

CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

Научно - практический рецензируемый журнал РосОКР

АСПЕКТЫ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

Клиническая эффективность комплексной программы реабилитации после коронарного шунтирования у больных с ишемической болезнью сердца в условиях поликлинического кардиореабилитационного отделения – III этапа реабилитации

Динамика и взаимосвязь тревожно-депрессивных, когнитивных расстройств и качества жизни пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование

Медикаментозная терапия пациентов, перенесших инфаркт миокарда, как важнейшая составляющая поликлинического этапа кардиореабилитации
А.А.Гарганеева, Е.А.Кужелева, Е.В.Ефимова, О.В.Тукиш

КОРОНАРНАЯ ПАТОЛОГИЯ

Адаптация к гипоксии и ишемическое прекондиционирование: патофизиологические и клинические аспекты кардиопротекции у больных с коронарной патологией

Биохимические предикторы атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных с метаболическими нарушениями

ФАРМАКОТЕРАПИЯ И ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Радиочастотная катетерная абляция и антиаритмическая терапия в лечении пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой фибрилляции предсердий: клинические эффекты

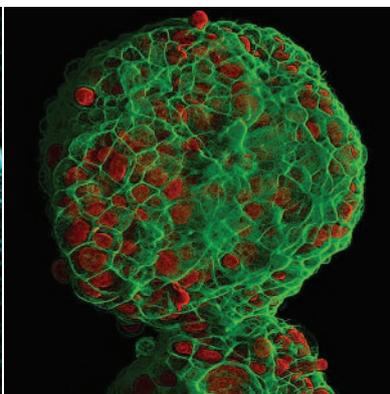
Ацетилсалициловая кислота у пациентов перед плановыми хирургическими вмешательствами

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНия

Современные подходы к лечению и длительному контролю артериальной гипертензии в клинической практике. Клиническая эффективность комбинаций азилсартана медоксомила. Часть II

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Клинический случай ревматоидного артрита с антифосфолипидным синдромом



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 лизинприла при...



Гинекология №6, 2014

Качество жизни женщин как критерий эффективности лечения...
Внутриматочная гормональная контрацепция с гестагенами...

Бесплатные полнотекстовые интернет-версии 27 профессиональных медицинских и фармацевтических журналов и газет

Ваша собственная подборка 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 оральный контрацептив Белара®, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона 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 оральный контрацептив. В его состав входят этинилэстрадиол – 30 мкг и дроспиренон – 3 мг.

Информация о лекарственных средствах, результаты клинических исследований, новости фармацевтических компаний

СМ-НАВИГАТОР

Простой	Расширенный	Внешние источники
Инструкция по поиску по внешним источникам		
Поисковый запрос	stroke	
Выберите источник	<input checked="" type="radio"/> Cochrane Library <input type="radio"/> PubMed <input type="radio"/> 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.



CardioСоматика
(КардиоСоматика)
№3, том 6, 2015

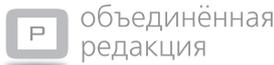
Журнал зарегистрирован в Государственном комитете Российской Федерации по печати.
Рег. номер: ПИ № ФС77-41500
от 4 августа 2010 г.
Общий тираж 10 тыс. экз.
Учредитель ЗАО «Медицинские издания».
Издание распространяется бесплатно.
Каталог «Пресса России» 13100.

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

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

Все права защищены. 2015 г.



«Объединённая редакция»
«Ob'edinyonnaya redaktsiya»
Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83
E-mail: or@hmpm.ru

Медицинский директор:

Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научные редакторы:

А.В. Шухова (руководитель отдела),

М.Б. Капелович, Д.А. Катаев,

Е.В. Наумова

Арт-директор:

Э.А. Шадзевский



MEDIAMEDICA

ММА «МедиаМедика»

ММА «MediaMedica»

Адрес: 115054, Москва,
Жуков проезд, стр. 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7(495) 926-2983

E-mail: media@con-med.ru

Электронная версия: www.con-med.ru

Директор:

Т.Л. Скоробогат
(tatiana@con-med.ru)

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева (nelly@con-med.ru)

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

Т.А. Романовская, С.Ю. Шульгина,

Е.Д. Кандина, А.С. Баринова

Работа с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-2983 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru

Научное производственно-практическое издание

для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск

и распространение данного производственно-практического издания допускается без размещения знака информационной продукции.

Общественная общероссийская организация
All-Russian Public Organization

«Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики»
«Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention»

CardioСоматика (КардиоСоматика)
Kardiosomatika (Cardiosomatics)

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал
Scientific-and-practical peer-reviewed medical journal

Главный редактор

Аронов Д.М. (Москва) – д-р мед. наук, проф.,
заслуженный деятель науки РФ

Заместитель главного редактора

Бубнова М.Г. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Редакционная коллегия

Арутюнов Г.П. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Бузнашвили Ю.И. (Москва) – д-р мед. наук, проф.,
акад. РАН

Дегтярева Е.А. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Довгалецкий П.Я. (Саратов) – д-р мед. наук, проф.

Иоселиани Д.Г. (Москва) – д-р мед. наук, проф.,
чл.-кор. РАН

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Редакционный совет

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Никулина С.Ю. (Красноярск) – д-р мед. наук, проф.

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

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

Сыркин А.Л. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

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

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

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

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

Международная редакционная коллегия

Belardinelli R. (Анкара, Италия) – проф.

Burgarella F. (Бергамо, Италия) – проф.

Downey H.E. (Техас, США) – проф.

Manukhina E.B. (Техас, США) – проф.

Suceveanu M.-C. (Ковасна, Румыния) – проф.

Tenenbaum A. (Тель-Авив, Израиль) – проф.

Vasiliauskas D. (Каунас, Литва) – проф.

Editor-in-Chief

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

Deputy Editor-in-Chief

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

Editorial Board

Prof. Arutyunov G.P., MD (Moscow)

Prof. Buziashvili Yu.I., MD, Academician
of Russian Academy (Moscow)

Prof. Degtyareva E.A., MD (Moscow)

Prof. Dovgalevsky P.Ya., MD (Saratov)

Prof. Ioseliani D.G., MD, Associate Member
of Russian Academy (Moscow)

Prof. Zadionchenko V.S., MD (Moscow)

Prof. Karpov R.S., MD, Academician
of Russian Academy (Tomsk)

Prof. Lazebnik L.B., MD (Moscow)

Prof. Martynov A.I., MD, Academician
of Russian Academy (Moscow)

Prof. Nikitin Yu.P., MD, Academician
of Russian Academy (Novosibirsk)

Prof. Ruda M.Ya., MD (Moscow)

Prof. Perepech N.B., MD (Saint Petersburg)

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

Prof. Shestakova M.V., Associate Member
of Russian Academy (Moscow)

Editorial Council

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

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

Prof. Galyavich A.S., MD (Kazan)

Prof. Garganeeva A.A., MD (Tomsk)

Prof. Ivanova G.E., MD (Moscow)

Prof. Zakirova A.N., MD (Ufa)

Prof. Kalinina A.M., MD (Moscow)

Prof. Kukharchuk V.V. Associate Member
of Russian Academy (Moscow)

Prof. Lyamina N.P., MD (Saratov)

Prof. Mazaev V.P., MD (Moscow)

Prof. Niculina S.Yu., MD (Krasnoyarsk)

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

Prof. Repin A.N. (Tomsk)

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

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

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

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

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

International Editorial Board

Prof. Belardinelli R., MD (Ancona, Italy)

Prof. Burgarella F., MD (Bergamo, Italy)

Prof. Downey H.E., MD (Texas, USA)

Prof. Manukhina E.B., MD (Texas, USA)

Prof. Suceveanu M.-C., MD (Covasna, Romania)

Prof. Tenenbaum A., MD (Tel-Aviv, Israel)

Prof. Vasiliauskas D., MD (Kaunas, Lithuania)

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

Представлен в Российском индексе научного цитирования

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

СОДЕРЖАНИЕ

АСПЕКТЫ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

- Клиническая эффективность комплексной программы реабилитации после коронарного шунтирования у больных с ишемической болезнью сердца в условиях поликлинического кардиореабилитационного отделения – III этапа реабилитации**
Д.М.Аронов, Д.Г.Иоселиани, М.Г.Бубнова, В.Б.Красницкий, Н.К.Новикова 6
- Динамика и взаимосвязь тревожно-депрессивных, когнитивных расстройств и качества жизни пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование**
Ю.В.Чугунова, Г.А.Чумакова, Т.Н.Деменко 15
- Медикаментозная терапия пациентов, перенесших инфаркт миокарда, как важнейшая составляющая поликлинического этапа кардиореабилитации**
А.А.Гарганеева, Е.А.Кужелева, Е.В.Ефимова, О.В.Тукиш 22
-

КОРОНАРНАЯ ПАТОЛОГИЯ

- Адаптация к гипоксии и ишемическое прекондиционирование: патофизиологические и клинические аспекты кардиопротекции у больных с коронарной патологией**
Н.П.Лямина, Е.В.Котельникова, Э.С.Карпова, Е.А.Бизяева, С.В.Лямина 27
- Биохимические предикторы атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных с метаболическими нарушениями**
Е.М.Суркичин, И.П.Шуваев, Э.У.Асымбекова, С.Т.Мацкеплишвили 33
-

ФАРМАКОТЕРАПИЯ И ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

- Радиочастотная катетерная абляция и антиаритмическая терапия в лечении пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой фибрилляции предсердий: клинические эффекты**
М.Г.Бубнова, Д.М.Аронов, М.М.Махинова 38
- Ацетилсалициловая кислота у пациентов перед плановыми хирургическими вмешательствами**
С.С.Алтарев, О.Л.Барбараш 48
-

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ

- Современные подходы к лечению и длительному контролю артериальной гипертензии в клинической практике. Клиническая эффективность комбинаций азилсартана медоксомила. Часть II**
М.Г.Бубнова 58
-

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Клинический случай ревматоидного артрита с антифосфолипидным синдромом**
Г.Г.Арабидзе, А.В.Шапченко, О.В.Муслимова, О.Ю.Ларина, А.М.Сороколетов 70

CONTENTS

ASPECTS OF THE CARDIAC REHABILITATION

The clinical efficacy of a comprehensive program of rehabilitation after coronary artery bypass grafting in patients with coronary artery disease under outpatient department cardio rehabilitation – III stage of rehabilitation

D.M.Aronov, D.G.Ioseliani, M.G.Bubnova, V.B.Krasnitskiy, N.K.Novikova

6

Dynamics and correlation anxious-depressive, cognitive disorders and quality of life of patients undergoing coronary artery bypass grafting

Yu.V.Chugunova, G.A.Chumakova, T.N.Demenko

15

Drug therapy of patients with myocardial infarction as the most important component of a polyclinic stage of cardiorehabilitation

A.A.Garganeeva E.A.Kuzheleva, E.V.Efimova, O.V.Tukish

22

CORONARY

Adaptation to hypoxia and ischemic preconditioning: pathophysiologic and clinical aspects of cardioprotection in patients with coronary disease

N.P.Liamina, E.V.Kotel'nikova, E.S.Karpova, E.A.Biziaeva, S.V.Liamina

27

Biochemical predictors of coronary atherosclerosis in patients with metabolic disorders

E.M.Surkichin, I.P.Shuvaev, E.U.Asymbekova, S.T.Matskeplishvili

33

PHARMACOTHERAPY AND SURGICAL PROCEDURES

Radiofrequency ablation and antiarrhythmic therapy in the treatment of patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: clinical effects

M.G.Bubnova, D.M.Aronov, M.M.Makhinova

38

Acetylsalicylic acid therapy in patients undergoing planned surgery

S.S.Altarev, O.L.Barbarash

48

HYPERTENSION

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 II

M.G.Bubnova

58

CLINICAL CASE

Clinical case of rheumatoid arthritis with antiphospholipid antibody syndrome

G.G.Arabidze, A.V.Shapchenko, O.V.Muslimova, O.YU.Larina, A.M.Sorokoletov

70

Клиническая эффективность комплексной программы реабилитации после коронарного шунтирования у больных с ишемической болезнью сердца в условиях поликлинического кардиореабилитационного отделения – III этапа реабилитации

Д.М.Аронов¹, Д.Г.Иоселиани², М.Г.Бубнова^{✉1}, В.Б.Красницкий¹, Н.К.Новикова¹

¹ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3;

²ГБУЗ Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии Департамента здравоохранения г. Москвы. 101000, Россия, Москва, Сверчков пер., д. 5

Цель исследования. Оценить клиническую эффективность ранней постстационарной реабилитации лиц с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших коронарное шунтирование (КШ), в условиях поликлинического отделения кардиологической реабилитации (III этапа кардиореабилитации).

