vijalkovi D, Djordjevi D et al. Effect of fosinopril on progression of the asymptomatic carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Srp Arb Celok Lek* 2006; 134 (3–4): 106–13.
 19. Hosomi N, Mizushige K, Obeama H et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with enalapril slows progressive intima-media thickening of the common carotid artery in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 2001; 32 (7): 1539–45.
 20. Sarro GD, Paola ED, Gratteri S et al. Fosinopril and zofenopril, two angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, potentiate the anticonvulsant activity of antiepileptic drugs against audiogenic seizures in DBA/2 mice. *Pharmacol Res* 2012; 65 (3): 285–96.
 21. Zhang YC, Tang Y, Zhang M et al. Fosinopril attenuates the doxorubicin-induced cardiomyopathy by restoring the function of sarcoplasmic reticulum. *Cell Biochem Biophys* 2012; 64 (3): 205–11.

Сведения об авторе

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

— * —

Гипертрофия миокарда левого желудочка у женщин с артериальной гипертензией: обоснование врачебной тактики

О.А.Кисляк, А.В.Стародубова✉

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Артериальная гипертензия (АГ) является самым распространенным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. После наступления менопаузы распространенность АГ у женщин значительно превышает таковую у мужчин. Гемодинамические особенности АГ в постменопаузальном периоде у женщин определяют более высокий риск и скорость возникновения гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), диастолической, а впоследствии и систолической дисфункции. При обследовании 80 женщин в возрасте от 44 до 62 лет (средний возраст $53,2 \pm 4,1$ года) в раннем постменопаузальном периоде было установлено, что наибольшее влияние на индекс массы миокарда ЛЖ и ГМЛЖ помимо АГ и уровня систолического артериального давления оказывают индекс массы тела, уровень диастолического артериального давления, показатели, характеризующие тип распределения жировой ткани, наличие абдоминального ожирения. Рекомендации по лечению АГ у мужчин и женщин не имеют принципиальных отличий. Однако, учитывая большую распространенность ожирения, изолированной систолической гипертензии и ГМЛЖ у пациенток с АГ в постменопаузальном периоде, препаратами выбора становятся блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и комбинации антигипертензивных препаратов на основе БРА, что впервые было показано в исследовании LIFE (Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension) при применении лечения на основе лозартана.

Ключевые слова: артериальная гипертензия у женщин, гипертрофия миокарда левого желудочка, постменопаузальный период, лозартан.

✉antoninastarodubova@yandex.ru

Для цитирования: Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кашталап В.В. Пациент после инфаркта миокарда: как снизить риск повторного ишемического события? КардиоСоматика. 2015; 6 (2):

Left ventricle myocardial hypertrophy in women with arterial hypertension: justification of medical tactics

О.А.Kislyak, A.V.Starodubova✉

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

Arterial hypertension (AH) is the most common cardiovascular disease risk factor. After the menopause the prevalence of AH in women greatly exceeds than in men. Hemodynamic characteristics in case of AH in postmenopausal women determine the higher risk and the speed of left ventricle myocardial hypertrophy (LMVH), diastolic and systolic dysfunction development. There 80 women aged 44–62 years (mean age of 53.2 ± 4.1 years) in the early postmenopausal period were enrolled in the study and we found that the main influence on LV mass index and LMVH in addition to AH and the level of systolic blood pressure play the body mass index, the level of diastolic blood pressure and the indicators characterizing the distribution of adipose tissue, presence of abdominal obesity. Guidelines for the treatment of AH in men and women have no fundamental differences. However, taking into account the high prevalence of obesity, isolated systolic hypertension and LMVH in women with AH in postmenopausal period, the drugs of choice become angiotensin receptor blocker (ARBs) and the combinations of antihypertensive drugs on the basis of the ARBs, all these data for the first time ever were shown in the study LIFE concerning the application of losartan in the treatment.

Key words: arterial hypertension in women, left ventricle myocardial hypertrophy, postmenopausal period, losartan.

✉antoninastarodubova@yandex.ru

For citation: Kislyak O.A., Starodubova A.V. Left ventricle myocardial hypertrophy in women with arterial hypertension: justification of medical tactics. CardioSomatics. 2015; 6 (2):

Артериальная гипертензия (АГ) является самым распространенным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Частота выявления АГ в целом в популяции одинакова как у мужчин, так и у женщин. Согласно данным Фремингемского исследования риск развития АГ в оставшийся период жизни в возрасте 55 лет составляет 90% [1]. Однако после наступления менопаузы распространенность АГ у женщин значительно превышает таковую у мужчин. В Российской Федерации численность

женщин старше 50 лет, т.е. находящихся в перименопаузальном периоде, составляет 38,9 млн (26,8% всего населения) [2]. В настоящее время в связи с изменением возрастной структуры населения болезни женщин, в том числе АГ, возникающие в эти периоды, занимают особое место.

АГ у женщин имеет гемодинамические особенности. Артериальное русло у женщин короче, в связи с этим отраженные волны способны достичь аорты в более ранний период систолы, что приводит к усилению пи-

ка центрального систолического артериального давления (САД). В то же время несколько большая частота сердечных сокращений у женщин ведет к укорочению периода диастолы, ускорению падения диастолического артериального давления (ДАД) и, как следствие, более низкому центральному ДАД. Кроме того, в постменопаузальном периоде дефицит эстрогенов ассоциирован с потерей эластичности крупных сосудов, повышением скорости пульсовой волны, что также ведет к увеличению периферического и центрального САД. Еще одной особенностью АГ у женщин после наступления менопаузы является ее возникновение в структуре постменопаузального метаболического синдрома (МС) при наличии избыточной массы тела и ожирения, особенно абдоминального.

Особенности АГ в постменопаузальном периоде, по мнению многих авторов, отчасти объясняют тот факт, что у женщин выше риск и скорость возникновения гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), диастолической, а впоследствии и систолической дисфункции [3, 4].

ГЛЖ служит сильным предиктором сердечно-сосудистой смертности (ССС) и ССЗ [5]. Считается, что АГ является главной детерминантой ГЛЖ [6]. Но по результатам крупных популяционных исследований известно, что ожирение также важный фактор риска ГЛЖ [7]. Учитывая, что ожирение и АГ в постменопаузальном периоде часто сопутствуют друг другу, не исключено самостоятельное влияние ожирения на миокард ЛЖ. В пользу мнения о независимой роли ожирения в развитии ГЛЖ свидетельствует тот факт, что при снижении массы тела без снижения АД происходит уменьшение ГЛЖ [8].

Нами были обследованы 80 женщин в возрасте от 44 до 62 лет (средний возраст $53,2 \pm 4,1$ года) в раннем постменопаузальном периоде. Срок от последней менструации до момента обследования составлял от 1 до 6 лет ($3,1 \pm 2,32$ года). Программа обследования включала общее клиническое обследование, определение индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ). Всем пациенткам проводилось суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиография (ЭхоКГ) и доплер-ЭхоКГ.

Данные ЭхоКГ свидетельствовали о том, что существенных патологических изменений основных ЭхоКГ-характеристик сердца у обследованных женщин выявлено не было. Особое внимание мы уделили оценке наличия у пациенток ГЛЖ, которая является, с одной стороны, характеристикой поражения органов-мишеней, а с другой – самостоятельным фактором риска ССЗ и СССР у всех категорий пациентов. Для оценки наличия ГЛЖ мы использовали определение массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), индексированного по площади поверхности тела.

В целом при обследовании пациенток нами были получены следующие данные: масса миокарда составляла от 73,83 до 368,39 г, значения ИММЛЖ – от 52,55 до 175,42 г/м².

В соответствии с Рекомендациями Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (4-й пересмотр) [9] ГЛЖ по данным ЭхоКГ у женщин диагностируется при ИММЛЖ > 110 г/м². Согласно этим критериям все пациентки были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 59 женщин с ИММЛЖ < 110 г/м², а во 2-ю – 21 женщина с ИММЛЖ ≥ 110 г/м². Сравнение ряда показателей между этими группами представлено в табл. 1.

По нашим данным, наличие ГЛЖ не коррелировало с возрастом ($p > 0,05$), но имелись статистически значимые данные, свидетельствующие о тесной связи как между ГЛЖ и АГ ($r = 0,62$ $p \approx 0$), так и ГЛЖ и уровнями САД и ДАД ($r = 0,59$ и $r = 0,47$ $p \approx 0$).

На следующем этапе мы изучили характеристики АД у женщин с ГЛЖ и без нее по результатам СМАД, так как известно, что корреляция между наличием ГЛЖ и офисными значениями АД относительно слабая, а между параметрами ГЛЖ и амбулаторными значениями АД, особенно в рабочие часы, – сильнее.

У женщин, имеющих ЭхоКГ-признаки ГЛЖ, уровень среднего САД и ДАД был статистически значимо выше, так же как пульсовое давление (ПД) и величины показателей СМАД, характеризующих нагрузку САД и ДАД в течение суток, дневные (д) и ночные (н) часы, чем у женщин без ГЛЖ (табл. 2). Кроме того, существенно отличались вариабельность (в) САД в течение суток и величина утреннего подъема (ВУП) САД. Остальные показатели, полученные при СМАД, в группах достоверно не отличались.

Таким образом, у женщин в раннем постменопаузальном периоде развитие ГЛЖ связано с высокими значениями САД, ДАД, ПД и всех показателей, характеризующих нагрузку САД и ДАД в течение суток, в дневные и ночные часы, суточной вариабельности САД и ВУП САД. Но наибольшее влияние на наличие ГЛЖ оказывает САД.

Известно, что САД является лучшим предиктором наличия ГЛЖ по сравнению с ДАД, независимо от условий измерения АД, – как по данным измерения АД на приеме (офисное), так и длительного измерения АД в течение суток. В соответствии с полученными нами результатами у пациенток, имеющих признаки ГЛЖ, уровни САД, ДАД и ПД были статистически значимо выше, чем у пациенток без ГЛЖ, но все же уровень статистической значимости был наиболее высоким при оценке показателей, связанных с САД.

Мы также провели анализ взаимосвязи между ГЛЖ и показателями наличия избыточной массы тела и ожирения. Установлено, что появление избыточной массы тела и/или изменение типа распределения жировой ткани, происходящие при старении, могут влиять на ассоциированные с возрастом изменения в структуре и функции ЛЖ [10, 11].

В нашем исследовании у женщин в раннем постменопаузальном периоде, имеющих ЭхоКГ-признаки ГЛЖ, ИМТ был статистически значимо выше, чем у женщин без данных признаков (см. табл. 2). Изучение взаимоотношений между типом распределения жировой ткани и ГЛЖ выявило, что у женщин с абдоминальным типом распределения жировой ткани ИММЛЖ был статистически значимо выше, чем у женщин, не имеющих абдоминального ожирения (АО); табл. 3. Наши данные согласуются с данными других авторов о том, что у пациентов с ожирением, не страдающих АГ, морфологические и функциональные ЭхоКГ-изменения, в том числе и ММЛЖ, тесно коррелировали с количеством интраабдоминальной жировой ткани [12].

В группах, отличающихся по наличию ГЛЖ, мы также определяли наличие МС. Он встречался практически с одинаковой частотой (25% женщин без ГЛЖ и 33% – с ГЛЖ имели МС $p > 0,05$). Кроме того, у женщин в раннем постменопаузальном периоде не было обнаружено корреляции между ГЛЖ и МС ($r = 0,08$ $p = 0,5$).

С другой стороны, женщины, у которых был диагностирован МС ($n = 22$), имели более высокие значе-

Рис. 1. Влияние АГП на регресс ГЛЖ [14].

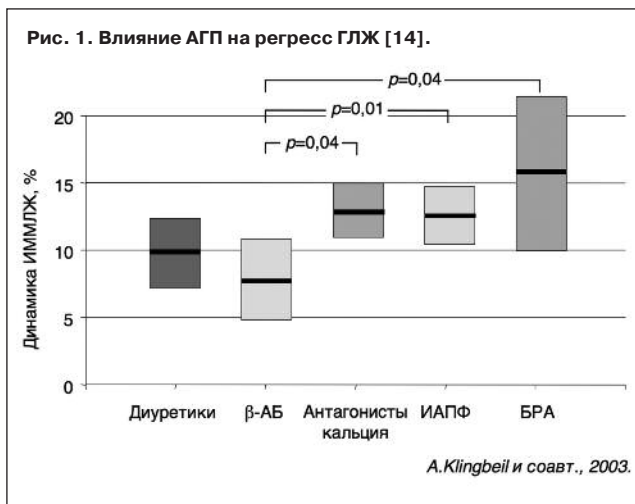


Рис. 2. Уменьшение ГЛЖ относительно исходной в исследовании LIFE.

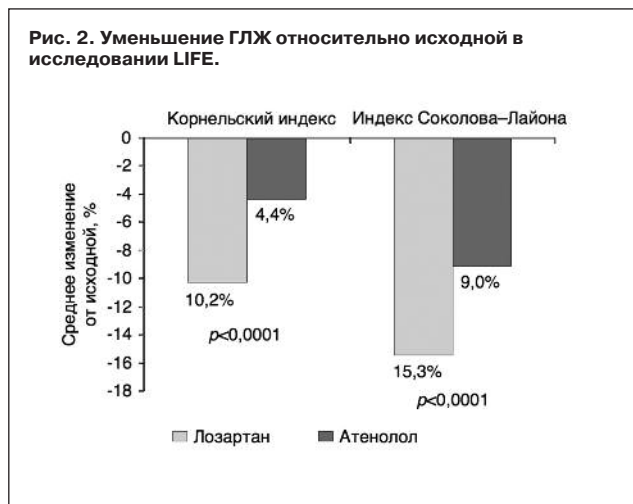


Таблица 1. Сравнительная характеристика пациенток с наличием и без ГЛЖ.