Материал и методы. В исследование включались мужчины (n=36), страдающие ИБС и перенесшие КШ, через 3–8 нед с момента операции (в среднем через 7,8±1,6 нед). Пациенты были рандомизированы в две группы: основная группа, где больные занимались по образовательной программе «Школа для больных, перенесших КШ» (далее – «Школа»), контролируемые и неконтролируемые (в домашних условиях) физические тренировки (ФТ) – контрольная группа, где больные проходили только обучение в образовательной «Школе» с рекомендацией участия в неконтролируемых ФТ в условиях дома. Занятия в образовательной «Школе» проводились 1 раз в неделю, продолжительностью 60–80 мин, в течение 5 нед; контролируемые ФТ – 3 раза в неделю продолжительностью до 60 мин в группах на протяжении 4 мес. Общая продолжительность наблюдения – 1 год. Больным проводились инструментальные исследования – электрокардиограмма покоя, эхокардиография, велоэргометрическая проба, лабораторные анализы крови – содержания липидов и липопротеидов, глюкозы, фибриногена, анкетирование по опросникам двигательной активности, питания, качества жизни, госпитальной шкале «тревоги–депрессии» (HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale).

Результаты. После 4-месячного курса ФТ отмечался достоверный показатель физической работоспособности. Продолжительность физической нагрузки (ФН) по окончании курса ФТ увеличилась от исходного на 32,6% ($p<0,05$) с сохранением эффекта к 12-му месяцу. У больных, не тренировавшихся после КШ, но прошедших образовательную «Школу», прирост продолжительности ФН наблюдался к 12-му месяцу наблюдения и в меньшей степени (на 9,8%; $p<0,05$). Пороговая мощность ФН у тренировавшихся больных достоверно увеличилась через 4 мес (на 35,2% от исходного; $p<0,05$) с нарастанием эффекта к 6-му (на 53,9% от исходного; $p<0,05$) и 12-му месяцу (на 49,5% от исходного; $p<0,05$). При отсутствии физической реабилитации после КШ толерантность к ФН у пациентов не изменялась. У больных, прошедших ФТ, через 4 и 12 мес отмечалось некоторое увеличение фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) и ударного объема ЛЖ при уменьшении конечного систолического объема ЛЖ. Отсутствие ФТ в программе реабилитации лиц после КШ не предотвратило повышение концентрации общего холестерина (на 10,2%; $p<0,05$) и холестерина липопротеидов низкой плотности (на 15,6%; $p<0,05$) к 12-му месяцу, чего не наблюдалось у тренировавшихся пациентов.

Под влиянием ФТ у больных улучшались показатели КЖ в отличие от лиц, не участвующих в тренировках. В целом серьезные сердечно-сосудистые осложнения в 3 раза реже встречались у лиц, вовлеченных в комплексную программу реабилитации «ФТ + образовательная «Школа»» (у 11,1%), чем у больных, посещающих только образовательную «Школу» (у 39,2%).

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, реабилитация, физические тренировки.

✉mbubnova@gnicpm.ru

Для цитирования: Аронов Д.М., Иоселиани Д.Г., Бубнова М.Г. и др. Клиническая эффективность комплексной программы реабилитации после коронарного шунтирования у больных с ишемической болезнью сердца в условиях поликлинического кардиореабилитационного отделения – III этапа реабилитации. КардиоСоматика. 2015; 6 (3):

The clinical efficacy of a comprehensive program of rehabilitation after coronary artery bypass grafting in patients with coronary artery disease under outpatient department cardio rehabilitation – III stage of rehabilitation

D.M.Aronov¹, D.G.Ioseliani², M.G.Bubnova^{✉1}, V.B.Krasnitskiy¹, N.K.Novikova¹

¹State Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101000, Russian Federation, Moscow, Petroverigskii per., d. 10, str. 3;

²Scientific and Practical Center of interventional cardiology of the Department of Health of Moscow. 101000, Russian Federation, Moscow, Sverchkov per., d. 5

Purpose of the study. Evaluate the clinical efficacy of early poststationary rehabilitation of persons with coronary heart disease (CHD) who underwent coronary artery bypass grafting (CABG) in a cardiac rehabilitation outpatient department (III stage cardiorehabilitation).

Material and methods. The study included men (n=36) suffering from coronary artery disease and had undergone CABG after 3–8 weeks after surgery (an average of 7.8±1.6 weeks). Patients were randomized into two groups: the main group where patients are involved in the educational program "School for patients undergoing CABG" (hereinafter – the "School"), controlled and uncontrolled (at home) physical training (PT) – the control group, where patients were only training in the educational "School" with a recommendation to participate in an uncontrolled PT under the house. Classes in education "School" held 1 time per week, lasting 60–80 minutes, for 5 weeks; controlled PT – 3 times per week for up to 60 minutes in the groups for 4 months. The total duration of the observation – 1 year. Patients underwent instrumental tests – electrocardiogram rest, echocardiography, bicycle stress test, laboratory tests of blood – lipid and lipoprotein, glucose, fibrinogen, a survey by questionnaire of motor activity, nutrition, quality of life, hospital scale "anxiety–depression" (HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale).

Results. After a 4-month course of the PT there was a significant indicator of physical performance. The duration of exercise at the end of the course PT increased from baseline by 32.6% ($p<0.05$) while preserving the effect of the 12th month. In patients who did not train after CABG, but held an educational "School", exercises were observed increase in the duration of the 12th month of monitoring and to a lesser extent (9.8%); $p<0.05$; $p<0.05$. The threshold power of exercises in trained patients increased significantly after 4 months (by 35.2% from baseline; $p<0.05$) with the increase of the effect to the 6th (by 53.9% from baseline; $p<0.05$) and 12th month (49.5% of the original); $p<0.05$; $p<0.05$. In the absence of physical rehabilitation after CABG tolerance to exercises in patients did not change. Patients held PT, 4 and 12 months there was a slight increase in the ejection fraction of the left ventricle (LV) and the LV stroke volume with a decrease in LV end-systolic volume. The absence of PT in the program of rehabilitation of persons after CABG did not prevent the increase in the concentration of total cholesterol (by 10.2%; $p<0.05$) and low density lipoprotein cholesterol (by 15.6%; $p<0.05$) for the 12th month, which was not observed in trained patients.

Under the influence of PT in patients improves the quality of life as opposed to those not participating in the training. In general, serious cardiovascular complications in 3 times less common among those involved in a comprehensive program of rehabilitation "PT + "School" (at 11.1%) than in patients who only attend educational "School" (39.2%).

Key words: ischemic heart disease, coronary artery bypass surgery, rehabilitation, physical training.

✉ mbubnova@gnicpm.ru

For citation: Aronov D.M., Ioseliani D.G., Bubnova M.G. et al. The clinical efficacy of a comprehensive program of rehabilitation after coronary artery bypass grafting in patients with coronary artery disease under outpatient department cardio rehabilitation III stage of rehabilitation. *Cardiosomatics*. 2015; 6 (3):

Болезни системы кровообращения (БСК) занимают лидирующую позицию в структуре смертности взрослого населения экономически развитых стран. По данным Росстата, в 2014 г. показатель смертности от БСК в России был очень высоким и составил 653,7 на 100 тыс. населения [1]. Среди БСК именно ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной смерти населения в мире и России [1, 2]. В Европе ИБС – причина 20% смертей [3]. По инвалидизирующим последствиям ИБС находится на 5-м месте среди всех заболеваний и к 2020 г. может выйти на 1-е место [2].

Лечение больного, страдающего ИБС, представляет собой многоступенчатый процесс, включающий в себя оптимальную медикаментозную терапию, высокотехнологичные эндоваскулярные и хирургические методы реваскуляризации миокарда. Хирургическая реваскуляризация миокарда (коронарное шунтирование – КШ) – это сложное и травматичное вмешательство. К основным методам создания обходного пути коронарного кровотока относят: маммарокоронарный анастомоз – МКА (посредством внутренней грудной артерии) и аортокоронарное шунтирование (АКШ) аутовенозным (собственная подкожная вена) или аутоартериальным (собственные внутренние грудные артерии или лучевая артерия) трансплантатом. Риск осложнений возрастает по мере увеличения количества шунтов. Однако благодаря современным достижениям кардиохирургии летальность при КШ снизилась до 3,7% [4]. Терапия ИБС хирургическими методами дает возможность увеличить продолжительность жизни пациентов с выраженными атеросклеротическими поражениями коронарных артерий (КА) – трехсосудистым поражением, стенозом ствола левой КА, ишемической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), тяжелой стенокардией [5]. По данным исследования SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery), операция АКШ снижала вероятность развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений (ССО): через 1 год и

5 лет частота развития всех ССО составила 12,4 и 26,9%, смерти – 3,5 и 5,4%, инфаркта миокарда (ИМ) – 3,3 и 7,3%, повторных вмешательств – 5,9 и 12,8% [6].

После выписки из стационара сохранение достигнутого успеха операции и дальнейшее течение заболевания зависят от мероприятий, направленных на улучшение отдаленных результатов и прогноза ИБС. По данным ангиографических исследований, ежегодно прекращают функционировать от 4 до 9% венозных шунтов, что приводит к возобновлению симптомов стенокардии [7]. По данным исследования ACIP (Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot Study), после хирургической реваскуляризации миокарда в течение года у 43% больных вновь возникают признаки преходящей ишемии миокарда, а по данным исследования Y.Kataoka, у 5% пациентов развивается ИМ [5, 8]. В исследовании BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation) усугубление поражения ЛЖ за 5 лет наблюдения имело место у 51% лиц после КШ [9].

Ишемия после КШ чаще – следствие несостоятельности шунтов из-за атеросклеротического процесса в самом шунте или прогрессирования его в КА дистального наложенного аортокоронарного шунта. В 75% случаев обнаруживаются изменения в КА, не затронутых вмешательством.

Очевидно, что клинический успех реваскуляризации миокарда при КШ во многом зависит от последующего правильного ведения пациента и его активного вовлечения в комплексные программы реабилитации и вторичной профилактики. Доказано, что программы кардиореабилитации направлены на увеличение продолжительности и качества жизни (КЖ), предотвращение ССО и смерти, прогрессирования атеросклероза и тромбоза, госпитализаций и повторных инвазивных/хирургических вмешательств. Участие больного в кардиореабилитационных программах существенно изменяет его физическое и психологическое здоровье, разрушает «болезненные» или приводящие к болезни установки и условные связи на фоне воспитания новых полезных поведенческих на-

выков, формирует мотивацию к выздоровлению и поддержанию здорового образа жизни [10, 11].

По данным метаанализа, выполненного R.Taylor и соавт. (2004 г.), применение реабилитационных программ, основанных на физических тренировках (ФТ), у пациентов с ИБС (n=8940) приводит к снижению смертности от всех причин на 20% и смертности от сердечно-сосудистых – на 26% [12]. V.Hamill и соавт. оценивали клинические эффекты программы кардиологической реабилитации у 73 049 больных, перенесших ИМ, чрескожную коронарную ангиопластику или КШ [13]. Через год показатели смертности у лиц, прошедших реабилитацию, были в 2 раза ниже (2,2%) против лиц, не вовлеченных в нее (5,3%). При этом 5-летняя смертность у больных, прошедших 25 сезонов реабилитации, была на 20% ниже, чем у пациентов, тренировавшихся менее 25 сезонов.