Показатель	Нет ГЛЖ (n=59)	ГЛЖ (n=21)
Возраст, лет	53,11±3,95	53,67±3,83
Возраст менопаузы, годы	49,95±3,54	49,33±3,98
Длительность менопаузы, годы	2,76±2,01	3,5±2,12
ИМТ, кг/м ² *	28,65±5,57	34,05±5,13
САД, мм рт. ст. *	122,95±13,72	143,45±13,98
ДАД, мм рт. ст. *	77,34±9,05	86,7±10,07

*Здесь и далее в табл. 2: $p < 0,05$.

ния ММЛЖ ($197,91 \pm 38,61$ г против $175,95 \pm 60,26$ г, $p=0,03$) и ИММЛЖ ($107,37 \pm 18,98$ г/м² против $96,55 \pm 26,61$ г/м², $p=0,055$), чем женщины без МС ($n=58$), хотя различия по ИММЛЖ не достигли уровня статистической значимости. По-видимому, в повышение ММЛЖ у женщин, имеющих МС, больший вклад вносят АГ, избыточная масса тела/ожирение и абдоминальный тип распределения жировой ткани.

Таким образом, у женщин в раннем постменопаузальном периоде наибольшее влияние на ИММЛЖ и ГЛЖ помимо АГ и уровня САД оказывают ИМТ, уровень ДАД, показатели, характеризующие тип распределения жировой ткани, наличие АО.

Рекомендации по лечению АГ у мужчин и женщин не имеют принципиальных отличий. Однако, учитывая большую распространенность ожирения, изолированной систолической гипертензии и ГЛЖ у женщин с АГ в постменопаузальном периоде, препаратами выбора становятся блокаторы рецепторов ангиотензина – АТ (БРА) и комбинации антигипертензивных препаратов (АГП) на основе БРА.

БРА являются эффективными, патогенетически обоснованными средствами для контроля АД при ожирении и МС и способны влиять не только на АД, но и другие составляющие МС. Данный эффект в той или иной мере характерен для большинства БРА. В связи с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в период постменопаузы и при МС БРА особенно полезны. Они являются препаратами выбора у пациентов с сахарным диабетом, а у пациентов без данного заболевания – могут отсрочить его возникновение [13].

Органопротективное действие БРА и их способность влиять на конечные точки доказаны в целом ряде клинических исследований. Успешными оказались результаты использования БРА у пациентов с АГ

и ГЛЖ. В метаанализе A.Klingbeil и соавт. [14] показано, что БРА обладают наибольшим влиянием на ГЛЖ и способны более чем другие антигипертензивные препараты вызывать регресс гипертрофии миокарда у пациентов с АГ (рис. 1).

Недавно опубликованные экспериментальные данные отчасти объясняют преимущества БРА по предотвращению развития ГЛЖ и влиянию на ее регресс [15]. Было показано, что активность АТ₁-рецепторов играет важную роль в формировании ГЛЖ и сердечного ремоделирования даже в отсутствие АП. Это объясняет тот факт, что АТ₁-блокада с применением БРА имеет преимущества перед использованием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ).

В ряде исследований было показано, что имеются гендерные различия в адаптации сердца к хронической нагрузке давлением [16]. Есть мнение, что у женщин – повышенный гипертрофический ответ на нагрузку давлением. Важнейшие данные по влиянию БРА на регресс ГЛЖ у женщин были получены в исследовании LIFE – The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study (рис. 2) [17]. Результаты этого исследования показали, что лечение, основанное на применении препарата класса БРА лозартан, имело более выраженную эффективность в плане снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и ССС по сравнению с β-адреноблокатором (β-АБ) атенололом у женщин с ГЛЖ. Ценность этого исследования заключается еще и в том, что в нем было показано: частота выявления ГЛЖ у женщин с АГ выше, чем у мужчин, а регресс ГЛЖ меньше при одинаковом снижении АД. Это позволило некоторым авторам говорить о том, что основанное на лозартане лечение у женщин с АГ высокого риска можно признать лечением выбора [18].

Имеются и другие данные, подтверждающие высокую эффективность БРА по отношению к гипертрофии миокарда. В исследовании LIFE и некоторых других показано, что лозартан не только значительно уменьшает гипертрофию, но и способен снижать концентрацию натрийуретического пептида. Помимо этого лозартан в большей степени снижает центральное САД и индекс аугментации, чем атенолол. Так центральное САД при лечении лозартаном снизилось с 146 до 125 мм рт. ст., а значение индекса аугментации составило 16%. В то же время при лечении атенололом центральное САД снизилось с 148 до 137 мм рт. ст., а индекс аугментации составил 38%, что практически не отличалось от контроля (43%). Влия-

Таблица 2. Показатели СМАД у женщин с наличием и без ГЛЖ

Показатель	Нет ГЛЖ (n=59)	ГЛЖ (n=21)	p
САД, мм рт. ст.*	120,52±11,73	137,51±16,48	≈0
ДАД, мм рт. ст.*	76,65±9,24	83,37±10,01	0,0004
ПД, мм рт. ст.*	45,61±8,08	56,75±9,45	0,000009
ИБ САД, %*	18,54±22,22	52,94±31,67	0,000001
ИБ ДАД, %*	17,89±24,23	36,89±31,06	0,0008
вСАД, мм рт. ст.*	14,98±3,84	16,97±3,84	0,04
вДАД, мм рт. ст.	12,07±9,20	11,59±1,92	0,054
САДд, мм рт. ст.*	123,22±12,09	137,69±27,17	≈0
ДАДд, мм рт. ст.*	78,78±9,75	85,77±10,33	0,0002
ПДд, мм рт. ст.*	44,53±16,53	57,35±9,75	0,00001
ИБ САДд, %*	17,04±20,69	49,33±31,31	0,0000
ИБ ДАДд, %*	19,52±25,69	38,19±32,08	0,0004
САДн, мм рт. ст.*	112,46±14,82	130,2±16,06	0,00006
ДАДн, мм рт. ст.*	67,10±12,76	74,40±10,20	0,02
ПДн, мм рт. ст.*	43,66±10,45	54,6±11,12	0,00006
ИБ САДн, %*	22,18±31,02	61,05±37,56	0,0001
ИБ ДАДн, %*	14,66±26,69	32,76±32,09	0,006
вСАДн, мм рт. ст.*	9,90±3,96	12,12±3,90	0,007
вДАДн, мм рт. ст.*	7,22±2,37	9,00±2,54	0,0001
ВУП САД, мм рт. ст.*	31,29±11,43	32,03±14,73	0,04

Примечание. ИВ – индекс времени.

ние лозартана и других БРА на центральное САД, индекс аугментации и скорость пульсовой волны является очень важным свойством данного класса препаратов, так как высокое центральное САД повышает постнагрузку, что приводит к ГЛЖ. Учитывая особенности АГ у женщин в постменопаузальном периоде, эти характеристики делают использование БРА у данной категории пациенток еще более привлекательным.

Говоря о терапии женщин с АГ и ГЛЖ в постменопаузальном периоде, необходимо помнить, что наличие поражения органов-мишеней, ожирения и МС делает эту категорию женщин пациентками высокого риска, что требует уже при инициации лечения назначения комбинированной терапии. В том же исследовании LIFE использовался режим с добавлением к лозартану тиазидного диуретика. В качестве обоснования как можно более широкого использования комбинированной терапии приводятся данные о том, что при назначении нескольких препаратов происходит нейтрализация контррегуляторных механизмов и подавление рефлекторного ответа, вызываемого другой системой регуляции АД. При применении комбинаций АГП уменьшается количество нежелательных эффектов, которые вызывает каждый препарат в отдельности. Все это, несомненно, увеличивает доверие пациентов к препарату и позволяет повысить их приверженность лечению.

К комбинированной терапии предъявляется ряд требований. Каждый из компонентов должен быть безопасным и эффективным АГП, у них должен быть разный и взаимодополняющий механизм действия, а комбинация должна приводить к лучшему результату, чем каждый компонент в отдельности. Препараты должны быть сходными по характеристикам биодоступности и продолжительности действия, их комбинация должна демонстрировать усиление органопротективных свойств, уменьшение количества нежелательных явлений и улучшение переносимости по сравнению с монотерапией компонентами.

Таблица 3. ИММЛЖ у женщин в зависимости от наличия АО.

Критерий АО	n	ИММ, г/м ²	p
ОТ>88 см	47	107,55±24,86	0,0008
ОТ≤88 см	33	88,09±20,94	

Важнейшим результатом использования комбинированной антигипертензивной терапии является синергичное действие двух препаратов на органы-мишени с обеспечением их большей защиты. В недавно проведенном в 45 городах России исследовании была дана оценка эффективности лозартана в монотерапии и комбинации с тиазидным диуретиком в обеспечении эффективного контроля АД и возможного обратного развития ГЛЖ [19]. Было показано, что применение лечения, основанного на БРА лозартане, способно уже через 6 мес терапии приводить к статистически значимому обратному развитию ГЛЖ вне зависимости от ее исходной выраженности, тяжести АГ и динамики АД на фоне лечения. Это соответствует результатам, полученным в исследовании LIFE и других исследованиях.

Литература

1. Vasan SR, Beiser A, Seshadri S et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; 287: 1003–10.
2. Фролова О.Г. Репродуктивное здоровье женщины. Качество жизни. *Медицина*. 2004; 9: 9–12.
3. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002; 106: 3068–72.
4. Подзолков В.И., Можарова Л.Г., Холицкая Ю.В. Кардиологические аспекты менопаузы. *Сердце*. 2003; 2: 300–3.
5. Kannel WB, Cobb J. Left ventricular hypertrophy and mortality: results from the Framingham Study. *Cardiology* 1992; 81: 291–8.
6. Ganau A, Devereux RB, Pickering TG. Relation of left ventricular homodynamic load and contractile performance to left ventricular mass in hypertension. *Circulation* 1990; 81: 25–36.
7. Morricone L, Malavazos FE, Coman C et al. Echocardiographic abnormalities in Normotensive Obese Patients: Relationship with visceral fat. *Obes Res* 2002; 10: 489–98.

8. MacMahon SW, Wilcken DL, MacDouck GY. The effect of weight reduction on left ventricular mass. *NEJM* 1986; 314: 334–9.
9. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр). *Сист. гипертензии*. 2010; 3: 5–26.
10. Чукаева ИИ, Клепикова МВ, Орлова НВ. и др. Выраженность маркеров воспаления у женщин с артериальной гипертензией и ожирением на фоне нарушений липидного обмена. *Сист. гипертензии*. 2011; 1: 48–53.
11. Staessen JA, Bieniazewski L, Brosens I et al. The epidemiology of Hypertension and its association with cardiovascular disease. in Messrli F. (ed.): *Hypertension and other cardiovascular risk factors after the menopause*. New York, Marsel Dekker Inc. 1995; p. 43–78.
12. Bella JN, Devereux RB, Roman MJ et al. Relations of left ventricular mass to fat free and adipose body mass: The strong Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 2538–44.
13. Чазова ИЕ, Ратова ЛГ. Первое поколение сартанов: есть ли перспективы. *Сист. гипертензии*. 2010; 4: 5–9.
14. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115: 41–6.
15. Karnik SS, Unal H. Angiotensin II Receptor-induced cardiac remodeling in mice without Angiotensin II. *Hypertension* 2012; 59: 542–5.
16. Gudmundsdottir H, Hoiegggen A, Stenebjem A et al. Hypertension in women: latest findings and clinical implications. *Ther Adv Chronic Dis* 2012; 3: 137–44.
17. Os I, Franco V, Kjeldsen SE et al. Effects of Losartan in women with hypertension and left ventricular hypertrophy. Results from the Losartan intervention for endpoint reduction of hypertension study. *Hypertension* 2008; 51: 1103–8.
18. Agabiti-Roseli E, Salvetti M. Gender differences in the regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy. *Hypertension* 2008; 52: 59–60.
19. Чихладзе НМ, Сахнова ТА, Блинова ЕВ. и др. Эффективность лозартана у больных артериальной гипертензией с гипертрофией миокарда левого желудочка. *Сист. гипертензии*. 2011; 4: 26–32.

Сведения об авторах

Кисляк Оксана Андреевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии Московского факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Стародубова Антонина Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии №2 лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: antoninastarodubova@yandex.ru

— * —

Современные подходы к лечению и длительному контролю артериальной гипертензии в клинической практике.

Фармакологические и клинические особенности блокаторов рецепторов ангиотензина II: фокус на азилсартана медоксомил. Часть 1

М.Г.Бубнова

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

В статье представлен обзор фармакологических особенностей одного из классов антигипертензивных препаратов – блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) – и одного из новых представителей этого класса – азилсартана медоксомила (Эдарби®). Проанализирована антигипертензивная эффективность различных БРА, а также азилсартана медоксомила, при монотерапии в сравнении с другими БРА и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента в разных группах пациентов. В статье изложены плеiotропные эффекты азилсартана медоксомила, открытые к настоящему моменту.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, блокаторы рецепторов ангиотензина II, азилсартана медоксомил.

✉mbubnova@gnicpm.ru

Для цитирования: Бубнова М.Г. Современные подходы к лечению и длительному контролю артериальной гипертензии в клинической практике. Фармакологические и клинические особенности блокаторов рецепторов ангиотензина II: фокус на азилсартана медоксомил. Часть 1. Кардиосоматика. 2015; 2: 68–80.

Modern approaches to the treatment and long-term management of arterial hypertension in clinical practice. Pharmacological and clinical characteristics of angiotensin II receptor blockers: focus on azilsartan medoxomil. Part I

M.G.Bubnova

State Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101000, Russian Federation, Moscow, Petroverigsky per., d. 10, str. 3

This article deals with the overview of the pharmacological characteristics of one class of antihypertensive drugs – angiotensin II receptor antagonists (ARAII) and new member of this class – azilsartan medoxomil (Edarbi®). We have analyzed the antihypertensive efficacy of different ARA, as well as azilsartan medoxomil efficacy in case of monotherapy and in comparison with other ARA and angiotensin-converting enzyme inhibitors among different groups of patients. The article describes the pleiotropic effects of azilsartan medoxomil, discovered nowadays.

Key words: arterial hypertension, angiotensin II receptor antagonists, azilsartan medoxomil.

✉mbubnova@gnicpm.ru

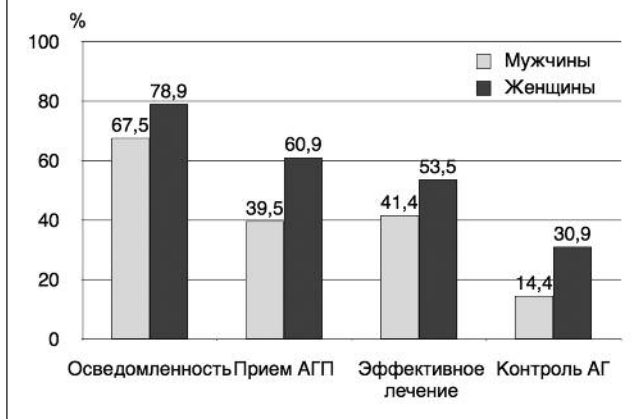
For citation: Bubnova M.G. Modern approaches to the treatment and long-term management of arterial hypertension in clinical practice. Pharmacological and clinical characteristics of angiotensin II receptor blockers: focus on azilsartan medoxomil. Part I. 2015; 2: 69–80.

Артериальная гипертензия (АГ) в современном мире стала проблемой глобального масштаба. Но и в будущем данное заболевание будет под пристальным вниманием, поскольку к 2025 г. число больных АГ составит 60% среди населения Земли, т.е. 4,56 млрд [1]. Во многом это является следствием глобального постарения населения планеты, так как известно, что уровень артериального давления (АД) увеличивается с возрастом [2]. Среди других причин распространенности лиц с повышенным АД в мире называют надвигающуюся эпидемию ожирения, а также большое потребление населением поваренной соли.

К настоящему времени доказана прямая взаимосвязь АГ с риском развития инсульта и ишемической болезни сердца (ИБС). С повышенным уровнем АД связано как минимум 7,6 млн смертей в мире ежегодно [3].

Наблюдаемое в США уменьшение числа смертей от ИБС на 44% за период 1980–2000 гг. было напрямую обусловлено падением на 20% уровня систолического АД (САД). Для России возможность подобного влияния контроля АГ на смертность особенно актуальна, так как в структуре общей смертности болезни системы кровообращения занимают устойчивое первое место (737,1 смертей на 100 тыс. человек в

Рис. 1. Осведомленность о наличии заболевания, частота приема АГП и контроль АГ.



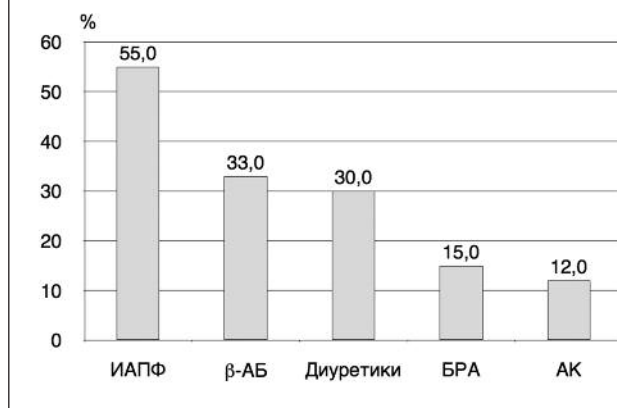
2012 г.), при этом ИБС уносит в год более 0,5 млн жизней [4].

Скрининг АГ, проводимый в рамках исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний) в 9 регионах России (n=15 300), отличающихся по климатическим, географическим, экономическим и демографическим характеристикам, показал, что в целом по России распространенность АГ составляет 44% [5]. Это достоверно выше показателей, полученных в Федеральной программе мониторинга АГ «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в РФ» 2010 г. (39,7%) [6]. При этом распространенность АГ колеблется в разных регионах России. Если в Санкт-Петербурге и Оренбургской области этот показатель равен 35,9 и 37,8% соответственно, то в Кемеровской (48,5%), Тюменской (49,1%) и Воронежской (56,1%) областях он существенно выше [5]. С возрастом частота АГ увеличивается более чем в 3 раза – с 18,3% среди лиц 25–34 лет до 74,5% среди лиц 55–64 лет.

Важно отметить, что, по данным исследования ЭССЕ-РФ, о наличии АГ были осведомлены 73,1% лиц (рис. 1). По полученным данным, этот показатель увеличивался с возрастом – с 56,9% в группе лиц 25–34 лет до 88,1% в группе лиц 55–64 лет. Среди пациентов, страдающих АГ, только каждый второй (50,5%) пациент принимал антигипертензивные препараты (АГП), из них чаще женщины (60,9%), чем мужчины (39,5%). Обращает на себя внимание и низкий процент пациентов, успешно контролируемых уровнем АГ: среди всех лиц с АГ это 22,7%, причем среди мужчин в 2 раза меньше, чем среди женщин (см. рис. 1). Доля эффективно лечимых пациентов среди лиц, страдающих АГ и принимающих АГП, составила лишь 49,2% с лучшей эффективностью лечения АГ у женщин (см. рис. 1). С возрастом, при присоединении сопутствующей патологии, доля эффективно лечимых снижалась как среди женщин (с 73,7% в возрасте 25–34 лет до 34,4% в возрасте 55–64 лет), так и среди мужчин (с 64,5 до 24,5% соответственно). Таким образом, среди всех пациентов с АГ контролировали уровень АД только 1/3 женщин и каждый седьмой мужчина.

В то же время нельзя не отметить, что в последние десятилетия в Российской Федерации имеется отчетливая положительная тенденция к росту осведомленности населения о наличии у них АГ и охвату лечением. Полученные в исследовании ЭССЕ-РФ показатели несколько выше, чем в Румынии, Сербии и Китае, но ниже, чем в США и Канаде [7–10]. Так, по данным ис-

Рис. 2. Частота назначений АГП по классам.



следования NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), в США среди лиц старше 18 лет частота приема АГП увеличилась с 63,5% в 2001–2002 гг. до 77,3% в 2009–2010 гг., а эффективность лечения АГ возросла с 32% в 1976–1980 гг. до 60,3% в 2009–2010 гг. [11]. В Канаде эффективность лечения в 2007–2009 гг. составляла 65,8%, но к 2020 г. этот показатель планируется увеличить до 78% [10, 12].

Отсутствие достижения у большинства страдающих АГ целевых уровней АД (по данным ЭССЕ-РФ) имеет огромные последствия для общественного здоровья, поскольку, как было показано, низкий контроль АД ассоциируется с заметным подъемом риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых заболеваний [13, 14].

Какие АГП чаще всего назначаются больным АГ для контроля АД?

Исследование PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology study), в котором участвовали страны с разным уровнем экономического развития, показало, что в странах с высоким и выше среднего доходом среди АГП чаще назначают блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), в странах с доходом ниже среднего – антагонисты кальция (АК) и диуретики, в странах с низким доходом – β-адреноблокаторы (β-АБ) [15]. В Италии среди назначенных АГП на первом месте стоят также ИАПФ, а в Швейцарии – диуретики и БРА [16, 17]. В США, согласно рекомендациям JNC 7 (The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure), препаратами первого выбора при лечении АГ являлись тиазидные диуретики, но в последних рекомендациях JNC 8 (2014 г.) в качестве АГП первого выбора (у белого населения) помимо диуретиков тиазидного типа рекомендуется использовать ИАПФ, БРА и АК [18, 19].

В России, по данным исследования ЭССЕ-РФ, на первом месте по частоте назначений АГП, как и по данным мониторинга АГ 2010 г., остаются ИАПФ (их получают более 1/2 лиц с АГ; рис. 2), они же – на первом месте в общей доле назначений. Около 1/3 больных получают β-АБ, столько же – диуретики, АК – 18,8% и БРА – 14,2% [5, 6].

По данным крупного общероссийского исследования ПИФАГОР (Первое Исследование Фармакоэпидемиологии Артериальной Гипертонии, Ограничен-



НОВОЕ РЕШЕНИЕ
ДЛЯ КОНТРОЛЯ АД

**ПРЕВОСХОДИТ
ДРУГИЕ САРТАНЫ***
В СНИЖЕНИИ АД¹⁻⁵

**РАННЕЕ
НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ
ЗНАЧИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ
УЖЕ НА 2-Й НЕДЕЛЕ
ТЕРАПИИ¹⁻⁵**

**СТАБИЛЬНЫЙ
КОНТРОЛЬ АД
В ТЕЧЕНИЕ
24 ЧАСОВ¹⁻⁵**


эдарби®
азилсартана медоксомил
40 мг • 80 мг таблетки

УВЕРЕННОЕ ПРЕВОСХОДСТВО**

* Валсартан, оломесартан

** Уверенное превосходство в снижении клинического и среднесуточного АД по сравнению с препаратами валсартан и оломесартан

Информация для специалистов здравоохранения

1. Инструкция по применению препарата.
2. Bakris G. et al. J Clin Hypertens (Greenwich). 2011; 13(2): 81-8.
3. Sica D. et al. J Clin Hypertension (Greenwich). 2011; 13: 467-472.
4. White W. et al. Hypertension. 2011; 57(3): 413-20.
5. Rakugi H. et al. Hypertens Res. 2012; 35(5): 552-8.

Сокращенная информация по назначению

Торговое название: Эдарби® **МНН или группировочное название:** азилсартана медоксомил. **Лекарственная форма:** таблетки 40 мг, 80 мг. **Показания:** Эссенциальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата; беременность; одновременный прием алискирена у пациентов с сахарным диабетом; возраст до 18 лет; тяжелые нарушения функции печени. **Способ применения и дозы:** Эдарби® принимают внутрь один раз в сутки. Рекомендованная начальная доза – 40 мг 1 раз в сутки. При необходимости дополнительного снижения АД дозу препарата можно увеличить до максимальной – 80 мг 1 раз в сутки. В случае неадекватного контроля АД в монотерапии препаратом Эдарби® возможно его одновременное применение с другими гипотензивными средствами. Эдарби® следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае пропуска приема очередной дозы пациенту следует принять следующую дозу в обычное время. Не следует принимать двойную дозу препарата Эдарби®. **Побочное действие:** головокружение, диарея, повышение активности креатинфосфокиназы, выраженное снижение АД, тошнота, сыпь, зуд, мышечные спазмы, повышение концентрации креатинина, гиперурикемия, повышенная утомляемость, периферические отеки. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому применению.** **С осторожностью:** тяжелая хроническая сердечная недостаточность; почечная недостаточность тяжелой степени; двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной функционирующей почки; ишемическая кардиомиопатия; ишемические цереброваскулярные заболевания; состояние после трансплантации почки; состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови, а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; при одновременном применении с большими дозами диуретиков; первичный гиперальдостеронизм; гиперкалиемия; стеноз аортального и митрального клапанов; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; возраст старше 75 лет. Если у вас одно из перечисленных заболеваний, перед приемом Эдарби® обязательно проконсультируйтесь с врачом. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**



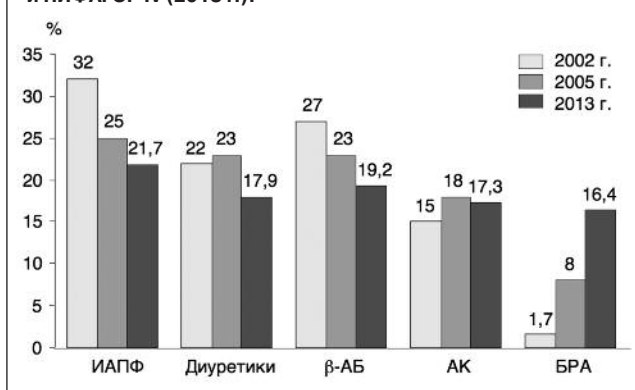
Таблица 1. Основные классы АГП, рекомендуемые к назначению разными медицинскими сообществами в качестве монотерапии

Заболевания	JNC 8 [19]	ASH/ISH [21]	ESC/ESH [22]	РМОАГ [23]
Все пациенты с АГ (без СД и ХБП)	Тиазидные диуретики, ИАПФ, БРА или АК	<60 лет – ИАПФ или БРА*; >60 лет – АК** (предпочтительнее) или тиазидные диуретики	Тиазидные диуретики, ИАПФ, БРА, АК, β-АБ	Тиазидные диуретики, ИАПФ, БРА, АК или β-АБ
Пациенты с АГ+СД	Тиазидные диуретики, АК, ИАПФ или БРА	ИАПФ или БРА	ИАПФ или БРА	ИАПФ, БРА или АК
Пациенты с АГ+ХБП	ИАПФ или БРА	ИАПФ или БРА	ИАПФ или БРА	ИАПФ или БРА

Примечание. ESH – European Society of Hypertension, Европейское общество по АГ; ESC – European Society of Cardiology, Европейское общество кардиологов; РМОАГ – Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. *БРА могут быть предпочтительнее, так как ИАПФ могут вызывать кашель или ангионевротический отек, хотя стоимость ИАПФ ниже. **ИАПФ и БРА обычно также эффективны.