Важный результат КШ – это восстановление трудоспособности больного, хотя в нашей стране сегодня процент возврата к трудовой деятельности лиц, перенесших КШ, остается невысоким. Однако здесь основной проблемой становится не медицинская составляющая, а социальный аспект (неготовность самих пациентов к возобновлению труда) и несовершенство законодательной базы. Именно участие больных в программах кардиореабилитации после КШ содействует их более активному возвращению к полноценной жизни и труду.

Программа кардиореабилитации пациентов после КШ основана на дифференцированном применении разных ее аспектов: адекватного назначения медикаментозной терапии, физической и психологической реабилитации, образовательной программы, контроля кардиоваскулярных факторов риска (ФР). Трехэтапный процесс кардиореабилитации больного, перенесшего КШ, осуществляется мультидисциплинарной командой под руководством кардиолога-реабилитолога.

Настоящие реалии здравоохранения указывают на сокращение сроков пребывания пациента на стационарной койке после КШ. В этой связи такие больные должны быть переведены в стационарное кардиореабилитационное отделение II этапа реабилитации (в первую очередь лица с высоким риском осложнений и низким/средним реабилитационным потенциалом) с дальнейшим поступлением в поликлиническое кардиологическое реабилитационное отделение III этапа реабилитации. Пациенты после КШ без каких-либо осложнений и с высоким/очень высоким реабилитационным потенциалом могут сразу направляться в поликлиническое кардиореабилитационное отделение, т.е. на III этап реабилитации. Для того чтобы такая кардиореабилитационная система работала эффективно, необходимо ее организовать и обеспечить методологической основой. В этой связи имеется потребность в оптимизации программ кардиореабилитации и ее физического аспекта для раннего применения после КШ на III этапе реабилитации (на который будет поступать большинство участников, минуя II этап). Такая программа должна сочетать в себе эффективные и безопасные контролируемые (проводимые в лечебном учреждении) и неконтролируемые (проводимые в домашних условиях) ФТ и образовательные программы.

Следует отметить, что реабилитационные мероприятия у лиц, перенесших хирургическую реваскуляризацию КА, имеют ряд особенностей. В раннем послеоперационном периоде у этих больных наблю-

даются последствия травмы грудной клетки и мягких тканей конечностей в местах забора венозного трансплантата, метаболические нарушения в миокарде, гиперсимпатикотония, часто встречаются нарушения ритма сердца, у части пациентов обнаруживаются признаки коронарной недостаточности или недостаточности кровообращения. Сроки начала активных ФТ у оперированных больных зависят не только от функционального состояния сердечно-сосудистой системы, но и выраженности послеоперационных осложнений и времени консолидации грудины. Достаточное долгое заживление грудины обуславливает исключение упражнений на «раздвижение» грудной клетки и поднятие больными тяжестей в течение первых месяцев после вмешательства.

Актуален вопрос о возможности сокращения продолжительности контролируемых ФТ в ранние сроки тренировок после оперативного вмешательства.

Целью настоящего исследования было оценить клиническую эффективность ранней постстационарной реабилитации лиц с ИБС, перенесших КШ, в условиях поликлинического отделения кардиологической реабилитации (III этапа кардиореабилитации).

Материал и методы

В исследование включались мужчины (n=36), страдающие ИБС и перенесшие КШ, через 3–8 нед с момента операции (в среднем через 7,8±1,6 нед). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями невключения больных в исследование были: ранняя послеоперационная стенокардия, перикардит (по данным эхокардиографии – ЭхоКГ сердца объем жидкости в перикарде 200 мл и более, или имеется расхождение листков перикарда в диастолу в области задней стенки на 1 см и более, или с наличием небольшого количества жидкости в перикарде и выраженными признаками воспалительного процесса), диастаз грудины и другие послеоперационные осложнения (нарушение заживления послеоперационной раны в области грудины, лигатурные свищи в области голени и бедер, выраженный болевой синдром в области послеоперационных рубцов грудины), серьезные нарушения сердечного ритма и проводимости, выраженная сердечная недостаточность, мощность пороговой физической нагрузки (ФН) при велоэргометрической пробе менее 50 Вт, уровень артериального давления (АД) более 180/100 мм рт. ст., инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, сужение внутреннего диаметра сонных артерий 50% и более, синдром перемежающейся хромоты, рецидивирующие тромбозомболические осложнения, сахарный диабет (СД) тяжелого течения, морбидное ожирение, выраженные нарушения внешнего дыхания, сопутствующие заболевания, мешающие проведению ФТ.

После исходного клинико-инструментального обследования больные рандомизировались в 2 группы:

- основную группу (n=18, средний возраст 58,6±7,0 года), где пациенты занимались по программе: образовательная «Школа для больных, перенесших КШ» (далее – «Школа»), контролируемые и неконтролируемые (в домашних условиях) ФТ;
- контрольную группу (n=18, средний возраст 55,9±7,0 года), где больные проходили только обучение в образовательной «Школе» с рекомендацией участия в неконтролируемых ФТ в домашних условиях.

Таблица 1. Характеристика пациентов с коронарной болезнью сердца, перенесших КШ, на момент включения в исследование		
Показатели	Группы больных	
	основная (n=18)	контрольная (n=18)
ИМ в анамнезе	13 (72%)	10 (56%)
Стенокардия напряжения в анамнезе	13 (72%)	15 (83%)
Длительность ИБС >5 лет	6 (33)	8 (44%)
3 шунта и более	14 (80)	13 (70%)
Общее количество шунтов	3,2±0,9	3,0±0,8
Использование МКА	17 (94%)	17 (94%)
АГ	16 (89%)	14 (78%)
СД типа 2	2 (11%)	1 (6%)
Курение	1 (6%)	5 (28%)
ГЛП		
• IIa типа	8 (44%)	9 (50%)
• IIb типа	4 (22%)	1 (5,6%)
ФВ ЛЖ <50%	6 (33%)	2 (11%)
Избыточная масса тела/ожирение	10 (56%)	11 (61%)

Содержание комплексной кардиореабилитационной программы:

1. Занятия в образовательной «Школе» под руководством врача-кардиолога в группах (до 9 человек) 1 раз в неделю, продолжительностью 60–80 мин, в течение 5 нед.
2. Контролируемые ФТ (разработанные Д.М.Ароновым и соавт.) под врачебным контролем (не ранее чем через 3 нед от операции КШ) продолжительностью до 60 мин, в группах (по 6–10 человек), 3 раза в неделю на протяжении 4 мес; программа состояла из комплекса гимнастических упражнений и велотренировок на механических велотренажерах фирмы «Tunturi» (Финляндия) в режиме умеренной интенсивности – 50–60% от индивидуальной пороговой мощности ФН. Из тренировочных занятий исключались упражнения на «раздвижение» грудной клетки, упражнения на полу и с отягощением более 2 кг в первые месяцы от операции. ФТ выполнялись на базе поликлинического кардиореабилитационного отделения консультативно-диагностической поликлиники ГБУЗ Научно-практический центр интервенционной кардиологии Департамента здравоохранения г. Москвы (директор – член-корреспондент РАН, профессор Д.Г.Иоселиани).
3. ФТ в домашних условиях под самоконтролем пациента, включающие в себя комплексы гимнастических упражнений (по методике Д.М.Аронова и соавт.), предлагались больным в виде распечаток и рекомендовались к выполнению в течение года наблюдения.

Критериями прекращения участия пациента в исследовании были развитие серьезных ССО (ИМ, инсульта, тромбоэмболии легочной артерии и др.), невыполнение требований настоящего исследования (прекращение занятий ФТ по любой причине, несоблюдение сроков обследования, отказ от лекарственной терапии).

Больные обследовались на момент включения, через 4, 6 и 12 мес. Общая продолжительность наблюдения в исследовании составила 1 год.

План обследования включал: сбор анамнеза; физикальный осмотр – измерение АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), антропометрические характеристики; электрокардиограмму (ЭКГ) покоя в общепринятых 12 отведений; ЭхоКГ на ультразвуковом сканере «Acuson 128XP/10» (США) по стандартной методике с

определением линейных и объемных показателей сердца (фракция выброса – ФВ левого желудочка – ЛЖ определялась по методу Симпсона); велоэргометрическая проба на велоэргометре «Schiller SDS 200» (Швейцария) по непрерывно ступенчато возрастающей методике с увеличением на 25 Вт (150 кгм/мин) каждые 3 мин до достижения клинических или ЭКГ-критериев прекращения нагрузки (Всемирная организация здравоохранения, 1973, Д.М.Аронов, 1995) или субмаксимальной ЧСС (K.Andersen, 1971) со скоростью педалирования 60 об/мин. Величина «двойного произведения» (ДП) в условных единицах: ДП=ЧСС систолическое АД/100.

Лабораторные методы исследования: объект исследования – кровь из локтевой вены, сыворотку крови – получали центрифугированием при 3000 об/мин в течение 15 мин цельной крови, взятой у пациента утром натощак (после 12–14-часового голодания) из локтевой вены. Содержание в сыворотке крови общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) определяли на автоанализаторе «Mars» (Корея) с помощью ферментативных диагностических наборов; содержание ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле W.Friedwald и соавт. (1972 г.); показатели липидного спектра крови выражались в ммоль/л. Концентрацию глюкозы (в ммоль/л) определяли в сыворотке крови на автоанализаторе «Mars» (Корея) глюкозоксидазным методом. Уровень фибриногена (в г/л) определяли методом Clauss (A.Clauss, 1957) по стандартной таблице, измеряя время образования сгустка в плазме крови в ответ на добавление раствора тромбина. Для получения цитратной плазмы, используемой для исследования фибриногена, венозную кровь быстро смешивали с цитратом натрия (0,11М) в соотношении 9:1 и центрифугировали в течение 10 мин при 2000 об/мин.

Исследования методом тестирования: опросник по двигательной активности (ДА) ОДА23+ (разработанный Д.М.Ароновым, В.Б.Красницким, М.Г.Бубновой); опросник по питанию, опросник КЖ (Д.М.Аронов, В.П.Зайцев, 1982, 2002), госпитальная шкала тревоги-депрессии (HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale, A.Zigmond, R.Snaith, 1983) – выявление и оценка тяжести депрессии и тревоги [14, 15]. Все опросники заполнялись больными самостоятельно на основании предварительной краткой инструкции, данной в начале опросника.

Показатели, М±σ	Группы пациентов		Достоверность, p
	основная (n=18)	контрольная (n=18)	
ИМТ, кг/м ²	26,4±4,0	27,2±3,2	НД
АД, мм рт. ст.	117±15/76±8	115±12/72±7	НД
ЧСС, уд/мин	68±11	65±9	НД
Пороговая мощность ФН, Вт	75,0±22,7	75,0±21,0	НД
Продолжительность ФН, мин	9,2±2,6	9,1±2,4	НД
ФВ, %	52±7	54±6	НД
Общий ХС, ммоль/л	4,9±1,2	4,8±1,0	НД
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,1±1,0	3,0±0,9	НД
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,2	1,0±0,2	НД
ТГ, ммоль/л	1,6±0,8	1,7±1,0	НД

Здесь и далее в табл. 2–5. НД – недостоверно.

Класс препаратов, %	Исходно	4 мес	12 мес	p (исходно – 12 мес)
Основная группа (ФТ + «Школа»)				
β-Адреноблокаторы	83	89	89	НД
Статины	94	94	94	НД
Нитраты	11	0	0	<0,05
ИАПФ	61	72	72	<0,05
Ацетилсалициловая кислота	100	100	100	НД
Антагонисты кальция	28	28	28	НД
Контрольная группа («Школа»)				
β-Адреноблокаторы	89	94	94	НД
Статины	89	94	94	НД
Нитраты	22	17	17	НД
ИАПФ	39	50	50	<0,05
Ацетилсалициловая кислота	94	94	94	НД
Антагонисты кальция	17	17	17	НД

Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартных методов вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ SAS (Statistical Analysis Systems – SAS Institute, США). Данные представлены в виде средних арифметических значений (М) и среднего квадратичного отклонения (σ). Достоверность различий оценивали с помощью парного и непарного t-критерия Стьюдента, а также критерия χ². Различия, при которых p<0,05, рассматривали как статистически значимые.