Таблица 2. Целевые уровни АД, согласно современным рекомендациям

Группа пациентов	JNC 8 [19]	ASH/ISH [21]	ESC/ESH [22]	РМОАГ [23]
	АД, мм рт. ст.			
<60 лет	<140/90	<140/90	<140/90	<140/90
60–79 лет	<150/90	<140/90	<140/90	<140/90, возможно САД до 140–150
≥80 лет	<150/90	<150/90	<150/90	<140/90, возможно САД до 140–150
СД	<140/90	<140/90	<140/90	<140/85
ХБП	<140/90	<140/90	<130/80	<140/90, но при протеинурии САД до <130

Рис. 3. Динамика назначения основных классов АГП в России, по данным фармакоэпидемиологических исследований ПИФАГОР I (2002 г.), ПИФАГОР II (2008 г.) и ПИФАГОР IV (2013 г.).

ное Россией), оценивающего лечение пациентов с АГ в реальной клинической практике, структура АГП, которые врачи используют для лечения больных с АГ, включает 5 основных классов [20]. Как видно из рис. 3, лидирующие позиции с 2002 г. по настоящее время в лечении АГ занимают ИАПФ, далее – β-АБ, диуретики тиазидного типа и АК. В 2013 г. обращает на себя внимание рост назначений препаратов из класса БРА (рис. 3).

Какие классы АГП следует выбирать в клинической практике, согласно современным рекомендациям?

Лечение больного АГ должно строиться на общепринятых международных и национальных рекомендациях по контролю уровня АД. В целом все рекомендации основываются на рандомизированных клинических исследованиях, выполненных в мире. При этом по большинству позиций рекомендации разных медицинских сообществ имеют единую позицию, хотя и встречается иная точка зрения, которая во многом обусловлена мнением экспертов, участвующих в подготовке таких рекомендаций.

В табл. 1 представлены позиции нескольких медицинских сообществ по выбору того или иного класса АГП при лечении больных АГ, в том числе при ее со-

четании с сахарным диабетом (СД) или хронической болезнью почек (ХБП).

Во всех принятых на сегодняшний день рекомендациях говорится о важности снижения уровня АД у пациента до целевого значения, сопряженного с наименьшей вероятностью развития у пациента неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений – ССО (табл. 2). Сегодня уже очевидно, что основными направлениями профилактики АГ и ее грозных ССО являются раннее выявление заболевания, охват лечением всех пациентов, достижение у них целевых уровней АД и удержание на терапии, иначе говоря, увеличение приверженности пациентов рекомендациям врачей. Именно на это должны быть направлены усилия медицинских работников. В то же время надо помнить, что успех терапии АГ во многом определяется правильным выбором препарата и его оптимальной дозы для конкретного пациента.

Обоснован ли рост назначения БРА среди других АГП в последние годы?

По данным исследования ЭССЕ-РФ (2013 г.), в структуре назначений АГП доля БРА значительно выросла (до 14,2%) в сравнении с данными Федеральной программы мониторинга АГ (2010 г.), где она составляла только 5,4% [5, 6]. В рамках исследования ПИФАГОР доля пациентов с АГ, получающих терапию БРА, возросла в 9,6 раза с 2002 по 2013 г. (см. рис. 3). Такая положительная динамика наблюдается и в других странах. Так, в США число пациентов, получающих БРА, по данным исследования NHANES, за период с 2001 по 2010 г. увеличилось с 10,6 до 22,1% [11].

В последнее десятилетие использование БРА для управления АГ становится популярной стратегией, поскольку препараты этого класса эффективно снижают уровни АД и имеют хорошую переносимость, сопоставимую с плацебо. Прочность позиций БРА в международных и национальных рекомендациях по лечению больных АГ научно обоснована результатами многочисленных клинических исследований [18, 19, 21–23]. Это позволило существенно расширить показания к применению БРА у больных АГ и рассматривать их в качестве основного класса АГП, применяемого как для инициации лечения, так и для постоянной поддерживающей терапии (см. табл. 1). До-

Таблица 3. Сравнительная фармакокинетическая характеристика БРА [25, 26]

БРА	Биодоступность, %	Период полувыведения, ч	Влияние пищи	Активные метаболиты	Выведение печень/почки, %	Селективность к AT ₁ -рецепторам
Азилсартана медоксомил	60	11	Нет	Азилсартан	55/42	>10,000
Кандесартан цилексетил	42	9–13	Нет	Кандесартан	67/33	>10,000
Эпросартан	13	5–9	55% C _{max} /AUC на фоне жирной пищи	Нет	70/30	>1,000
Ирбесартан	60–80	11–15	Нет	Нет	80/20	>8,500
Лозартан	33	6–9 (EXP3174)	Минимальное	EXP3174	65/35	>1,090 (лозартан), >6,250 (EXP3174)
Олмесартан медоксомил	26	12–18	Нет	Олмесартан	50–65/35–50	>12,500
Телмисартан	43	20–24	Минимальное	Нет	98/2	>3,000
Валсартан	23	6	50–40% C _{max} /AUC	Нет	80/20	>20,000

Примечание. C_{max} – максимальная концентрация.

полнительно выделяют особые клинические ситуации для назначения БРА: хроническая сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка сердца, гипертрофия миокарда левого желудочка сердца, ИБС, перенесенный инфаркт миокарда или инсульт, диабетическая и недиабетическая нефропатия, СД, метаболический синдром, ХБП (протеинурия/микроальбуминурия), пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, пожилой возраст, кашель при приеме ИАПФ. Существуют доказательства клинической пользы назначения БРА пациентам АГ при эректильной дисфункции, хронической обструктивной болезни легких, нарушенной толерантности к глюкозе и метаболическом синдроме, в том числе для предупреждения развития СД [19, 22].

Антигипертензивная активность и другие позитивные фармакологические влияния БРА связаны с ослаблением эффектов ангиотензина II (АТ II) из-за селективной блокады рецепторов АТ II 1-го типа (АТ₁-рецепторы). Дополнительным механизмом воздействия БРА является стимуляция рецепторов АТ II 2-го типа (АТ₂-рецепторы), что усиливает клиническую полезность этого класса препаратов, включая их антипролиферативную и вазодилатационную активность [24].

Активность РААС, пол и возраст пациентов не влияют на антигипертензивную эффективность БРА. Кроме того, при приеме БРА не отмечается «ускользания» гипотензивного эффекта, так как их действие не зависит от пути образования АТ II в организме (в отличие от ИАПФ, которые блокируют образование АТ II частично и только через подавление концентрации ангиотензинпревращающего фермента в плазме крови). Старт терапии БРА не провоцирует развития гипотонии (эффект первой дозы) и не является причиной ортостатической гипотонии. БРА не только не нарушают цереброваскулярную циркуляцию, но, напротив, способны улучшать когнитивную функцию.

Доказано, что БРА обладают вазопротективным и нефропротективным действием, антипролиферативным и антиоксидантным эффектом, антидиабетическим и противоишемическим влиянием, снижают риски ССО, включая смертность пациентов при хронической сердечной недостаточности и после инфаркта миокарда. Способность БРА к органопротекции и улучшению сердечно-сосудистого прогноза во многом обусловлена собственно снижением уровня АД. Достоинство класса БРА – их наилучшая переносимость среди других классов АГП. Это особенно было подчеркнуто в совместных рекомендациях Американского общества по

АГ (American Society of Hypertension – ASH) и Международного общества по АГ (International Society of Hypertension – ISH) от 2014 г. [21]. Как заключили эксперты, «БРА хорошо переносятся, не вызывают кашля, и их прием очень редко приводит к ангионевротическому отеку. Они эффективны, как и ИАПФ, но предпочтительнее ИАПФ, если, конечно, доступны пациенту. У БРА нет дозозависимых нежелательных явлений. Разумно начинать лечение БРА со средних и даже высоких доз, одобренных к применению».

Общая характеристика класса БРА

В настоящее время для клинического применения одобрено 8 БРА: азилсартана медоксомил, кандесартан цилексетил, эпросартан, ирбесартан, лозартан, олмесартан медоксомил, валсартан, телмисартан [21]. Вариабельность гипотензивного ответа на прием разных БРА может объясняться различиями в их фармакокинетических и фармакодинамических профилях, включая силу (аффинность) и характер (конкурентный или неконкурентный) взаимодействия с АТ₁-рецепторами (табл. 3).

Некоторые БРА являются исходно фармакологически активными (телмисартан, валсартан, ирбесартан, эпросартан), тогда как другие представляют собой пролекарство и активируются в желудочно-кишечном тракте (например, лозартан, кандесартан цилексетил, олмесартан медоксомил, азилсартана медоксомил).

Подавляющее большинство БРА (азилсартан медоксомил, кандесартан цилексетил, ирбесартан, телмисартан) – это неконкурентные блокаторы АТ₁-рецепторов [26]. Эта особенность в сочетании с высокой аффинностью делает фармакологическую активность перечисленных БРА необратимой. Под «конкурентностью» подразумевается возможность вытеснения БРА из мест связывания с АТ₁-рецепторами при повышении концентрации АТ II, чего не наблюдается при применении неконкурентных БРА. Эпросартан – единственный БРА, действие которого преодолимо высокими концентрациями АТ II. Лозартан рассматривается в качестве слабого конкурентного БРА, но его активный метаболит (EXP3174) относится к группе неконкурентных блокаторов АТ₁-рецепторов.

Первый БРА – лозартан характеризуется наименьшей силой связывания с АТ₁-рецепторами, хотя его активный метаболит EXP3174 в 10 раз сильнее лозартана [26, 27]. Новые БРА отличаются большей (более чем в 10 раз) аффинностью, соотносимой с более выраженным клиническим эффектом. Так, концент-

Таблица 4. БРА и их дозы (25 и 50% от максимальной и максимальная доза), включенные в метаанализ (Н.Макани и соавт., 2014) [29].

Препарат	25% от максимальной дозы, мг	50% от максимальной дозы, мг	Максимальная доза, мг
Азилсартана медоксомил	–	40	80
Кандесартан цилексетил	8	16	32
Ирбесартан	75	150	300
Лозартан	25	50	100
Олмесартан медоксомил	5-10	20	40
Телмисартан	20	40	80
Валсартан	80	160	320

рация олмесартана, необходимая для блокады 50% AT_1 -рецепторов коркового вещества быка (IC_{50}), составляет 7,7 нМ, что в 1,2 раза ниже необходимой для этих целей концентрации телмисартана (IC_{50} 9,2 нМ), практически в 2 раза ниже концентрации кандесартана (IC_{50} 12 нМ) и активного метаболита лозартана EXP3174 (IC_{50} 16 нМ), в 12 раз ниже концентрации лозартана (IC_{50} 92 нМ) [27].

Различия БРА по силе связывания с AT_1 -рецепторами влияют и на прочность связи, определяющей продолжительность действия препарата. Например, у лозартана длительность действия наименьшая и составляет в среднем около 12 ч, у валсартана – 24 ч, у телмисартана – более 24 ч, у кандесартана – 36 ч и более. В американских рекомендациях JNC 8 по управлению высоким уровнем АД у взрослых (2014 г.) рекомендуется назначать лозартан и эпросартан 1–2 раза в день против однократного суточного приема кандесартана, валсартана, ирбесартана [19].

БРА различаются своими липофильными свойствами, которые во многом влияют на тканевое распределение и локальные РААС (в тканях, стенках сосудов и т.п.). Лозартан – самый гидрофильный из всех БРА: коэффициент липофильности (октанол/вода) его активного метаболита EXP3174 составляет -2,45 против других БРА (для валсартана -0,95, кандесартана -0,98, эпросартана 0,047, ирбесартана 1,48 и телмисартана 3,20).

Следует заметить, что БРА по разному влияют на уровень экспрессии γ -рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (PPAR- γ). Известно, что эти рецепторы вовлекаются в регулирование липидного и углеводного обмена, функции эндотелия, дифференцировку адипоцитов, процессы воспаления. Лекарства, стимулирующие этот подтип рецепторов, могут быть полезными в лечении атеросклероза, СД, онкологических заболеваний. К БРА, действующим как частичные агонисты PPAR- γ , относят азилсартана медоксомил, кандесартан цилексетил, телмисартан, ирбесартан и лозартан [28].

В 2014 г. были опубликованы результаты метаанализа (n=15 289, 60% мужчин, средний возраст 56 ± 7 лет), оценивающего антигипертензивный эффект монотерапии (средняя продолжительность приема 10 нед) разными БРА по данным 24-часового мониторингирования АД при приеме разных доз: 25 и 50% от рекомендуемой максимальной дозы, а также на максимальной дозе [29]. БРА и их дозы, включенные в данный метаанализ, представлены в табл. 4.

Метаанализ подтвердил дозозависимое снижение уровней АД на фоне всех БРА. Так, на дозе 25% от максимальной снижение уровней САД и диастолического АД (ДАД) составило 10,3 и 6,7 мм рт. ст., на дозе 50% от максимальной – 11,7 и 7,6 мм рт. ст. соответственно, а на максимальной дозе – 13,0 и 8,3 мм рт. ст. соответственно. Показано, что удвоение дозы БРА уве-

личивало их антигипертензивный эффект в среднем до 2 мм рт. ст. для САД и ДАД.

Несмотря на наличие для лечения и контроля АД более современных БРА с усовершенствованными фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками, врачи чаще всего назначают пациентам именно первый из сартанов – лозартан. В исследовании ПИФАГОР IV (2013 г.) доля пациентов, принимавших лозартан, от всех назначаемых БРА была наибольшей и составила 37,3% [20].

Ряд метаанализов указывают на превосходство других БРА в снижении АД перед лозартаном [30, 31]. В упомянутом метаанализе Н.Макани и соавт. (2014 г.) гипотензивную эффективность оригинального лозартана (50 и 100 мг) сравнивали с другими АГП в дозе 50% от максимальной и максимальной дозе (см. табл. 4) [29]. По данным суточного мониторингирования АД оригинальный лозартан достоверно меньше снижал уровни АД, чем другие БРА. На фоне приема лозартана в дозе 50 мг достигнуто меньшее снижение САД (на 2,5 мм рт. ст., $p < 0,0001$) и ДАД (на 1,8 мм рт. ст., $p = 0,0003$) против других БРА, принимаемых в дозе 50% от максимальной. На фоне приема лозартана в дозе 100 мг САД снижалось меньше на 3,9 мм рт. ст. ($p = 0,0002$) и ДАД – на 2,2 мм рт. ст. ($p = 0,002$), чем на других БРА, принимаемых в максимальной дозе.