Результаты и их обсуждение

Характеристика пациентов с коронарной болезнью сердца, включенных в исследование

У пациентов, перенесших КШ, обращает внимание распространенность коронарных ФР. Так, у 83,4% выявлялась артериальная гипертензия (АГ), у 61,2% – гиперлипидемия (ГЛП), у 33,3% – избыточная масса тела (индекс массы тела – ИМТ) ≥25 и <30 кг/м², у 25% – ожирение (ИМТ) ≥30 кг/м², у 8,3% – СД типа 2. После операции продолжали курить 16,6% больных. Исходная характеристика лиц с ИБС, которым выполнено КШ, по группам представлена в табл. 1. Статистически значимых различий между группами не было обнаружено.

Исходно пациенты двух групп не различались по величине ИМТ, уровню АД, ЧСС, показателям физической работоспособности (ФРС), ФВ ЛЖ, содержанию липидов и липопротеидов крови (табл. 2).

Исходные средние уровни АД на фоне терапии были в пределах рекомендуемых целевых значений. ФВ

ЛЖ у пациентов обеих групп была сохранена (>50%). В то же время обращал внимание факт высоких уровней ХС ЛПНП (выше рекомендуемой цели на 1,8 ммоль/л) на момент включения больных в исследование.

Все пациенты, включенные в исследование, находились на стандартной терапии, рекомендованной для терапии лиц с ИБС с учетом противопоказаний и продолжающейся до окончания исследования (табл. 3).

В целом характер лекарственной терапии внутри групп за период наблюдения достоверно не изменился, за исключением сокращения приема нитратов в основной группе к 4-му месяцу ФТ и некоторого увеличения (на 11%) в обеих группах количества пациентов, принимавших ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ).

Динамика показателей ФРС

Исходно сравниваемые группы больных с ИБС, перенесших КШ, не различались по основным показателям ФРС. Заметные различия между группами появились, когда пациенты основной группы закончили 4-месячный курс контролируемый ФТ, причем достигнутый позитивный эффект ФТ сохранялся в течение последующего годичного периода наблюдения.

Так, у лиц с ИБС, перенесших КШ и прошедших 4-месячный курс ФТ, достоверный рост продолжительности выполняемой ФН отмечался сразу по окончании ФТ через 4 мес (на 32,6%; p<0,05), а также через 6 (на 47%; p<0,05) и 12 мес (на 37,9%; p<0,05); рис. 1.

Рис. 1. Сравнение прироста показателей ФРС (Δ , %) от исходного значения у пациентов с ИБС, перенесших КШ, к 4-му и 12-му месяцам наблюдения.

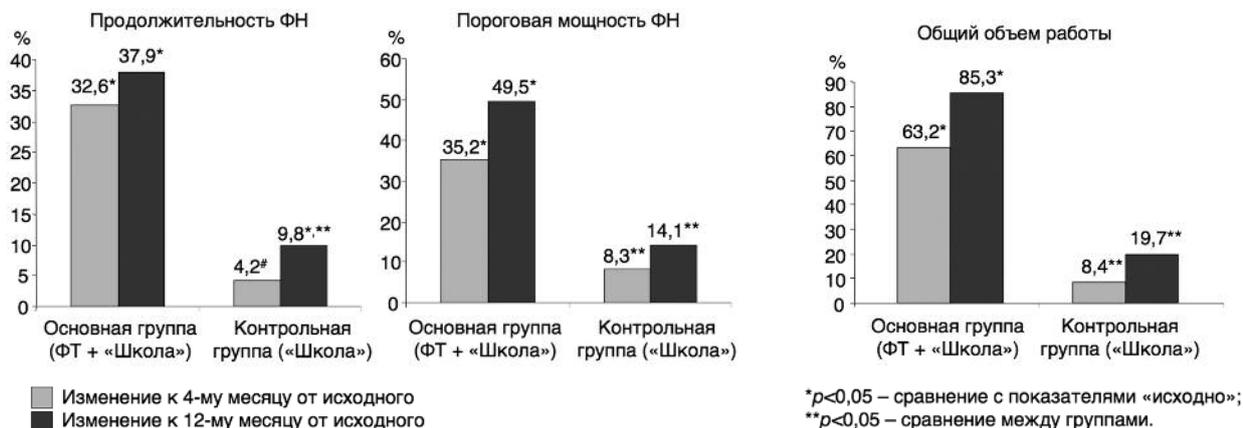


Таблица 4. Динамика показателей ЭхоКГ у больных с ИБС, прошедших программу физической реабилитации и образовательную «Школу» после КШ

Показатели, М \pm σ	Исходно	4 мес	Δ , %; p	6 мес	Δ , %; p	12 мес	Δ , %; p
КДО ЛЖ, мл	132,1 \pm 19,7	133,7 \pm 18,1	НД	133,3 \pm 21,8	НД	135,7 \pm 18,4	НД
КСО ЛЖ, мл	63,2 \pm 15,2	62,9 \pm 14,4	НД	62,4 \pm 15,6	НД	61,7 \pm 14,5*	-2,4*
КДР, см	5,2 \pm 0,3	5,2 \pm 0,4	НД	5,2 \pm 0,3	НД	5,2 \pm 0,3	НД
КСР, см	3,7 \pm 0,4	3,7 \pm 0,4	НД	3,7 \pm 0,4	НД	3,7 \pm 0,4	НД
УО ЛЖ, мл	69,4 \pm 9,2	70,1 \pm 8,7	НД	70,0 \pm 9,9	НД	74,1 \pm 8,9	6,8**
ФВ ЛЖ, %	53,0 \pm 6,3	53,7 \pm 5,8	1,5*	53,5 \pm 6,3	НД	53,4 \pm 6,6	НД
ЛП, см	3,9 \pm 0,3	3,9 \pm 0,3	НД	3,9 \pm 0,3	НД	3,9 \pm 0,3	НД

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ достоверность изменений по сравнению с показателями «исходно». Здесь и в табл. 4–5. КДО – конечный диастолический объем, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ЛП – левое предсердие.

У больных, не тренировавшихся после КШ, но прошедших образовательную «Школу», прирост продолжительности ФН также наблюдался, однако он был небольшим (на 9,8%; $p < 0,05$) и проявился только к 12-му месяцу от начала исследования.

Пороговая мощность ФН в основной группе (ФТ+«Школа») пациентов в отличие от контрольной группы («Школа») достоверно увеличилась не только через 4 мес (на 35,2%; $p < 0,05$), но и через 6 (на 53,9%; $p < 0,05$) и 12 мес (на 49,5%; $p < 0,05$); см. рис. 1. В то же время при отсутствии физической реабилитации после КШ толерантность к ФН у пациентов не изменялась. Если у больных основной группы общий объем физической работы в начале исследования составлял 30,0 \pm 13,3 кДж и не отличался от контрольной группы (29,6 \pm 13,0 кДж; $p > 0,05$), то через 4 мес ФТ этот показатель у них увеличился (на 63,2%; $p < 0,05$) с последующим выраженным приростом к 6-му (на 101,9%; $p < 0,05$) и 12-му месяцу (на 85,3%; $p < 0,05$); см. рис. 1. Напротив, у больных после КШ при отсутствии ФТ общий объем физической работы оставался на исходном значении.

Таким образом, комплексная программа реабилитации с включением систематических ФТ, проводимая больным после КШ в ранние сроки и в условиях поликлинического кардиореабилитационного отделения, достоверно способствовала повышению толерантности к ФН и объема выполняемой физической работы на фоне роста экономичности работы сердца. При этом клинический успех программы кардиореабилитации был достигнут при применении сокращенного до 4 мес курса контролируемых ФТ вместо обычного, ранее принятого курса контролируемой физической реабилитации (6 мес и более). Очевидно, что ФТ помогают больным после

КШ быстрее адаптировать организм к повседневным ФН и ускоряют репаративные процессы. Известно, что повышение ФРС на 1 метаболическую единицу сопряжено со снижением риска смерти от всех причин на 12% [16]. ФТ – это один из самых действенных методов, существенно повышающих ФРС пациентов после КШ. Напротив, у лиц, перенесших КШ и не участвовавших в программе физической реабилитации, хотя и посещавших образовательную «Школу», заметного улучшения основных показателей ФРС в течение года наблюдения не произошло.

Динамика структурно-геометрических и линейных параметров ЭхоКГ

Исходно показатели ЭхоКГ у лиц, перенесших КШ, двух сравниваемых групп были сопоставимы. Однако через 4 мес у тренировавшихся больных отмечалось некоторое увеличение ФВ ЛЖ (на 1,5%; $p < 0,05$); табл. 4. К 12-му месяцу у этих пациентов наблюдался рост ударного объема (УО) ЛЖ (на 6,8%; $p < 0,05$) при уменьшении конечного систолического объема (КСО) ЛЖ (на 2,4%); $p < 0,05$.

У нетренировавшихся больных после КШ к 12-му месяцу наблюдения также обнаружилось увеличение УО ЛЖ (на 6,5%; $p < 0,05$), но при отсутствии позитивной динамики других показателей (табл. 5). За период наблюдения в обеих сравниваемых группах не наблюдалось изменения толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ.

Итак, на фоне ФТ, продолжающихся 4 мес, улучшение в структурно-геометрических показателях и систолической функции ЛЖ у больных с ИБС после КШ можно ожидать в более ранние сроки, чем при отсутствии систематических ФТ.

Показатели, М±σ	Исходно	4 мес	Δ, %; p	6 мес	Δ, %; p	12 мес	Δ, %; p
КДО ЛЖ, мл	139,3±24,8	138,8±23,3	НД	140,1±23,6	НД	142,2±23,6	НД
КСО ЛЖ, мл	63,8±18,2	63,9±18,7	НД	64,5±16,4	НД	63,6±16,2	НД
КДР, см	5,3±0,4	5,3±0,4	НД	5,3±0,4	НД	5,4±0,4	НД
КСР, см	3,8±0,4	3,8±0,5	НД	3,8±0,4	НД	3,8±0,4	НД
УО ЛЖ, мл	74,4±10,4	74,9±8,7	НД	75,8±9,2	НД	78,6±10,1	6,5*
ФВ ЛЖ, %	55,4±4,9	55,1±5,4	НД	55,9±4,8	НД	56,3±4,9	НД
ЛП, см	4,0±0,4	3,9±0,3	НД	3,9±0,3	НД	3,9±0,4	НД

*p<0,05 – достоверность изменений по сравнению с показателями «исходно».

Динамика показателей липидного спектра крови

Исходные показатели липидного спектра крови у пациентов двух групп были сопоставимы (см. табл. 2). Отсутствие ФТ в программе реабилитации больных после КШ отрицательно действовало на уровни липидов и липопротеидов крови: отмечался рост концентрации атерогенных фракций – общего ХС и ХС ЛПНП к 12-му месяцу, соответственно, на 10,2% ($p<0,05$) и 15,6% ($p<0,05$). При этом число пациентов с целевым уровнем ХС ЛПНП ($<1,8$ ммоль/л) сократилось в 2,5 раза. Напротив, в группе тренировавшихся лиц после ФТ число больных с целевыми уровнями ХС ЛПНП и ТГ выросло.

Таким образом, программа физической реабилитации, в которую включались пациенты после КШ, предотвращает рост концентрации атерогенных липидных показателей, вовлеченных в прогрессирование атеросклероза в КА. Важно отметить, что большинство лиц (94% в обеих группах), наблюдаемых в исследовании, получали статины (см. табл. 3).

Динамика содержания фибриногена и глюкозы крови

У тренировавшихся и нетренировавшихся больных, перенесших КШ, исходный уровень фибриногена в плазме крови был выше нормы (соответственно, $4,6\pm 1,3$ и $4,6\pm 1,1$ г/л) и оставался таковым в течение годичного периода наблюдения.