Таким образом, оригинальный лозартан, имея, как и другие БРА, дозозависимый эффект в снижении уровня АД, при сравнении «head-to-head» с другими БРА на всех оцениваемых дозах (50 и 100 мг) достоверно проявлял меньшую антигипертензивную активность [29]. Повышение дозы лозартана от 50 до 100 мг приводило к меньшему снижению уровня АД, чем удвоение дозы (переход от средней к максимальной дозе) других БРА. L.Mazzolai и соавт. показали, что у нормотензивных лиц лозартан через 4 ч после приема способен блокировать АТ II, провоцирующий подъем САД, в меньшей степени (на 43%), чем валсартан (на 51%) и ирбесартан (на 88%) [32].

БРА различаются между собой и по времени наступления стабильного АД-снижающего эффекта: у олмесартана его можно ожидать через 1–2 нед, ирбесартана – 2 нед, эпросартана – 2–3 нед, кандесартана – 2–4 нед, телмисартана и валсартана – 4 нед, а лозартана – 3–6 нед [28].

Данные метаанализа, в который вошли эпидемиологические и клинические исследования, доказали, что снижение уровня САД даже на 2 мм рт. ст. связано с заметным уменьшением сердечно-сосудистого риска – смертности от ИБС на 7% и смертности от инсульта на 10% [33]. Это подтверждает важность борьбы за каждый мм рт. ст. с целью предотвращения ССО. Вот почему при назначении АГП, в том числе и БРА, предпочтение следует отдавать лекарственным средствам с большим антигипертензивным потенциалом.

Фармакологические особенности азилсартана медоксомила

Азилсартана медоксомил (Эдарби®, компания «Такеда») – восьмой БРА, появившийся в арсенале врачей для лечения и контроля АГ у взрослых в 2012 г. Рекомендованная начальная дозировка препарата составляет 40 мг/сут, максимальная дозировка – 80 мг/сут. При появлении на фармацевтическом рынке нового лекарственного средства всегда актуален вопрос: какова специфика влияния данного препарата и какие характеристики препарата свидетельствуют о предпочтительности его применения в клинической практике?

Азилсартана медоксомил структурно подобен кандесартану, за исключением наличия в его молекуле оксадиазольного кольца вместо тетразольного кольца (в дополнение к карбоксильной группе). Именно структурной особенностью азилсартана медоксомила объясняют его улучшенную фармакокинетику по сравнению с другими БРА, т.е. более прочное связывание с AT_1 -рецепторами и более медленную диссоциацию из связи с ними [34]. Как известно, при назначении пациенту БРА уровень АТ II в ответ на лечение может компенсаторно увеличиваться, в результате повышенные концентрации АТ II начинают конкурировать с БРА за места связывания с AT_1 -рецепторами. Структурные и фармакологические особенности азилсартана медоксомила не позволяют избытку АТ II вытеснять его из связи с AT_1 -рецепторами.

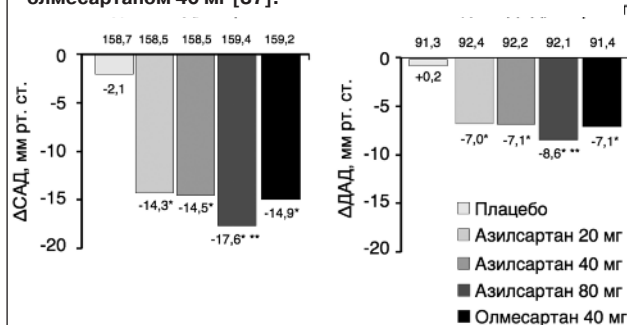
В эксперименте установлено, что потенциал ингибирования специфического соединения АТ II с AT_1 -рецепторами человека при концентрации IC_{50} [концентрация, которая ингибирует соединение 50% радиоактивно меченного 125I(Sar1-Ile8) АТ II с мембраной клеток, содержащих AT_1 -рецепторы человека] у азилсартана наивысший и составляет 2,6 нМ, что приблизительно в 2 раза выше, чем у олмесартана (6,7 нМ) и телмисартана (5,1 нМ), а также в 5–20 раз выше, чем у ирбесартана (15,8 нМ) и валсартана (44,9 нМ) [34].

Медленная диссоциация азилсартана медоксомила из связи с рецепторами способствует его накоплению в среде и повторному связыванию с AT_1 -рецепторами. Азилсартана медоксомил блокирует активность РААС даже после полного «вымывания» действующего вещества из организма (IC_{50} 7,4 нМ) vs олмесартан (IC_{50} 242,5 нМ), телмисартан (IC_{50} 191,6 нМ), валсартан (IC_{50} >10 000 нМ) и ирбесартан (IC_{50} >10 000); как видно, их действие после «вымывания» действующего вещества из организма значительно ослабляется – в 30–1000 раз [34].

Данные экспериментальных исследований указывают на присутствие у азилсартана медоксомила (как у кандесартана и олмесартана) свойств обратного агониста AT_1 -рецепторов [35]. Обратный агонизм конституциональной активности AT_1 -рецепторов есть одно из важных фармакологических свойств БРА, поскольку это определяет их органопротективную способность [35]. Азилсартана медоксомил отличается высокой липофильностью. Основным ферментом, обеспечивающим метаболизм азилсартана, служит изофермент CYP2C9.

Таким образом, азилсартана медоксомил обеспечивает необратимую (непреодолимую) блокаду AT_1 -рецепторов и полный антагонизм эндогенного АТ II даже через 24 ч после приема, т.е. в период снижения концентрации препарата в крови. Фармакологические особенности азилсартана медоксомила объясняют его более выраженный по силе и продол-

Рис. 4. Динамика снижения уровня АД, по данным клинического измерения, через 6 нед на фоне разных доз азилсартана медоксомила в сравнении с плацебо и олмесартаном 40 мг [37].



* $p < 0,05$ – достоверные различия в сравнении с плацебо;

** $p < 0,05$ – достоверные различия в сравнении с олмесартаном 40 мг.

жительности антигипертензивный эффект при сравнении с другими БРА (подтверждено результатами клинических исследований).

Антигипертензивная активность азилсартана медоксомила

Эффективные терапевтические дозы азилсартана медоксомила при лечении АГ составляют от 40 до 80 мг 1 раз в сутки [36]. В клинических исследованиях подтверждается дозозависимость азилсартана медоксомила в снижении уровня АД при исходно любом его повышении. Прием Эдарби® не вызывает развитие ортостатической гипотонии и гипотонии первой дозы. При прекращении приема препарата не наблюдается феномена отмены.

Антигипертензивная активность азилсартана медоксомила исследовалась в разных рандомизированных клинических исследованиях в сравнении с другими БРА. G.Bakris и соавт. оценивали дозозависимый эффект азилсартана медоксомила (в дозах 20, 40 и 80 мг) в сравнении с плацебо и олмесартаном в дозе 40 мг у 1275 больных с эссенциальной АГ [37]. Через 6 нед азилсартана медоксомил в дозе 80 мг достоверно ($p < 0,05$) эффективнее снижал уровни САД и ДАД (по данным клинического измерения АД) по сравнению с олмесартаном в дозе 40 мг (рис. 4). Причем прием азилсартана медоксомила приводил к дополнительному снижению уровня САД (на 2,7 мм рт. ст., $p = 0,043$) и ДАД (на 1,5 мм рт. ст., $p = 0,044$).

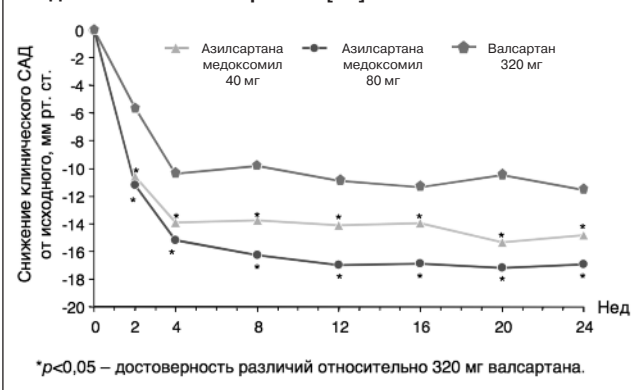
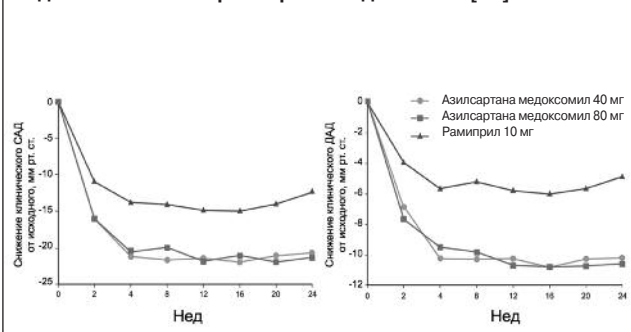
Данные суточного мониторингирования АД подтвердили дозозависимый антигипертензивный эффект азилсартана медоксомила, указывали на преимущество этого препарата в дозе 80 мг перед 40 мг олмесартана в снижении уровня АД (разница в снижении 24-часового САД составила 2,1 мм рт. ст., $p = 0,038$ в пользу первого) и продемонстрировали эквивалентность гипотензивного влияния азилсартана медоксомила и олмесартана в дозах 40 мг (табл. 5).

В исследовании D.Sica и соавт. у 984 пациентов с АГ сравнивали антигипертензивную эффективность и безопасность азилсартана медоксомила и валсартана в максимально разрешенных дозах [38]. В 1-й группе пациентов азилсартан титровали с дозы 20 до 40 мг/сут ($n = 327$) и во 2-й группе – до 80 мг/сут ($n = 329$), а в 3-й группе пациентов валсартан титровали с дозы 80 до 320 мг/сут ($n = 328$).

Через 24 нед снижение уровня 24-часового САД было достоверно более выраженным при лечении азилсартана медоксомилом в дозе 40 мг (-14,9 мм рт. ст., $p < 0,001$) и 80 мг (-15,3 мм рт. ст., $p < 0,001$), чем при приеме 329 мг валсартана (-11,3 мм рт. ст., $p < 0,001$).

Таблица 5. Преимущества азилсартана медоксомила в контроле 24-часового уровня САД по сравнению с другими АГП в разных клинических исследованиях

АГП	Величина дополнительного снижения уровня САД на азилсартана медоксомиле по сравнению с другими БРА, мм рт. ст.	
	Доза 40 мг	Доза 80 мг
Олмесартан 40 мг [37]	Нет различий	-2,1 ($p=0,038$)
Олмесартан 40 мг [39]	Нет различий	-2,5 ($p=0,009$)
Валсартан 320 мг [38]	-2,16 ($p<0,001$)	-2,69 ($p<0,001$)
Валсартан 320 мг [39]	-3,2 ($p<0,001$)	-4,3 ($p<0,001$)

Рис. 5. Динамика уровня САД, по данным клинического исследования, в течение 24 нед лечения азилсартана медоксомилом и валсартаном [38].* $p<0,05$ – достоверность различий относительно 320 мг валсартана.**Рис. 6. Динамика уровней клинического САД и ДАД в течение 24 нед лечения азилсартана медоксомилом в дозах 40 и 80 мг и рамиприлом в дозе 10 мг [41].**

Различия между препаратами в снижении 24-часового САД представлены в табл. 5. Аналогичными были и изменения уровней 24-часового ДАД и офисного АД.

Число пациентов, достигших целевого уровня снижения САД (менее 140 мм рт. ст. и/или 20 мм рт. ст. и более от исходного), через 24 нед было достоверно меньше на валсартане 320 мг (47%) по сравнению с азилсартана медоксомилом в дозе 40 мг (56%, $p=0,016$) или в дозе 80 мг (59%, $p=0,002$). Пациентов, ответивших на терапию снижением уровня ДАД (до менее чем 90 мм рт. ст. и/или 10 мм рт. ст. и более от исходного) также было больше в группах азилсартана медоксомила 40 мг (72%) и 80 мг (74%) против группы валсартана 320 мг (66%; $p=0,041$ и $p=0,015$ соответственно). При оценке общего числа пациентов с ответом на лечение (по критериям и САД, и ДАД) наблюдалась такая же тенденция: в группах азилсартана медоксомила на дозе 40 мг – это 50% пациентов и на дозе 80 мг – 55% пациентов, а в группе валсартана 320 мг – 41% пациентов.

Важно отметить, что достоверное снижение среднего уровня офисного САД при лечении азилсартана медоксомилом в дозах 40 и 80 мг в отличие от валсартана в дозе 320 мг было зафиксировано ко 2-й неделе с до-

стижением «плато» к 4-й неделе и последующим сохранением полученного гипотензивного эффекта (рис. 5).

Результаты 6-недельного рандомизированного клинического исследования (W.White и соавт.), оценивающего сравнительные антигипертензивные эффекты азилсартана медоксомила в дозах 40 и 80 мг, валсартана в дозе 320 мг и олмесартана в дозе 40 мг ($n=1291$), оказались сопоставимы с данными G.Bakris и соавт. [37–39].