Больные обеих сравниваемых групп, включенные в исследование, в течение годичного наблюдения были сопоставимы по среднему уровню глюкозы плазмы крови (уровень был в пределах нормальных значений): в основной группе исходно – $5,6\pm 1,0$ ммоль/л, через 4 мес – $5,5\pm 0,8$ ммоль/л и 12 мес – $5,6\pm 0,8$ ммоль/л; в контрольной группе – $5,6\pm 1,7$; $5,6\pm 1,9$ и $5,8\pm 1,7$ ммоль/л соответственно.

Динамика основных ФР

В работе был проведен анализ влияния 4-месячной программы ФТ и образовательной «Школы» на такие «традиционные» сердечно-сосудистые ФР, как: ИМТ (показатель избыточной массы тела и ожирения), уровни АД и ЧСС. Динамика указанных показателей была отслежена в течение года наблюдения.

Средняя величина ИМТ у пациентов основной группы исходно была $26,4\pm 4,0$ кг/м² без достоверного изменения в течение годичного наблюдения. У лиц, прошедших только образовательную «Школу» без участия в программе ФТ, ИМТ увеличился от $27,2\pm 3,2$ до $28,0\pm 3,4$ кг/м² ($p<0,05$) к 6-му месяцу и до $28,4\pm 3,4$ кг/м² ($p<0,05$) к 12-му месяцу (т.е. на 4,4%).

В настоящее время ожирение рассматривается как независимый предиктор увеличения послеоперационной смертности у лиц, направляемых на КШ. Участие таких пациентов в программах физической

реабилитации ФТ позволяет лучше контролировать свою массу тела.

Средний уровень офисного АД исходно и в процессе наблюдения находился в пределах целевого значения в обеих группах больных, перенесших КШ: в основной группе уровни АД были исходно $117\pm 15/76\pm 8$ мм рт. ст., через 4 мес – $115\pm 10/72\pm 4$ мм рт. ст. и через 12 мес – $118\pm 15/74\pm 10$ мм рт. ст., а в контрольной группе, соответственно, $115\pm 12/74\pm 10$; $118\pm 16/72\pm 8$ и $118\pm 12/75\pm 7$ мм рт. ст. Это в первую очередь можно объяснить влиянием проводимой адекватной антигипертензивной терапии и хорошей приверженностью лечению пациентов после КШ.

У больных после ФТ наблюдалось урежение средней ЧСС в покое на 8,8% (от исходного 68 ± 11 до 62 ± 6 уд/мин; $p<0,05$) через 4 мес и на 9,2% (от исходного до 62 ± 6 уд/мин; $p<0,05$) через 6 мес, что, очевидно, является следствием тренировочного эффекта. Однако к 12-му месяцу при отсутствии систематических ФТ ЧСС возвратилась к исходному значению (67 ± 10 уд/мин). В контрольной группе при отсутствии ФТ достоверной разницы по динамике ЧСС в течение 12 мес не обнаружено (исходно 65 ± 9 уд/мин и через 12 мес 64 ± 12 уд/мин); $p>0,05$.

Таким образом, участие пациентов после КШ в программе физической реабилитации в сочетании с образовательной «Школой» препятствует сдвигу кардиоваскулярных ФР в негативном направлении.

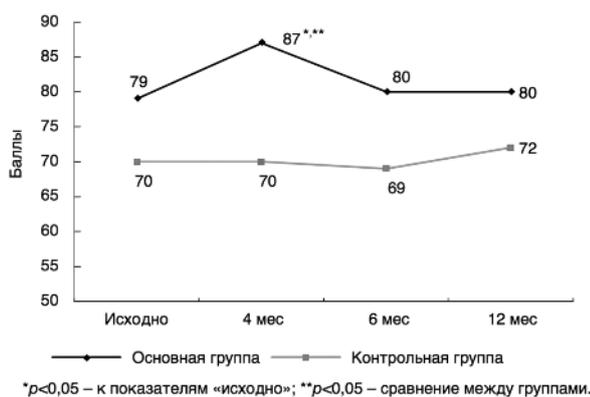
Динамика ежедневной физической активности и характера питания

В соответствии с протоколом исследования у больных с ИБС, перенесших КШ, проводилась оценка ежедневной физической активности (ФА) с помощью опросника ОДА23+ [15]. Низкому уровню ежедневной ФА соответствовало менее 62 набранных по опроснику баллов, среднему – 62–84 балла, высокому – более 84 баллов.

Исходный уровень ежедневной ФА пациентов сравниваемых групп после КШ находился в пределах среднего и был сопоставим: в основной группе – 79 ± 13 баллов и контрольной группе – 70 ± 18 баллов (рис. 2).

Участие больных после КШ в программе 4-месячных ФТ привело к достоверному росту их ежедневной ФА через 4 мес на 13% ($p<0,05$) и ее уровень определялся как высокий. Однако уже через 2 мес после окончания курса ФТ уровень ежедневной ФА снизился до исходного – среднего уровня. Одной из возможных причин такого снижения уровня ежедневной ФА по окончании еженедельных физических занятий в лечебном учреждении становится невысокая приверженность пациентов к поддержанию достигнутого в ходе тренировок уровня ФА посредством продолжения тренировок в домашних условиях и усиления бытовой активности. У пациентов

Рис. 2. Динамика уровня ежедневной ФА (в баллах) по данным опросника у лиц с ИБС, перенесших КШ за период годовичного наблюдения.



контрольной группы уровень ежедневной ФА в ходе исследования не изменялся и оставался на среднем уровне.

У больных был проанализирован и характер питания в процессе наблюдения. Питание пациентов оценивалось как неправильное при общей сумме набранных по опроснику баллов: от 30 до 60 – как требующее существенной коррекции; от 61 до 70 – как близкое к правильному, но требующее минимальной коррекции; от 71 до 80 и как правильное – от 81 до 90.

Характер питания тренировавшихся и нетренировавшихся больных после КШ нуждался в минимальной коррекции, поскольку приближался к более правильному и здоровому и достоверно не изменился в ходе исследования: исходно у тренировавшихся пациентов средний балл был 75 ± 6 и у нетренировавшихся – 72 ± 7 ($p > 0,05$), а через 12 мес, соответственно, 78 ± 5 и 76 ± 6 баллов ($p > 0,05$). Различий в характере питания при сравнении двух групп на разных визитах не отмечалось. Это можно объяснить тем, что все больные, перенесшие КШ, прошли обучение в образовательной «Школе», где им разъяснялись правила здорового питания.

Таким образом, участие лиц, перенесших КШ, в образовательных «Школах» играет позитивную роль в формировании правильного представления человека о здоровом питании и ФА в отношении профилактики осложнений атеросклероза и тромбоза.

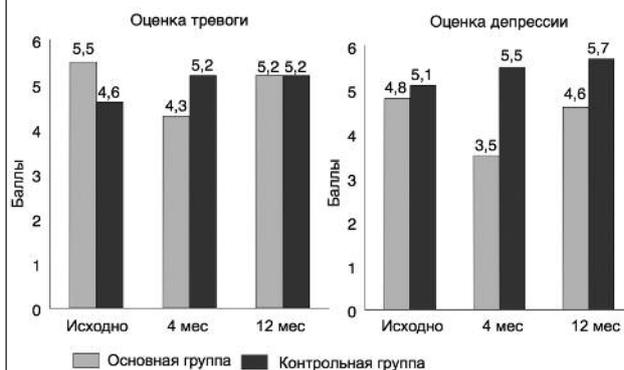
Динамика показателей, характеризующих психологический статус и КЖ

Для выявления и оценки тревожно-депрессивной симптоматики у больных, перенесших КШ, до и после реабилитационных мероприятий (ФТ + «Школа» или «Школа») применялась субъективная шкала тревоги и депрессии HADS. Тревожную и депрессивную симптоматику диагностировали при суммарном показателе по шкале тревоги или шкале депрессии 11 баллов и выше. Субклинической симптоматике соответствовало число баллов – 8–10.

Исходно, через 4 (после окончания курса ФТ), 6 и 12 мес от начала исследования, достоверных изменений по уровню тревоги/депрессии, выраженному в баллах, у больных, перенесших КШ, двух сравниваемых групп не отмечалось. Причем средний суммарный балл по уровню тревоги/депрессии находился в пределах нормы (рис. 3).

Число пациентов из основной группы, имевших 8 баллов и более (субклиническую и клиническую симптоматику), было по шкале тревоги исходно

Рис. 3. Показатели тревоги и депрессии по шкале HADS у больных с ИБС, перенесших КШ, в течение годовичного наблюдения.



16,8% и по шкале депрессии – 11,2%, а в контрольной группе – 22,4 и 16,8% соответственно. В ходе исследования достоверной динамики в процентном распределении больных по уровню тревоги/депрессии не отмечалось.

КЖ больных оценивалось методом анкетного опроса, разработанного профессором Д.М.Ароновым и профессором В.П.Зайцевым [14]. Каждый полученный ответ соответствовал определенному числу баллов. В начале исследования пациенты сравниваемых групп были сопоставимы по показателю КЖ: $-6,9 \pm 4,5$ балла в основной группе против $-4,8 \pm 2,4$ балла контрольной группы ($p > 0,05$). Под влиянием ФТ у больных через 4 мес средний балл КЖ повысился на 23,2% ($p < 0,05$) и через 6 мес – на 30,4% ($p < 0,05$). Однако в период от 6 до 12 мес при отсутствии регулярных физических занятий в лечебном учреждении средний балл показателя КЖ имел тенденцию к снижению, хотя по-прежнему превышал исходный балл на 14,5% ($p < 0,05$).

У больных контрольной группы, не вовлеченных в процесс ФТ, через 4 мес от начала исследования средний балл показателя КЖ не менялся и оставался таковым в течение 12 мес наблюдения за пациентами.

Итак, участие больных после КШ в программах кардиологической реабилитации (ФТ и образовательная «Школа») играет положительную роль в поддержании у них психологического «комфорта» и улучшении КЖ. ФТ обеспечивают заметное дополнительное благоприятное влияние на показатели КЖ и психологический статус пациента, перенесшего КШ.

Краткосрочные и отдаленные клинические исходы

Среди больных, перенесших КШ, 4-месячный курс ФТ закончили 18 человек (100%), тогда как из контрольной группы преждевременно выбыл 1 пациент по немедицинским причинам.

Исходно и в течение года наблюдения пациенты, посещающие образовательную «Школу» и вовлеченные в программу ФТ, не предъявляли жалоб на приступы стенокардии. В противоположность этому в группе лиц, только участвующих в работе образовательной «Школы», на приступы стенокардии напряжения исходно и через 4 мес жаловались 3 человека. К 12-му месяцу наблюдения стенокардия напряжения имела у 5 больных. При этом среднее количество приступов стенокардии в неделю (в пересчете на каждого пациента) у нетренировавшихся пациентов со-

ставляло исходно $0,17 \pm 0,4$; через 4 мес – $0,24 \pm 0,6$ (увеличилось на 41% от исходного; $p < 0,05$), через 6 мес – $0,29 \pm 0,6$ (рост на 71% от исходного; $p < 0,05$), а через 12 мес – $0,47 \pm 0,9$ (повышение на 176%, от исходного; $p < 0,05$). Следует отметить, что имеющаяся у больных контрольной группы стенокардия напряжения после КШ была в пределах II функционального класса (по Канадской классификации).

У тренировавшихся после КШ больных с ИБС по сравнению с нетренировавшимися пациентами через 12 мес наблюдения ухудшение клинического состояния отмечалось лишь у 5,6% ($n=1$) против 29,4% ($n=5$) в контрольной группе.

За 12 мес наблюдения в обеих подгруппах смертельных исходов зарегистрировано не было. Повторные вмешательства на КА (транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика/стентирование) перенесли 1 больной из основной группы и 1 пациент из контрольной группы. В ходе исследования были госпитализированы 3 участника основной группы, из них 1 больной – по поводу обострения коронарной болезни сердца (установлена безболевого ишемия миокарда) и 2 пациента – по некардиальным причинам (плановые операции). Из контрольной группы госпитализировался 1 больной по кардиальной причине (окклюзия шунта). В течение 12 мес наблюдения клинические проявления недостаточности кровообращения у пациентов двух сравниваемых групп не обнаруживались. В целом все ССО (появление стенокардии, ИМ, повторная реваскуляризация, госпитализация по поводу обострения ИБС) после КШ устанавливались в 3 раза реже у пациентов, вовлеченных в комплексную программу реабилитации «ФТ + образовательная «Школа»» (у 2 пациентов – 11,1%), чем у лиц, посещающих только образовательную «Школу» (у 7 больных – 39,2%).