Через 6 нед снижение уровня клинического САД было более выраженным на фоне приема 40 мг азилсартана медоксомила против 40 мг олмесартана (на 3,2 мм рт. ст., $p=0,018$) и 320 мг валсартана (на 5,1 мм рт. ст., $p<0,001$), так же как и на 80 мг азилсартана медоксомила (на 3,5 мм рт. ст., $p=0,008$, и 5,4 мм рт. ст., $p<0,001$, соответственно) [39]. Такая же динамика наблюдалась и в отношении снижения уровня клинического ДАД. Результаты динамики 24-часового САД свидетельствуют о достоверном преимуществе 80 мг азилсартана медоксомила перед 40 мг олмесартана и 320 мг валсартана, а 40 мг азилсартана медоксомила – перед 320 мг валсартана (при равном эффекте с 40 мг олмесартана); см. табл. 5. Разница в уровне 24-часового ДАД была в пользу азилсартана и составляла: -1,6 мм рт. ст. ($p=0,02$) между 40 мг азилсартана и 320 мг валсартана; -2,4 мм рт. ст. ($p<0,001$) между 80 мг азилсартана и 320 мг валсартана; -1,7 мм рт. ст. ($p=0,011$) между 80 мг азилсартана и 40 мг олмесартана.

Таким образом, азилсартана медоксомил при сравнении с такими сильными по своей антигипертензивной активности БРА, как олмесартан и валсартан, показал явные клинические преимущества в контроле офисного и 24-часового АД, позволившие пациентам с АГ чаще достигать цели снижения уровня АД.

Аналогичные выводы можно сделать из результатов 24-недельного сравнения азилсартана медоксомила (40 и 80 мг) с ИАПФ рамиприлом (10 мг) у пациентов ($n=884$) с АГ 1–2-й степени [41]. Рамиприл в дозе 10 мг достоверно уступал в снижении уровня клинического САД азилсартана медоксомилу в дозе 40 мг (на 8,4 мм рт. ст., $p<0,001$) и 80 мг (на 9,0 мм рт. ст., $p<0,001$), как и клинического ДАД (на 5,3 мм рт. ст., $p<0,001$, и 5,7 мм рт. ст., $p<0,001$, соответственно); рис. 6.

Более высокая гипотензивная эффективность азилсартана медоксомила, в том числе и по данным суточного мониторинга АД, отражалась и на более частом одновременном достижении критериев снижения уровней САД и ДАД (менее 140/90 мм рт. ст. и/или 20/10 мм рт. ст. и более): у 54,0% пациентов на 40 мг и у 53,4% пациентов на 80 мг азилсартана по сравнению с 33,8% пациентов на 10 мг рамиприла ($p<0,001$ для обоих значений). Итак, антигипертензивная активность обоих доз азилсартана медоксомила превосходит таковую рамиприла.

Этот факт был подтвержден результатами проспективного многоцентрового регистра Германии – EARLY (The Treatment with Azilsartan Compared to ACE-In-

Таблица 6. Преимущества азилсартана медоксомила в контроле клинического САД по сравнению с другими АГП, по данным разных исследований

АГП	Величина дополнительного снижения уровня САД на азилсартана медоксомиле по сравнению с другими блокаторами РААС, мм рт. ст.	
	Доза 40 мг	Доза 80 мг
Олмесартан 40 мг [37]	Нет данных	-2,7 ($p=0,043$)
Олмесартан 40 мг [39]	-3,2 ($p=0,018$)	-3,5 ($p=0,008$)
Валсартан 320 мг [39]	-5,1 ($p<0,001$)	-5,4 ($p<0,001$)
Рамиприл 10 мг [41]	-8,4 ($p<0,001$)	-9,0 ($p<0,001$)

hibitors in Anti-Hypertensive Therapy) [42, 43]. В регистр вносили данные о пациентах с впервые диагностированной АГ, а также о пациентах с уровнями АД выше целевого на фоне монотерапии любым АГП, кроме ИАПФ и БРА. Из 3234 пациентов (срок наблюдения 6 мес, средний возраст 60 лет, женщин 46,9%) 2845 (73%) больных получали азилсартана медоксомила и 1052 пациента – ИАПФ (любые, но большинство, 85,4%, – рамиприл). Снижение уровня САД в группе азилсартана медоксомила составило $24,6 \pm 19,1$ мм рт. ст. и в группе ИАПФ – $21,3 \pm 18,6$ мм рт. ст. ($p=0,0773$ с поправкой на исходное АД), а у пациентов с впервые диагностированной АГ, соответственно, 27,3 мм рт. ст. и 23,4 мм рт. ст. ($p=0,0548$ с поправкой на исходное АД).

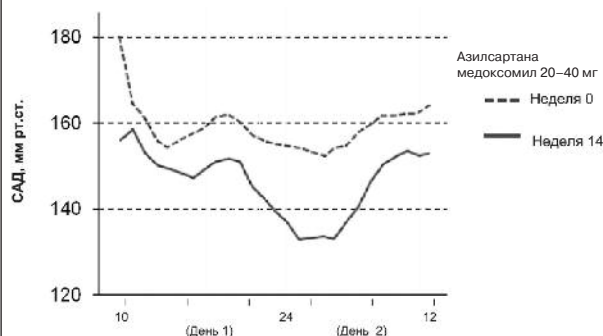
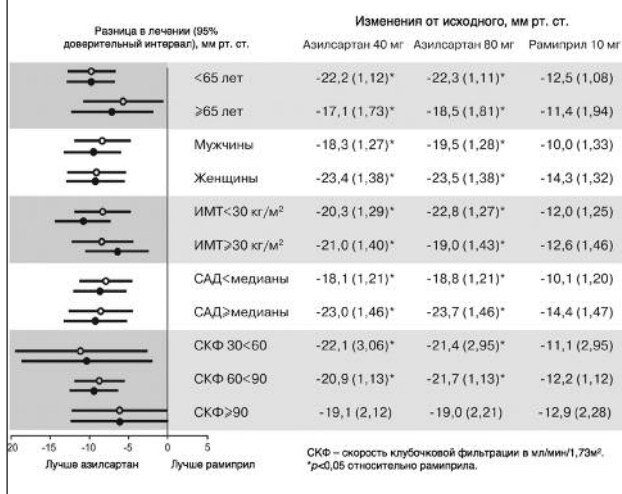
Таким образом, результаты выполненных к настоящему моменту рандомизированных клинических исследований продемонстрировали высокую антигипертензивную эффективность азилсартана медоксомила в сравнении с другими БРА и ИАПФ (табл. 6). Важно еще раз подчеркнуть, что даже при снижении САД на 2 мм рт. ст. уже можно ожидать проявления клинического эффекта в виде уменьшения ССО [33].

Антигипертензивная эффективность азилсартана медоксомила в разных группах пациентов

В исследовании H.Rakugi и соавт. отдельно анализировалось влияние азилсартана на суточный ритм АД у пациентов-дипперов (снижение САД ночью составило 10% и более от исходного) и нон-дипперов (снижение САД ночью составило менее 10% от исходного) [40]. В анализ были включены данные 273 пациентов, получавших азилсартан в дозе 20–40 мг. Установлено, что в группе нон-дипперов происходило более выраженное снижение АД в ночные часы (по сравнению с дипперами) на фоне лечения азилсартаном (рис. 7).

Эффективное снижение уровня АД в ночное время на терапии азилсартана медоксомилом – важная клиническая особенность препарата. Известно, что недостаточное снижение уровня АД в ночное время влияет на морфофункциональные изменения сосудистой стенки и рассматривается как независимый фактор развития ССО.

G.Bakris и соавт. в своем исследовании изучили гипотензивную эффективность азилсартана медоксомила в дозах 20, 40 и 80 мг и олмесартана в дозе 40 мг. В исследовании проводился субанализ эффективности азилсартана медоксомила у пациентов с ожирением [37]. Среднее 24-часовое САД снижалось на терапии азилсартана медоксомилом в дозе 20 мг на 9,0 мм рт. ст., 40 мг – на 11,9 мм рт. ст. и 80 мг – на 13,6 мм рт. ст. против 10,9 мм рт. ст. на 40 мг олмесартана. Разница в снижении 24-часового САД между 80 мг азилсартана медоксомила и 40 мг олмесартана составляла 2,7 мм рт. ст. в пользу первого, что подчер-

Рис. 7. Влияние терапии азилсартаном на суточный профиль АД у нон-дипперов**Рис. 8. Сравнение изменений уровня клинического САД в разных группах пациентов, получавших азилсартан в дозах 40 и 80 мг и рамиприл в дозе 10 мг [41].**

кивало хорошую гипотензивную активность азилсартана медоксомила у пациентов с ожирением (разница между этими дозами препаратов у пациентов без ожирения составляла -1,7 мм рт. ст. также в пользу азилсартана).

Исследование W.White и соавт. [39] при 24-часовом мониторинговании АД подтвердило хорошую гипотензивную активность азилсартана медоксомила в дозах 40 и 80 мг у мужчин и женщин, лиц с ожирением и без ожирения, в возрасте моложе 65 лет и 65 лет и старше. При этом преимущества азилсартана медоксомила в снижении АД перед 40 мг олмесартана и 320 мг валсартана сохранялись в каждой из групп. В табл. 7 представлены изменения уровня 24-часового САД в разных возрастных группах пациентов.

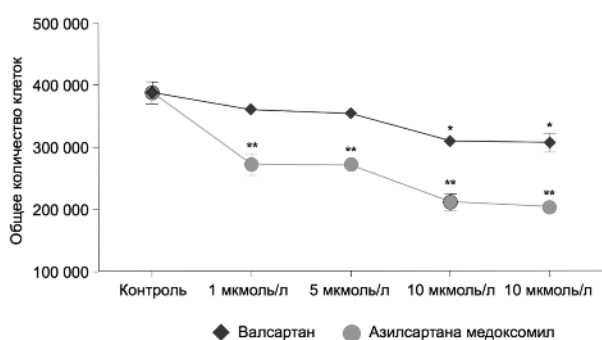
Аналогические выводы можно сделать из результатов сравнения азилсартана медоксомила (40 и 80 мг) с ИАПФ рамиприлом (10 мг) [41]. Независимо от воз-

Таблица 7. Изменение уровня 24-часового САД на азилсартана медоксомиле, валсартане и олмесартане в разных возрастных группах пациентов [39]

Группа пациентов	Снижение уровня 24-часового САД от исходного на разных БРА, мм рт. ст.			
	Азилсартана медоксомил 40 мг	Азилсартана медоксомил 80 мг	Валсартан 320 мг	Олмесартан 40 мг
<65 лет	-12,7*	-13,9*	-9,2*	-11,4*
≥65 лет	-14,5*	-15,1*	-13,0*	-12,7*

* $p < 0,05$ от исходного.**Таблица 8. Изменение уровня клинического САД на азилсартана медоксомиле, валсартане и олмесартане у пациентов с предиабетом и СД типа 2 [39, 44]**

Группа пациентов	Дополнительное снижение клинического уровня САД на азилсартана медоксомиле по сравнению с другими БРА, мм рт. ст.	
	Азилсартана медоксомил 80 мг vs валсартан 320 мг	Азилсартана медоксомил 80 мг vs олмесартан 40 мг
Предиабет	-6*	-6,6*
СД типа 2	-7,7*	-3,7*

* $p < 0,05$, сравнение между препаратами.**Рис. 9. Азилсартан vs валсартан: подавление пролиферации клеток сосудистой стенки.*** $p < 0,001$ относительно контрольной группы;** $p < 0,001$ между азилсартаном и валсартаном.

раста, пола и индекса массы тела (ИМТ), исходного уровня САД, степени поражения почек эффективность азилсартана медоксомила в обеих дозах была выше 80 мг рамиприла (рис. 8).

Анализ антигипертензивной эффективности азилсартана медоксомила в сравнении с валсартаном и олмесартаном у пациентов с АГ и разными нарушениями углеводного обмена (предиабетом и СД типа 2) свидетельствует о достаточно эффективном снижении уровня АД [39, 44]. Преимущества терапии азилсартана медоксомилом при сравнении с приемом валсартана и олмесартана у пациентов с предиабетом и СД были получены для клинического и среднесуточного уровней САД (табл. 8).

Плейотропная активность азилсартана медоксомила

Завершенные экспериментальные работы продемонстрировали наличие у азилсартана медоксомила ряда дополнительных благоприятных эффектов, часть из которых можно рассматривать как класс-эффекты БРА [45].

Известно, что АГ часто ассоциируется с инсулинорезистентностью, предрасполагающей к развитию метаболического синдрома и СД. В то же время блокада РААС/AT₁-рецепторов может предотвращать нарушения углеводного обмена [46]. Некоторые БРА, включая лозартан, ирбесартан, валсартан и телмисартан, улучшают чувствительность тканей к инсулину у пациентов с АГ [47, 48]. Олмесартан на модели крыс вызывал дозозависимое повышение чувстви-

тельности тканей к инсулину, увеличивал биодоступность инсулинзависимого переносчика глюкозы транспортера GLUT-4, обеспечивающего активный транспорт глюкозы внутрь мышечной клетки, а также снижал уровень глюкозы крови у пациентов с АГ и СД [49, 50]. Канделсартан также может улучшать маркеры инсулинорезистентности и предупреждать развитие СД, как и валсартан [51–53].

У спонтанно-гипертензивных крыс, в том числе страдающих ожирением, азилсартана медоксомил улучшал чувствительность периферических тканей к инсулину, уменьшал гиперинсулинемию и гликемию [54, 55]. В сравнении с канделсартаном азилсартана медоксомила был более эффективным в снижении концентрации глюкозы и свободных жирных кислот у нормотензивных мышей [56]. Можно полагать, что это связано со способностью нового БРА (показано на культуре клеток) уменьшать размеры адипоцитов и в целом количество эпидидимальной жировой ткани через повышение экспрессии PPAR-γ и адипокинов (лептина, адипсина, адипонектина) на поверхности жировых клеток [56, 57]. При этом важно подчеркнуть дозозависимый эффект азилсартана медоксомила в подавлении повышения глюкозы крови, следующего за глюкозотолерантным тестом, улучшении инсулиночувствительности и стимуляции адипогенеза.