Таким образом, 4-месячный курс ФТ благоприятно повлиял на клинический статус лиц с ИБС, перенесших КШ. Это привело к тому, что все тренировавшиеся возвратились к своей трудовой деятельности в течение года от начала исследования, тогда как у пациентов контрольной группы, не прошедших курс ФТ, этот возврат составил 82,4%.

Заключение

Результаты проведенного рандомизированного клинического исследования показали, что ранняя комплексная программа реабилитации III этапа после КШ, проводимая в рамках поликлинического кардио-реабилитационного отделения с включением образовательной «Школы» и физического аспекта (курса систематических ФТ, даже сокращенного до 4 мес) оказывает благоприятное влияние на показатели ФРС, ЭхоКГ и факторы, вовлеченные в атеротромбогенез, поддерживает психологический статус пациента, улучшает его КЖ и клиническое течение ИБС. Доказано, что ФТ умеренной интенсивности безопасны и доступны для больных в ранние сроки после КШ. При обучении пациент может самостоятельно тренироваться дома по специально разработанной программе.

Сведения об авторах

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

Иоселиани Давид Георгиевич – д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, дир. ГБУЗ НПЦ ИК

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

Красницкий Владимир Борисович – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. кардиологической реабилитации отд. реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии ФГБУ ГНИЦПМ

Новикова Наталья Константиновна – канд. пед. наук, ст. науч. сотр. лаб. кардиологической реабилитации отд. реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии ФГБУ ГНИЦ ПМ

Литература/References

1. Россия 2014: Статистический справочник. Росстат. М., 2014. / Rossiia 2014: Statisticheskiĭ spravocnik. Rosstat. M., 2014. [in Russian].
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PloS Med* 2011; 3: e442.
3. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur Heart J* 2013; 34: 3028–34.
4. Бокерия ЛА, Гудкова РГ. Сердечно-сосудистая хирургия – 2003. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: Изд-во ИЦССХ им. АН Бакулева РАМН, 2004. / Bokeriia LA, Gudkova RG. Serdechno-sosudistaiia khirurgiiia – 2003. Bolezni i vrozhdennye anomalii sistemy krovoobrascheniia. M.: Izd-vo NTSSSKh im. AN Bakuleva RAMN, 2004. [in Russian].
5. Smith PK, Anderson JL, Bittl JA et al. ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *J Am Coll Cardiol* 2011. Doi:10.1016/j.jacc.2011.08.009.
6. Head SJ, Davierwala PM, Serruys PW et al. Coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: final 5-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J* 2014; 35: 2821–30.
7. Windecker S, Kolb P, Alfonso F et al. 2014 ESC/EACTS guideline on myocardial revascularization: the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014; 35: 2541–619.
8. Kataoka Y. Analysis of 100 Aorto-coronary Artery Bypass Surgery – Especially about the Graft Patency. *J Jap Ass Thorac Surg* 1982; 30 (9): 1507–13.
9. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 217–25.
10. Rozanski A, Blumenthal JA, Davidson KW et al. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 637–51.
11. Strike PC, Steptoe A. Systematic review of mental stress-induced myocardial ischaemia. *Eur Heart J* 2003; 24: 690–703.
12. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2004; 116: 682–97.
13. Hammill BG, Curtis LH, Schulman KA, et al. Relationship between cardiac rehabilitation and long-term risks of death and myocardial infarction among elderly Medicare beneficiaries. *Circulation* 2010; 121: 63–70.
14. Аронов ДМ, Зайцев В.П. Методика оценки качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Кардиология*. 2002; 5: 92–5. / Aronov D.M., Zaitsev V.P. Metodika otsenki kachestva zhizni bolnykh s serdechno-sosudistymi zabolevaniiami. *Kardiologĭia*. 2002; 5: 92–5. [in Russian].
15. Красницкий ВВ, Аронов ДМ, Джанхотов С.О. Изучение физической активности у больных ИБС с помощью специализированного Опросника Двигательной Активности «ОДА-23+». *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2011; 8: 90–7. / Krasnitskii V.B., Aronov D.M., Dzhanbotov S.O. Izuchenie fizicheskoĭ aktivnosti u bolnykh IBS s pomoščiu spetsializirovannogo Oprosnika Dvigatel'noi Aktivnosti «ODA-23+». *Kardiovask. terapiia i profilaktika*. 2011; 8: 90–7. [in Russian].
16. Myers J, Prakash M, Froelicher V et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002; 346: 793–801.

Динамика и взаимосвязь тревожно-депрессивных, когнитивных расстройств и качества жизни пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование

Ю.В.Чугунова^{1,2}, Г.А.Чумакова^{✉1,3}, Т.Н.Деменко^{1,4}

¹ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России. 656038, Россия, Барнаул, пр-т Ленина, д. 40;

²КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер. 656055, Россия, Барнаул, ул. Малахова, д. 46;

³ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6;

⁴КГБУЗ Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи. 656038, Россия, Барнаул, Комсомольский пр-т, д. 73

Нейропсихологические осложнения могут развиваться у пациентов после аортокоронарного шунтирования (АКШ) и значимо ухудшать их качество жизни (КЖ).

Цель исследования – изучить нейропсихологический статус пациентов до и после АКШ и его влияние на КЖ пациентов. *Материал и методы.* В исследование включены 90 мужчин. Нейропсихологический статус пациентов оценивался на основании шкалы депрессии Цунга, шкалы реактивной и личностной тревожности (ЛТ) Спилбергера–Ханина, шкалы оценки КЖ SF-36, программно-аппаратного комплекса Status PF.

Результаты. Перед АКШ у пациентов с симптомами депрессии выявлены более низкие показатели когнитивных функций (КФ) по сравнению с пациентами без таковых. Через 2 нед после АКШ у пациентов с признаками депрессии по сравнению с пациентами без них выявлены статистически значимо более низкие показатели КФ по объему механической, смысловой и образной памяти, тестам «отыскивание чисел», «индукция» и «абстракция», а также количеству ошибок в сложной зрительно-моторной реакции. Перед АКШ у пациентов с высокой ЛТ статистически значимо хуже оказались показатели нейродинамики по сравнению с пациентами с умеренной ЛТ. Также у пациентов с высокой ЛТ наблюдались более низкие показатели КФ через 2 нед и через 6 мес после АКШ. У пациентов с депрессией или высокой ЛТ выявлены статистически значимо более низкие показатели КЖ как до, так и после АКШ по сравнению с показателями у пациентов без депрессии или с умеренной ЛТ. Таким образом, у пациентов с депрессией и высокой тревогой выявляются более выраженные нарушения КФ до и после АКШ. Депрессия и тревога негативно отражаются на КЖ пациентов как перед АКШ, так и после него.

Ключевые слова: аортокоронарное шунтирование, когнитивные нарушения, депрессия, тревога, качество жизни.

✉g.a.chumakova@mail.ru

Для цитирования: Чугунова Ю.В., Чумакова Г.А., Деменко Т.Н. Динамика и взаимосвязь тревожно-депрессивных, когнитивных расстройств и качества жизни пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование. КардиоСоматика. 2015; 6 (3):

Dynamics and correlation anxious-depressive, cognitive disorders and quality of life of patients undergoing coronary artery bypass grafting

Yu.V.Chugunova^{1,2}, G.A.Chumakova^{✉1,3}, T.N.Demenko^{1,4}

¹Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 656038, Russian Federation, Barnaul, pr-t Lenina, d. 40;

²Altai Regional Cardiological Dispensary. 656055, Russian Federation, Barnaul, ul. Malakhova, d. 46;

³Scientific Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 650002, Russian Federation, Kemerovo, Sosnovyi bul'var, d. 6;

⁴Regional Clinical Hospital of Emergency. 656038, Russian Federation, Barnaul, Komsomol'skii pr-t, d. 73

Neuropsychological complications can appear at patients after coronary artery bypass surgery (CABG) and significantly worsen their quality of life (QoL). *The purpose* of this research was to study neuropsychological patients' status before and after CABG and its effect on patients' QoL. *Materials and methods:* 90 men were included in this study. Neuropsychological status was evaluated with the use of Zung Self-Rating Depression Scale, Russian version; State-Trait Anxiety Inventory; the Short Form General Health Survey (SF-36); hardware-software complex "Status PF". *Results:* There were lower cognitive performances among patients with depression symptoms than among those without those before CABG. 2 weeks after CABG patients with depression symptoms had significantly lower cognitive performances such as mechanical, sense and image memory volume, "finding numerals" test, "induction" and "abstraction" tests, and number of mistakes in complex visual-motor reaction as compared with patients without depression symptoms. Neurodynamics performance was worse in patients with high trait anxiety (HTA) then it was in those with moderate trait anxiety (MTA) before CABG. Also patients with HTA had lower cognitive performances 2 weeks and 6 months after CABG. Patients with depression or HTA had significantly lower QoL levels then patients without depression or MTA before and after surgery. Thus, severe cognitive performances are exposed among patients with depression and high anxiety before and after CABG. Depression and anxiety negatively influence on patients' QoL before and after surgery.

Keywords: coronary artery bypass surgery, cognitive disorders, depression, anxiety, quality of life.

✉ g.a.chumakova@mail.ru

For citation: Chugunova Yu.V., Chumakova G.A., Demenko T.N. Dynamics and correlation anxious-depressive, cognitive disorders and quality of life of patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Cardiosomatics*. 2015; 6 (3):

Аортокоронарное шунтирование (АКШ) – хирургический метод лечения ишемической болезни сердца, являющийся «золотым стандартом» при мультифокальном поражении коронарных артерий [1].

По данным исследования EUROASPIRE III, среди 8580 пациентов с ишемической болезнью сердца распространенность депрессии составляла 8,2–35,7% среди мужчин и 10,3–62,5% среди женщин. Тревожные расстройства встречались у 12,0–41,8% мужчин и у 21,5–63,7% женщин [2]. Депрессия является доказанным значимым неблагоприятным прогностическим фактором после АКШ [3]. У пациентов с депрессией более чем в 2 раза выше риск фатальных и нефатальных кардиособытий. Предоперационная тревога ассоциируется с более высокой общей смертностью независимо от возраста, заболевания почек, сопутствующего вмешательства на клапанах сердца, цереброваскулярной болезни и болезни периферических сосудов. Таким образом, депрессия и тревога играют важную роль в заболеваемости после АКШ [4].

Постоперационные когнитивные дисфункции (ПОКД) встречаются у кардиологических пациентов в 30–80% случаев через несколько недель и в 10–60% случаев через 3–6 мес после кардиохирургических вмешательств [5]. Любое психоэмоциональное возбуждение относят к независимым факторам риска смертности и заболеваемости в структуре сердечно-сосудистой патологии [6]. Хотя нейропсихологические дисфункции после операций хорошо задокументированы, найдена слабая связь между депрессией, тревогой и когнитивными функциями (КФ) в ранних и отдаленных точках исследований. Ни депрессия, ни тревога, ни стресс не имели связи с нейропсихологическими дисфункциями через 6 мес и через 5 лет наблюдения [4]. Также следует учитывать, что пациенты, страдающие ПОКД, могут неадекватно оценивать свое состояние, а пациенты с эмоциональным дискомфортом могут не замечать у себя каких-либо когнитивных отклонений [7].

Важным показателем оценки эффективности АКШ является качество жизни (КЖ) пациентов после операции. В большинстве случаев пациенты отмечают

улучшение КЖ после АКШ [8, 9], в том числе пожилые пациенты [10]. Однако пациенты с симптомами депрессии демонстрируют менее выраженное улучшение КЖ по сравнению с пациентами без таковых [11].

Существует ряд проблем, связанных с дефиницией и методами исследования ПОКД. Необходимо дальнейшее исследование причин и механизмов возникновения ПОКД для более точного понимания данного феномена и разработки подходящих методов обследования пациентов с целью выявления легких форм когнитивных нарушений [12].

Цель нашего исследования – изучить периоперационный нейропсихологический статус пациентов с АКШ и его влияние на КЖ пациентов.

Материал и методы

В исследование включены 90 пациентов мужского пола. Критериями исключения служили: плохое зрение пациента, нарушения мозгового кровообращения и черепно-мозговые травмы в анамнезе, а также наличие стенозов брахиоцефальных артерий более 50%. Психологический статус пациентов оценивался на основании шкалы депрессии Цунга в адаптации Т.И.Балашовой, шкалы реактивной и личностной тревожности (ЛТ) Спилбергера–Ханина. Сбор материала производился путем самостоятельного заполнения анкет больными до оперативного вмешательства, через 2 нед и через 6 мес после него. КЖ оценивалось по шкале Short Form General Health Survey (SF-36) перед АКШ и через 6 мес после него.

Для оценки КФ использован программно-аппаратный комплекс Status PF, разработанный на базе Кемеровского государственного университета. Программа имеет свидетельство №2001610233 об официальной регистрации Российского агентства по патентам и товарным знакам. С помощью данной программы оценивались следующие показатели:

- Память: объем механической, смысловой памяти и образная память.
- Внимание: объем внимания, тест «отыскивание чисел».
- Мышление: «составление простых аналогий», тесты «индукция», «абстракция».

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика групп пациентов

Показатели	Пациенты без депрессии	Пациенты с депрессией
Возраст (M±σ), лет	54,8±6,7	55,1±6,1
Жители города, %	65,0	44,4
Курение, %	30,2	37,0
Среднее специальное образование	60,3	74,0
Функциональный класс стенокардии	III–IV	III–IV
Хроническая сердечная недостаточность	I–Ia	I–Ia
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA	I–II	I–II
3-сосудистое поражение по коронароангиографии (в том числе с поражением ствола левой коронарной артерии), %	57,1	51,9
Длительность операции (M±σ), мин	209,8±41,4	205,0±55,7
Количество шунтов (M±σ)	2,3±0,7	2,3±0,8
Длительность госпитализации (M±σ), дни	16,0±3,1	16,6±2,6

Примечание. NYHA – New York Heart Association, Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация.

Показатели	Пациенты без депрессии	Пациенты с депрессией	p
Объем механической памяти, баллы	5,1±1,7	4,1±1,2	<0,01
Объем смысловой памяти, баллы	4,7±1,1	4,1±0,9	0,03
Образная память, баллы	8,2±1,4	7,2±1,3	0,001
Объем внимания, баллы	5,4±1,9	4,8±2,0	>0,05
Тест «отыскание чисел», с	24,8±5,4	27,9±9,3	<0,05
Тест «простые аналогии», баллы	20,1±6,7	18,7±5,9	>0,05
Тест «индукция», баллы	9,6±2,4	8,3±2,0	<0,05
Тест «абстракция», баллы	4,3±3,5	2,8±2,6	<0,05
СЗМР			
Минимальная экспозиция, мс	349,2±61,3	336,6±83,2	>0,05
Средняя экспозиция, мс	563,1±73,2	558,9±78,8	>0,05
Количество ошибок, %	1,5±1,5	2,5±1,9	<0,01

Показатели	Пациенты с ВЛТ	Пациенты с УЛТ	p
Объем механической памяти, баллы	4,7±1,6	4,9±1,5	>0,05
Объем смысловой памяти, баллы	4,5±1,2	4,5±1,0	>0,05
Образная память, баллы	7,6±1,3	8,3±1,5	<0,04
Объем внимания, баллы	5,0±1,9	5,4±2,0	>0,05
Тест «отыскание чисел», с	25,7±8,6	25,8±4,7	>0,05
Тест «простые аналогии», баллы	19,7±5,8	19,7±7,2	>0,05
Тест «индукция», баллы	8,7±2,1	9,8±2,6	<0,02
Тест «абстракция», баллы	3,7±3,2	4,0±3,5	>0,05
СЗМР			
Минимальная экспозиция, мс	336,5±68,8	354,8±67,4	>0,05
Средняя экспозиция, мс	566,7±86,2	556,8±60,5	>0,05
Количество ошибок, %	2,1±1,8	1,4±1,6	0,04

• Нейродинамика: сложная зрительно-моторная реакция (СЗМР).

Сбор материала производился путем занятий с пациентами на персональном компьютере перед АКШ, через 2 нед и через 6 мес после операции.

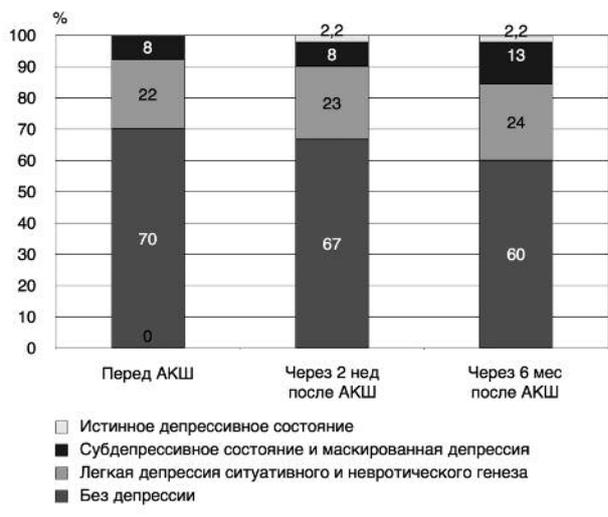
Результаты обрабатывались с помощью программы Statistica 8.0. Результаты представлены в виде M±σ, где M – средняя величина, σ – среднее квадратичное отклонение. Статистически значимыми результаты считались при p<0,05.

Результаты

При сравнительном анализе КФ через 2 нед после АКШ по сравнению с данными перед ним у пациентов наблюдались снижение образной памяти (7,9±1,4 балла против 8,3±1,1 балла; p<0,006) и улучшение показателя мышления по тесту «простые аналогии» (19,7±6,5 балла против 18,3±6,5 балла; p=0,0003). Показатели внимания и нейродинамики существенно не отличались через 2 нед после АКШ в сравнении с данными перед ним. Через 6 мес после АКШ выявлено улучшение КФ по сравнению с данными перед операцией: объем механической памяти (5,3±1,5 балла против 4,9±2,0 балла; p<0,05); тест «простые аналогии» (20,7±7,1 балла против 18,3±6,5 балла; p<0,0001); тест «абстракция» (4,5±3,7 балла против 3,8±3,0 балла; p=0,009); СЗМР (1,2±1,0% ошибок против 1,8±1,4%; p=0,001); остальные параметры улучшились статистически незначимо. Таким образом, у пациентов наблюдалось улучшение КФ через 6 мес после АКШ.

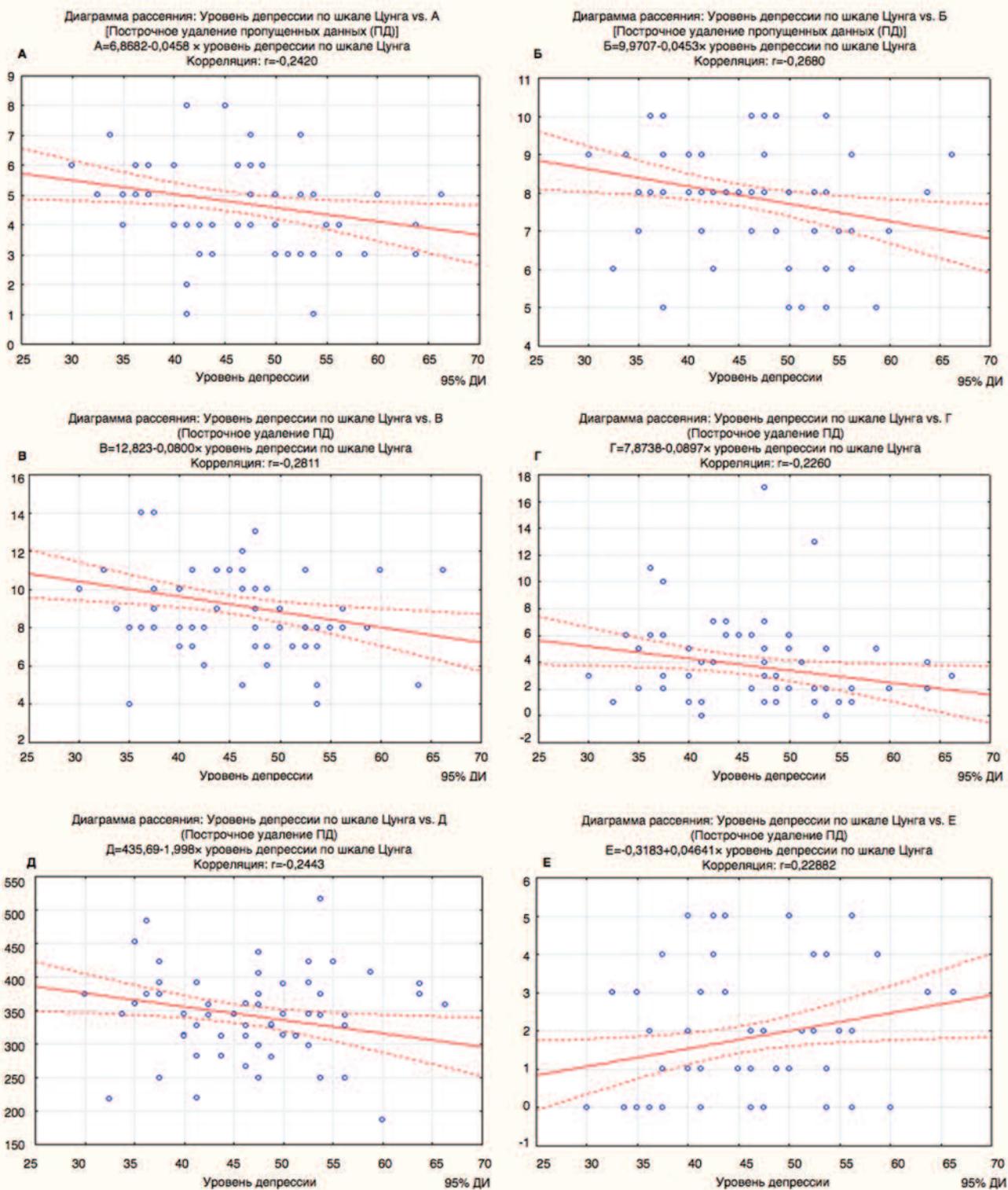
При сравнительном анализе уровней депрессии, полученных по шкале Цунга, достоверных различий

Рис. 1. Число пациентов с депрессией, согласно шкале Цунга, перед и после АКШ.



перед операцией, через 2 нед и через 6 мес после нее не было получено. Однако 30% пациентов имели признаки депрессии перед АКШ, 33,3% – через 2 нед после АКШ и 40% – через 6 мес после АКШ. Перед оперативным вмешательством пациентов с признаками истинного депрессивного состояния не было (рис. 1). Согласно шкале Цунга перед АКШ пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – пациенты без признаков депрессии (n=63, средний балл по шкале Цунга составил 40,8±5,2); 2-я – пациенты с признаками

Рис. 2. Корреляционный анализ между уровнем депрессии и показателями КФ через 2 нед после АКШ: А – объем механической памяти; Б – образная память; В – тест «индукция»; Г – тест «абстракция»; Д – СЗМР, минимальная экспозиция; Е – СЗМР, процент ошибок.



депрессии ($n=27$, средний балл по шкале Цунга составил $55,3 \pm 4,8$). Группы были сопоставимы по клинико-демографическим данным (табл. 1).