Данные факты дают основание предполагать успешность азилсартана медоксомила в лечении пациентов с АГ на фоне инсулинорезистентности/метаболического синдрома, что потенциально будет содействовать профилактике атерогенеза и ССО, обусловленных метаболическими нарушениями.

Азилсартана медоксомил на модели трансгенных мышей в дозовой зависимости уменьшал экспрессию ингибитора тканевого активатора плазминогена 1-го типа в гладкомышечных клетках сосудов [58]. Это сопровождалось стабилизацией атеромы аорты у животных. Имеются сообщения о подавлении азилсартаном экспрессии ингибитора тканевого активатора плазминогена 1-го типа в кардиомиоцитах, что проявлялось уменьшением размера экспериментального инфаркта миокарда [59]. Показано, что азилсартана медоксомил способен ингибировать пролиферацию эндотелиоцитов сосудистой стенки (в эксперименте на культуре клеток) даже на низкой дозе и более выражено в сравнении с валсартаном (рис. 9) [60].

Известно, что класс-эффект БРА в отношении нормализации протеинурии связан с уменьшением риска нежелательных явлений со стороны почек. Дан-

ные экспериментальных работ подтверждают наличие у азилсартана медоксомила способности задерживать экскрецию общего белка и альбумина с мочой, возможно, через активацию различных механизмов, включая нормализацию давления в клубочковых канальцах, ингибирование повреждения подоцитов и подавление пролиферации мезангиальных клеток и т.д. [54].

В 2015 г. были опубликованы экспериментальные данные, оценивающие 10-дневное влияние азилсартана медоксомила (в дозах 1, 5 и 10 мг/кг) на маркеры воспаления на модели сирийских хомяков, у которых воспаление слизистой оболочки ротовой полости было вызвано введением 5-флуороурацила [61]. Так, прием животными азилсартана в дозе 1 мг/кг мог предупреждать экспериментально индуцированное повреждение слизистой оболочки ротовой полости, подавлять процессы воспаления и инфильтрацию клеток по данным гистологического анализа, повышая присутствие гранулированной ткани. Такие позитивные изменения во многом были обусловлены повышением уровня противовоспалительного интерлейкина-10 ($p < 0,01$), снижением уровней миелопероксидаз ($p < 0,01$), малонового диальдегида ($p < 0,5$), фактора некроза опухоли α ($p < 0,05$) и интерлейкина-1 β ($p < 0,05$), усилением процессов тканевой репарации за счет стимуляции факторов роста, вызывающих миграцию фибробластов и кератиноцитов, а также вовлекающихся в процессы ангиогенеза и реэпителизации.

Таким образом, высокая антигипертензивная активность, способность контролировать уровни АД в течение суток и доказанный благоприятный профиль безопасности инновационного БРА азилсартана медоксомила могут транслироваться в лучшую приверженность пациентов долгосрочной антигипертензивной терапии и оптимальный контроль АД. Это будет содействовать положительному влиянию препарата на предупреждение развития сердечно-сосудистых событий.

Литература

- Lauges CM, Hoorn SV, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008; 371 (Issue 9623): 1513–8.
- Falascchetti E, Chaudhury M, Mindell J et al. Continued Improvement in Hypertension Management in England: Results From the Health Survey for England 2006. *Hypertension* 2009; 53: 480–6.
- Levy D, Larson MG, Vasan RS et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557–62.
- Воробьева ОД, Денисенко МБ, Елизаров ВВ. и др. Демографический ежегодник России. Стат. сб. Росстат. М., 2013. <http://www.gks.ru/Vorob'eva OD, Denisenko MB, Elizarov VV. i dr. Demograficheskiy ezhegodnik Rossii. Stat. sb. Rosstat. M., 2013. http://www.gks.ru> [in Russian]
- Бойцов СА, Баланова ЮА, Шальнова СА. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2014; 14 (4): 4–14. / Boitsov SA, Balanova JuA, Shal'nova SA. i dr. ot imeni uchastnikov issledovaniia ESSE-RF. Arterial'naiia gipertoniiia sredi lits 25–64 let: rasprostranennost', osvedomlennost', lechenie i kontrol'. Po materialam issledovaniia ESSE. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2014; 14 (4): 4–14. [in Russian]
- Оганов РГ, Тимофеева ТН, Колтунов ИЕ. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2011; 10 (1): 9–13. / Oganov R.G., Timofeeva T.N., Koltunov I.E. i dr. Epidemiologiia arterial'noi gipertonii v Rossii. Rezul'taty federal'nogo monitoringa 2003–2010 gg. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2011; 10 (1): 9–13. [in Russian]
- Grujic V, Dragic N, Kurgic S. Epidemiology of Hypertension in Serbia: Results of a National Survey. *J Epidemiol* 2012; 22 (3): 261–6.
- Dorobantu M, Darabont RO, Badila E et al. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in Romania: Results of the SEP-HAR Study. *Int. J Hypertens* 2010; Article ID 970694, 6 pages, doi: 10.4061/2010/970694
- Meng XJ, Dong GH, Wang D et al. Prevalence, awareness, treatment, control, and risk factors associated with hypertension in urban adults from 33 communities of China: the CHPSNE study. *J Hypertens* 2011; 29 (Issue 7): 1303–10.
- Joffres M, Falascchetti E, Gillespie C. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2013; 3: e003423. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003423
- Gu Q, Burt VL, Dillon CF, Yoon S. Trends in Antihypertensive Medication Use and Blood Pressure Control Among United States adults With Hypertension: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2001 to 2010. *Circulation* 2012; 126: 2105–14.
- Campbell N, Young ER, Drouin D, et al. A Framework for Discussion on How to Improve Prevention, Management, and Control of Hypertension in Canada. *Canadian J Cardiology* 2014; 28 (Issue 3): 262–9.
- Mancia G, Ambrosioni E, Rosei EA et al. Blood pressure control and risk of stroke in untreated and treated hypertensive patients screened from clinical practice: results of the ForLife study. *J Hypertens* 2005; 23: 1575–81.
- Ezzati M, Oza S, Danaei G, Murray CJ. Trends and cardiovascular mortality effects of state-level blood pressure and uncontrolled hypertension in the United States. *Circulation* 2008; 117: 905–14.
- Chow CK, Teo KK, Rangarajan S et al. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in Rural and Urban Communities in High-, Middle-, and Low- Income Countries. *JAMA* 2013; 310 (9): 959–68.
- Tocci G, Rosei EA, Ambrosioni E et al. Blood pressure control in Italy: analysis of clinical data from 2005–2011 surveys on hypertension. *J Hypertens* 2012; 30 (6): 1065–74.
- Schaffer HH, Sudano I, Theus GR et al. Target blood pressure attainment with antihypertensive therapy in Swiss primary care. *Blood Pressure* 2012; 21 (4): 211–9.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206–52.
- James PA, Oparil S, Carter BL et al. 2014. Evidence-Based Guidelines for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report from the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. doi: 10.1001/jama.2013.284427. Published online Dec 18, 2013.
- Леонова МВ, Белоусов ДЮ, Штейнберг ЛЛ. и др. Первые результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР III. Качественная клин. практика. 2010; 1: 54–60. / Leonova MV, Belousov D Ju, Shteinberg LL. i dr. Per-vye rezul'taty farmakoepidemiologicheskogo issledovaniia arterial'noi gipertonii PIFAGOR III. Kachestvennaia klin. praktika. 2010; 1: 54–60. [in Russian]
- Weber MA, Schiffrin EL, White WB et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens* 2014; 32: 3–15.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–219.
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. 2013. / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii. Klinicheskie rekomendatsii. 2013. [in Russian]
- Carey RM, Wang ZQ, Sigary HM. Role of the angiotensin type 2 receptor in the regulation of blood pressure and renal function. *Hypertension* 2000; 35: 155–63.

25. Israilli ZH. Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT₁) receptor blockers in hypertension. *J Hum Hypertension* 2000; 14 (Suppl. 1): S73–S86.
26. Леонова МВ. Клиническая фармакология антагонистов рецепторов ангиотензина II. *Фарматека*. 2003; 12: 42–7. / Leonova MV. *Klinicheskaya farmakologiya antagonistov retseptorov angiotenzina II. Farmateka*. 2003; 12: 42–7. [in Russian]
27. Mire DE, Silfani TN, Pugsley MK. A Review of the structural and functional features of olmesartan medoxomil, an angiotensin receptor blocker. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 46: 585–93.
28. Cernes R, Masbavi M, Zimlichman R. Differential clinical profile of candesartan compared to other angiotensin receptor blockers. *Vasc Health Risk Manag* 2011; 7: 749–59.
29. Makani H, Bangalore S, Supariwala A et al. Antihypertensive efficacy of angiotensin receptor blockers as monotherapy as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2014; 35: 1732–42.
30. Xi GL, Cheng JW, Lu GC. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing telmisartan with losartan in the treatment of patients with hypertension. *Am J Hypertens* 2008; 21: 546–52.
31. Smith DH, Cramer MJ, Neutel JM et al. Comparison of telmisartan versus losartan: meta-analysis of titration-to-response studies. *Blood Press Monit* 2003; 8: 111–7.
32. Mazzolai L, Maillard M, Rossat J et al. Angiotensin II receptor blockade in normotensive subjects: a direct comparison of three AT₁ receptor antagonists. *Hypertension* 1999; 33: 850–5.
33. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008; 336: 1121–3.
34. Ojima M, Igata H, Tanaka M et al. In vitro antagonistic properties of a new angiotensin type 1 receptor blocker, azilsartan, in receptor binding and function studies. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 336: 801–8.
35. Miura S, Fujino M, Hanzawa H et al. Molecular mechanism underlying inverse agonist of angiotensin II type 1 receptor. *J Biol Chem* 2006; 281: 19288–95.
36. Zaiken K, Cheng JW. Azilsartan medoxomil: a new Angiotensin receptor blocker. *Clin Ther* 2011; 33 (11): 1577–89.
37. Bakris GL, Sica D, Weber M et al. The comparative effects of azilsartan medoxomil and olmesartan on ambulatory and clinic blood pressure. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13 (2): 81–8.
38. Sica D, White W, Weber M et al. Comparison of the Novel Angiotensin II Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil vs Valsartan by Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13: 467–72.
39. White WB, Weber MA, Sica D et al. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. *Hypertension* 2011; 57: 413–20.
40. Rakugi H, Enya K, Sugiura K, Ikeda Y. Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I–II essential hypertension: a randomized, double-blind clinical study. *Hypertens Res* 2012; 35: 552–8.
41. Bonner G, Bakris G, Sica D et al. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *J Hum Hypertens* 2013; 27: 479–86.
42. Gitt AK, Baumgart P, Mahfoud F et al. for the EARLY Registry Group. EARLY Treatment with azilsartan compared to ACE-inhibitors in antihypertensive therapy – rationale and design of the EARLY hypertension registry. *BMC Cardiovasc Dis* 2013; 13 (46): 2–8.
43. Potlboff S, Gitt A, Baumgart P et al. Blood pressure reduction by monotherapy with azilsartan as compared to ace inhibitors in clinical practice in GERMANY. Results of the EARLY REGISTRY. *J Hypertens* 2014; 32: e370–1.
44. White WB, Weber MA, Sica D et al. The effects of azilsartan medoxomil compared with olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in diabetic and pre-diabetic patients. Presented at: 22nd Scientific Meeting of the European Society of Hypertension. April 26–29, 2012. London, United Kingdom. Poster.
45. Volpe M, Savoia C. New treatment options in the management of hypertension: appraising the potential role of azilsartan medoxomil. *Integr Blood Press Control* 2012; 5: 19–25.
46. Prasad A, Qinyumi AA. Renin-angiotensin system and angiotensin receptor blockers in the metabolic syndrome. *Circulation* 2004; 110: 1507–12.
47. Negro R, Formoso G, Hassan H. The effects of irbesartan and telmisartan on metabolic parameters and blood pressure in obese, insulin resistant, hypertensive patients. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 957–61.
48. Nishimura H, Sanaka T, Tamibata Y et al. Losartan elevates the serum high-molecular weight-adiponectin isoform and concurrently improves insulin sensitivity in patients with impaired glucose metabolism. *Hypertens Res* 2008; 31: 1611–18.
49. Higashiyama K, Ura N, Takada T et al. The effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and an angiotensin II receptor antagonist on insulin resistance in fructose-fed rats. *Am J Hypertens* 2000; 13 (3): 290–7.
50. Koike H, Sada T, Mizuno M. In vitro and in vivo pharmacology of Olmesartan medoxomil, an angiotensin II type AT₁ receptor antagonist. *J Hypertens* 2001; 19 (S1): S3–S14.
51. Kob KK, Quon MJ, Chung WJ, Shin EK. Anti-inflammatory and metabolic effects of candesartan in hypertensive patients. *Int J Cardiol* 2006; 108 (1): 96–100.
52. Yusuf S, Ostergren JB, Gerstein HC et al. Effects of candesartan on the development of a new diagnosis of diabetes mellitus in patients with heart failure. *Circulation* 2005; 112 (1): 48–53.
53. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–31.
54. Kusumoto K, Igata H, Ojima M et al. Antihypertensive, insulin-sensitising and renoprotective effects of a novel, potent and long-acting angiotensin II type 1 receptor blocker, azilsartan medoxomil, in rat and dog models. *Eur J Pharmacol* 2011; 669: 84–93.
55. Zhao M, Li Y, Wang J et al. Azilsartan treatment improves insulin sensitivity in obese spontaneously hypertensive Koletsky rats. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13 (12): 1123–9.
56. Iwai M, Chen R, Imura Y, Horiuchi M. TAK0536, new AT₁ receptor blocker, improves glucose intolerance and adipocyte differentiation. *Am J Hypertens* 2007; 20 (5): 579–86.
57. Kajiya T, Ho C, Wang J et al. Molecular and cellular effects of azilsartan: a new generation angiotensin II receptor blocker. *J Hypertens* 2011; 29: 2476–83.
58. French C, Tarikuz Zaman AKM, Sobel BE. The angiotensin receptor blocker, azilsartan medoxomil (TAK-491), suppresses vascular wall expression of plasminogen activator inhibitor type-I protein potentially facilitating the stabilization of atherosclerotic plaques. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011; 58: 143–8.
59. Ye Y, Keyes KT, Zhang CF et al. Additive effect of TAK-491, a new angiotensin receptor blocker, and pioglitazone, in reducing myocardial infarct size. *Cardiovasc Drugs Ther* 2010; 24: 107–20.
60. Kajiya T, Ho C, Wang J et al. Molecular and cellular effects of azilsartan: a new generation angiotensin II receptor blocker. *J Hypertens* 2011; 29: 2476–83.
61. Antunes de Araujo A, Varela H, Xavier de Medeiros CAC et al. Azilsartan Reduced TNF- α and IL-1 β Levels, Increased IL-10 Levels and Up-regulated VEGF, FGF, KGF, and TGF- α in an Oral Mucositis Model. *PLoS One*. 2015; 10(2): e0116799. Published online 2015, Feb 17. doi: 10.1371/journal.pone.0116799 PMID: PMC4331549

Сведения об авторе

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

Итоги XI Российской научно-практической конференции Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии»

The results of the 11th Russian Scientific-practical Conference of the Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention with international participation "Rehabilitation and secondary prevention in cardiology"

Ежегодная объединенная XI Российская научно-практическая конференция Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР) с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии» с большим успехом прошла 23–24 апреля 2015 г. в Центральном доме ученых Российской академии наук г. Москвы.

Конференция была организована при участии РосОКР, Российского кардиологического общества, Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ), ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, а также Минздрава Московской области.

В работе конференции приняли участие 530 врачей различных специальностей из 86 субъектов и городов Российской Федерации и из других стран. На конференции своими знаниями, опытом и результатами научных исследований поделились сотрудники ведущих научно-исследовательских и образовательных медицинских учреждений России, а также крупных республиканских и областных медицинских учреждений практического здравоохранения.

Открыл работу конференции президент РосОКР, заслуженный деятель науки РФ проф. Давид Меерович Аронов.

С приветственным словом выступила главный кардиолог Минздрава России, президент Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ), директор Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, член-корреспондент РАН Ирина Евгеньевна Чазова, которая отметила важность проведения конференции, обозначила круг современных задач, требующих решения в области кардиореабилитации и вторичной профилактики, подчеркнула настоятельную необходимость дальнейшего развития этого направления в России. И.Е.Чазова указала на то, что создание трехэтапной кардиореабилитации позитивно повлияет на снижение сердечно-сосудистой смертности в России, значительно улучшит качество медицинской помощи для больных, перенесших острый инфаркт миокарда

и/или оперативные вмешательства на сердце и его сосудах, и будет способствовать увеличению продолжительности их жизни.

С приветственным словом к участникам конференции обратился президент РНМОТ академик РАН Анатолий Иванович Мартынов. Он отметил научно-практическую значимость данного мероприятия и положительно оценил роль РосОКР в научно-медицинском сообществе России и развитии кардиореабилитационного и профилактического направления.

На конференции были рассмотрены особо значимые вопросы кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики, диктуемые современной ситуацией в медицине:

- Достижения, нерешенные вопросы и перспективы кардиореабилитации в России.
- Лечение и реабилитация больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующей патологией других органов.
- Реабилитация больных после кардиохирургических вмешательств как у взрослых, так и у детей.
- Реабилитация больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы на курортах и в санаториях, применение немедикаментозных методов.
- Патолофизиологические аспекты физических нагрузок, физических тренировок у кардиальных и кардиосоматических больных.
- Вторичная профилактика при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.
- Медикаментозная терапия в кардиологической реабилитации и вторичной профилактике.

Большой интерес аудитории вызвал доклад главного специалиста Минздрава России по медицинской реабилитации, заведующей отделом медицинской и социальной реабилитации НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России проф. Галины Евгеньевны Ивановой.

Г.Е.Иванова представила основные направления программы развития медицинской реабилитации в России с акцентом на кардиологическое направление, указала на необходимость разработки национальных клинических рекомендаций и стандартов оказания помощи по медицинской реабилитации.

Г.Е.Иванова рассказала о старте в 2015 г. в России пилотного проекта по медицинской реабилитации в разных субъектах Российской Федерации.

В рамках XI Российской научно-практической конференции «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии» было проведено 8 научных симпозиумов и 12 научных сессий, на которых представлены 118 лекций и докладов ведущих специалистов со всей России, а также международных специалистов. Результаты своей научной работы представили и молодые ученые. В рамках конференции было проведено 2 школы-семинара по значимым вопросам кардиосматической реабилитации и профилактики.

В рамках Конференции проводилось рабочее совещание ведущих специалистов по кардиологической реабилитации, которое проходило под председательством проф. Г.Е.Ивановой и президента РосОКР проф. Д.М.Аронова. На совещании обсуждались конкретные вопросы по организации и внедрению кардиореабилитационной системы в стране, «маршрутизация» больных при разных формах острой ишемической болезни сердца, в том числе после хирургических и инвазивных вмешательств. На этом рабочем совещании своим опытом организации кардиологической реабилитации поделились коллективы сотрудников из разных российских регионов и медицинских учреждений: Центр сердечной медицины «Черная речка» под руководством О.Ф.Мисюры (Санкт-Петербург); ГБУЗ «Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии» Департамента здравоохранения г. Москвы под руководством член-корреспондента РАН Д.Г.Иоселиани (Москва); МБУЗ «Городская клиническая больница №2» под руководством проф. И.П.Кругловой (Челябинск); БУЗ ВО «Городская клиническая больница №3» Департамента здравоохранения Воронежской области (докладчик – начальник отдела скорой и первичной медико-санитарной помощи Департамента Здравоохранения Воронежской области Н.И.Остроушко); ГБУЗ РБ «Больница скорой медицинской помощи» под руководством главного врача проф. И.М.Карамовой (Уфа); ФГБУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» под руководством проф. О.Л.Барбараш (Кемерово); ГАУЗ «Брянский областной кардиологический диспансер» под руководством главного кардиолога Брянской области А.М.Недбайкина (Брянск); ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России под руководством проректора проф. И.Е.Мишиной (Иваново).

На конференции президентом РосОКР проф. Д.М.Ароновым были представлены основные положения Российских рекомендаций «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ: реабилитация и вторичная профилактика».

В рамках научной секции «Патофизиологические механизмы церебро- и кардиопротекции» обсуждались патофизиологические аспекты развития гипоксии, механизмы адаптации к ней и ее возможное применение в кардиореабилитационном и профилактическом направлении. На этом научном симпозиуме собственные результаты научных исследований представили ученые из США – проф. H.F.Downey, X.Shi, а также ученые из ФГБУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» (проф. Л.М.Белкина, Москва) и ФГБУ «НИИ кардиологии» (проф. Н.П.Лямина, Саратов).

В разных научных сессиях и симпозиумах конференции рассматривались организационные, методические и клинические вопросы реабилитационной помощи больным с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями: с острым инфарктом миокарда (проф. Д.М.Аронов, Москва; проф. М.Г.Бубнова, Москва; проф. Г.Г.Ефремушкин и соавт., Барнаул; проф. А.А. Эльгаров и соавт., Нальчик; проф. С.Ф.Гуляева и соавт., Киров и др.), артериальной гипертонией (проф. А.В.Смоленский и соавт., Москва), дисплазией соединительной ткани (проф. Г.С.Дубилей, Омск), сочетанной сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологией (проф. М.Г.Бубнова и соавт., Москва; Н.Н.Мещерякова, Москва; Ф.Ю.Мухарлямов, Москва; Е.Д.Баздырев, Кемерово и др.).

В рамках конференции был проведен мастер-класс «Физическая реабилитация больных после острого инфаркта миокарда» (проф. Д.М.Аронов, проф. М.Г.Бубнова, канд. мед. наук В.Б.Красницкий, канд. пед. наук Н.К.Новикова).

На конференции активно обсуждались актуальные вопросы медикаментозного и немедикаментозного ведения больных после кардиохирургических вмешательств. Результаты научных исследований и практической работы поделились специалисты из разных городов и регионов России (проф. С.А.Болдуева, Санкт-Петербург; проф. Т.А.Князева, Москва; С.А.Помешкина, Кемерово; Т.В.Шовкун и соавт., Москва; Т.В.Лохина и соавт., Пенза; и др.).

Большое внимание было уделено вопросам вторичной профилактики больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, приверженности пациентов лечению, а также оценке риска сердечно-сосудистых осложнений. С докладами по этим вопросам выступили проф. А.М.Калинина (Москва), И.О.Тарловская (Нижний Новгород), Н.А.Козилова (Пермь), А.И.Честникова (Ростов-на-Дону), Г.А.Чумакова (Барнаул), О.А.Кошельская (Томск), М.Н.Мамедов (Москва), Д.А.Затейщиков (Москва), О.Н.Ткачева (Москва), Д.В.Небиеридзе (Москва), Г.П.Арутюнов (Москва), О.А.Кисляк (Москва), П.А.Лебедев и соавт. (Самара), Б.Г.Искадеров (Пенза), Л.А.Хаишева и соавт. (Ростов-на-Дону), А.Б.Прокофьев (Москва), И.М.Карамова (Уфа) и др.

Активно обсуждались на конференции вопросы психологической реабилитации на научной сессии при участии проф. В.П.Зайцева (Москва) и проф. А.Н.Репина (Томск).

В работе конференции приняли участие специалисты, занимающиеся вопросами детской кардиореабилитации, – проф. Е.А.Дегтярева (Москва), Т.Т.Батышева (Москва), А.А.Александров (Москва), Л.А.Балыкова (Саранск), Р.С.Майтбасова (Алматы, Казахстан) и др.

На конференции было проведено совместное заседание неврологов и кардиологов в рамках научной сессии «Актуальные вопросы кардионеврологии» под председательством проф. А.В.Кочеткова (Москва), Г.А.Чумаковой (Барнаул) и А.В.Фонякина (Москва).

Итогом работы XI Российской научно-практической конференции РосОКР с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии» было принятие резолюции.

Вице-президент РосОКР проф. М.Г.Бубнова

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

Уважаемые коллеги!

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

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 тыс. знаков). Список литературы следует ограничивать основными источниками (желательно не более 20).
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);
 - по электронной почте: aronovdm@mail.ru профессору Аронову Д.М.Предоставление статьи на бумажном носителе необязательно. Статьи, CD-диски и другие электронные носители не возвращаются.
7. Статья предоставляется в виде единого файла, включающего рисунки, таблицы, резюме с ключевыми словами, сведениями об авторах, список литературы, . Формат файла MS Word или rtf. Желательно использование популярных шрифтов (Times New Roman, Arial и т.д.), размер шрифта 12, межстрочный интервал полупуторный. 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 (на русском и английском языке);
 - ученые степени, звания, должность и место работы;
 - название учреждения (на русском и английском языке) и полный его адрес с индексом;
 - контактную информацию автора (телефон, адрес электронной почты). Если авторов несколько, надо указать информацию о каждом из них.
9. Необходимо также предоставить:
 - резюме статьи на русском и английском языке;
 - ключевые слова на русском и английском языке.
10. В конце статьи обязателен библиографический список. Его оформление должно соответствовать ГОСТ 7.0.5-2008. «Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления».
11. В случае невыполнения указанных требований редакция оставляет за собой право отказать в публикации статьи.
12. Авторы несут ответственность за содержание статей и за сам факт их публикации.
13. Редакция не всегда разделяет мнение авторов и не несет ответственности за недостоверность публикуемых данных.
14. Редакция не несет ответственности перед авторами и/или третьими лицами и организациями за возможный ущерб, нанесенный публикацией статьи.
15. Научные статьи на усмотрение редакции могут быть подвергнуты независимой экспертизе (рецензированию). Рецензенты – специалисты ведущих российских клиник и институтов, доктора медицинских наук.



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



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



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



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



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



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



**Хирургия – приложения
к журналу «Consilium Medicum»**
2 номера в год.
Тираж 20 000 экз.



**Педиатрия – приложения
к журналу «Consilium Medicum»**
4 номера в год.
Тираж 20 000 экз.



**Болезни органов дыхания –
приложения к журналу
«Consilium Medicum»**
1 номер в год. Тираж 20 000 экз.



**Гастроэнтерология –
приложения к журналу
«Consilium Medicum»**
2 номера в год. Тираж 20 000 экз.



**Дерматология – приложения
к журналу «Consilium Medicum»**
4 номера в год.
Тираж 15 000 экз.



**Неврология и Ревматология –
приложения к журналу
«Consilium Medicum»**
2 номера в год. Тираж 20 000 экз.

Аудитория – врачи-специалисты (педиатры, хирурги, гастроэнтерологи и т.д.)



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



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



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



**«Психические расстройства
в общей медицине»**
• для психиатров и терапевтов
• 4 номера в год
• гл. редактор проф.
А.Б.Сиулевский
• тираж 20 000 экз.



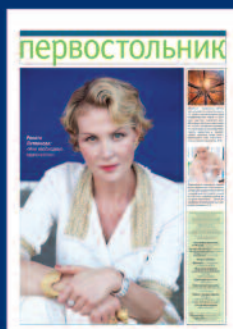
«Дневник психиатра»
• для психиатров
• 4 номера в год
• гл. редактор П.В.Морозов
• тираж 15 000 экз.



Женская Консультация
• для акушеров-гинекологов
• 4 номера в год
• тираж 15 000 экз.



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



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



«ЖКТ»
• для гастроэнтерологов
• 4 номера в год
• тираж 5 000 экз.



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



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



«Газета Невролога»
• для неврологов
• 4 номера в год
• тираж 15 000 экз.