При сравнении показателей КФ перед АКШ у пациентов с депрессией выявлены более низкие показатели всех функций по сравнению с пациентами без депрессии; статистически значимо хуже оказались память («образная память»: $4,7 \pm 2,3$ балла против $5,0 \pm 4,7$ балла;

$p=0,004$) и мышление (тест «абстракция»: $2,7 \pm 1,6$ балла против $4,2 \pm 3,3$ балла; $p<0,05$). Через 2 нед после АКШ у пациентов с депрессией по сравнению с пациентами без нее выявлены статистически значимо более низкие показатели по большему количеству КФ (табл. 2). Через 6 мес. после АКШ у пациентов с депрессией значимо ниже в сравнении с пациентами без депрессии оказались следующие показатели КФ: тест «образная память»

(7,8±1,1 балла против 8,6±1,2 балла; $p<0,01$), объем внимания (4,6±1,6 балла против 6,1±1,9 балла; $p<0,001$), количество ошибок в тесте СЗМР (1,7±1,0% против 1,1±1,0%; $p<0,01$).

При корреляционном анализе КФ в зависимости от уровня депрессии перед АКШ выявлены отрицательные связи по объему смысловой памяти ($r=-0,2$; $p=0,04$), образной памяти ($r=-0,3$; $p=0,004$), тесту «абстракция» ($r=-0,3$; $p=0,01$), а также прямая связь в тесте СЗМР ($r=0,3$; $p=0,007$). Следовательно, чем выше уровень депрессии перед АКШ, тем хуже память, мышление и нейродинамика. Через 2 нед после операции при повышении уровня депрессии отмечалось снижение следующих КФ: память (объем механической памяти – $r=-0,2$; $p=0,02$; образная память – $r=-0,3$; $p=0,01$), мышление (тест «индукция» – $r=-0,3$; $p=0,007$; тест «абстракция» – $r=-0,02$; $p=0,03$) и нейродинамика (СЗМР: минимальная экспозиция – $r=-0,2$; $p=0,2$; процент ошибок – $r=0,02$; $p=0,03$); рис. 2.

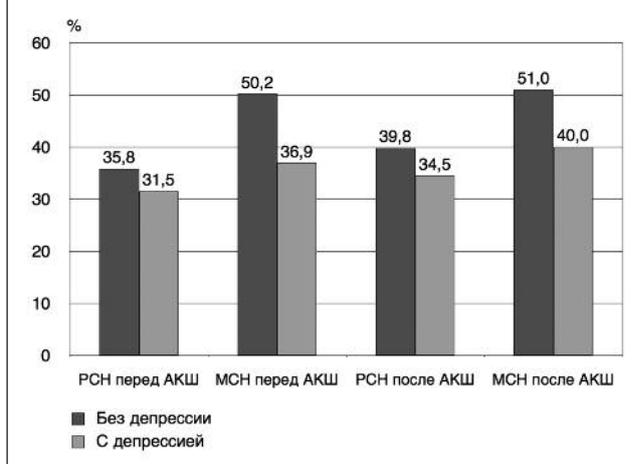
Через 6 мес после АКШ при высоком уровне депрессии у пациентов отмечались более низкие показатели памяти (образная память: $r=-0,2$; $p=0,03$), объема внимания ($r=-0,4$; $p<0,0001$) и нейродинамики (процент ошибок в СЗМР: $r=0,3$; $p=0,003$). Таким образом, чем выше уровень депрессии, тем хуже показатели КФ у пациентов до и после операции.

Перед АКШ 51,1% пациентов имели высокий уровень ЛТ (средний балл ЛТ составил 51,7±4,1 по шкале Спилберга–Ханина) и 48,9% – умеренный уровень ЛТ (средний балл составил 41,9±3,3). При сравнении КФ перед АКШ пациенты с высокой ЛТ (ВЛТ) совершали большее количество ошибок в тесте СЗМР по сравнению с пациентами с умеренной ЛТ – УЛТ (2,2±1,5% против 1,4±1,2%; $p=0,01$); остальные показатели были статически незначимо ниже. Через 2 нед после АКШ также наблюдались более низкие показатели КФ у пациентов с ВЛТ по сравнению с пациентами с УЛТ (табл. 3). Через 6 мес после АКШ у пациентов с ВЛТ статистически значимо ниже были следующие показатели КФ в сравнении с пациентами с УЛТ: образная память (8,1±1,4 балла против 8,6±0,9 балла; $p=0,03$), объем внимания (5,2±2,1 балла против 6,1±1,7 балла; $p=0,04$), СЗМР (1,5±1,2% ошибок против 0,9±0,7%; $p<0,01$).

При корреляционном анализе наблюдалась значимая отрицательная связь между уровнем ЛТ и тестом на образную память ($r=-2$; $p=0,04$) и средняя прямая связь между уровнем ЛТ и количеством ошибок в тесте СЗМР ($r=0,3$; $p=0,005$) перед АКШ. Т.е. чем выше уровень ЛТ, тем хуже показатели памяти и нейродинамики перед оперативным вмешательством. Через 2 нед после АКШ наблюдались значимая связь между уровнем ЛТ и тестом «индукция» ($r=-0,2$; $p=0,04$), т.е. при высоком уровне ЛТ у пациентов страдает мышление через 2 нед после АКШ. Через 6 мес после АКШ значимые связи обнаружены между уровнем ЛТ и образной памятью ($r=-0,3$; $p=0,004$), объемом внимания ($r=-0,2$; $p=0,2$) и количеством ошибок в СЗМР ($r=0,3$; $p=0,004$). Таким образом, высокий уровень ЛТ негативно отражается на КФ пациентов как перед АКШ, так и после него.

Перед АКШ средний балл по шкале Цунга у пациентов с ВЛТ составил 50,7±7,1 балла, у пациентов с УЛТ – 39,4±5,1 балла ($p<0,00001$); через 2 нед после АКШ у пациентов с ВЛТ – 50,9±9,8 балла, у пациентов с УЛТ – 37,7±5,2 балла ($p<0,00001$); через 6 мес после АКШ: у пациентов с ВЛТ – 52,3±9,9 балла, у пациентов с УЛТ – 39,2±8,3 балла ($p<0,00001$). Таким образом, пациенты с ВЛТ имеют более выраженные симптомы депрессии.

Рис. 3. Динамика компонентов КЖ у пациентов с депрессией по сравнению с пациентами без нее перед АКШ и после него.



С помощью шкалы SF-36 было оценено КЖ пациентов перед АКШ и через 6 мес после операции. Значимо улучшился физический компонент здоровья (Physical Component of Health – PCH) – 34,5±9,0 балла перед АКШ и 38,2±9,9 балла после него ($p=0,002$), в то время как психологический компонент здоровья (Mental Component of Health – MCH) улучшился незначимо (46,2±10,5 и 47,7±10,2 балла соответственно; $p>0,05$).

При сравнительном анализе показатели КЖ у пациентов с депрессией оказались значимо ниже по сравнению с пациентами без нее как перед АКШ (PCH: 31,5±8,9 балла против 35,8±8,7 балла; $p=0,04$; MCH: 36,9±9,2 балла против 50,2±8,2 балла; $p<0,00001$), так и после него (PCH: 34,5±7,9 балла против 39,8±10,3 балла; $p=0,02$; MCH: 40,0±10,2 балла против 51,0±8,2 балла; $p<0,00001$); рис. 3.

У пациентов с ВЛТ MCH оказался значимо ниже, чем у пациентов с УЛТ, как перед АКШ (средний балл ЛТ составил 41,3±10,4 и 51,4±7,9 балла соответственно; $p=0,00003$), так и после него (42,9±10,0 и 52,7±7,7 балла соответственно; $p<0,00001$). PCH у пациентов с ВЛТ оказался значимо ниже, чем у пациентов с УЛТ перед АКШ (30,8±8,2 и 38,5±8,3 балла соответственно; $p=0,00003$), а после АКШ незначимо ниже (36,8±9,1 и 39,8±10,6 балла соответственно; $p>0,05$).

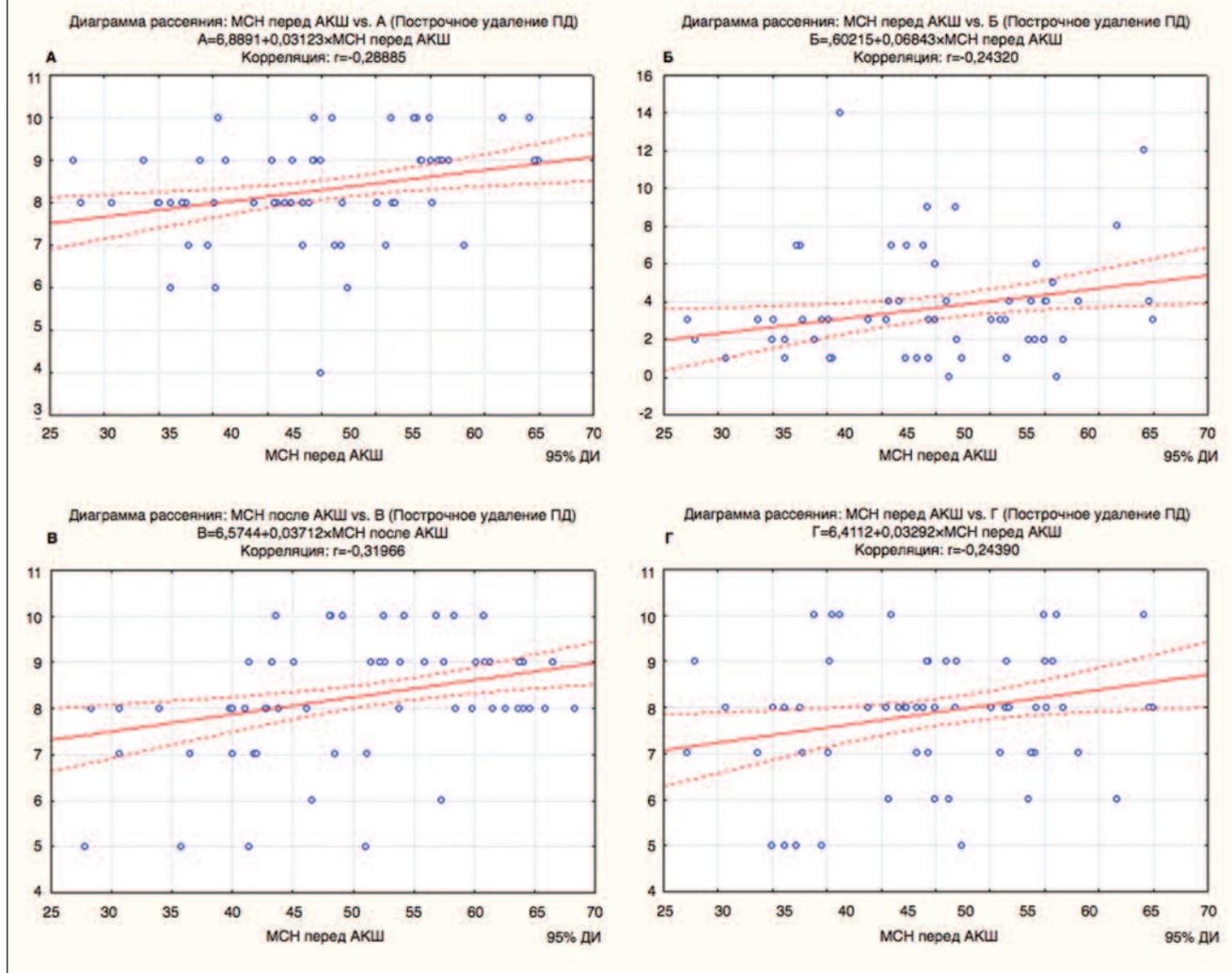
При корреляционном анализе обнаружено, что чем выше уровень ЛТ перед АКШ, тем ниже PCH ($r=-0,3$; $p=0,04$) и MCH ($r=-0,6$; $p<0,001$) перед АКШ и MCH ($r=-0,6$; $p<0,001$) после АКШ. Таким образом, уровень ЛТ влияет на КЖ пациентов.

Кроме того, при корреляционном анализе КФ обнаружено, что чем выше уровень MCH перед АКШ, тем лучше память (образная память: $r=0,3$; $p=0,006$) и мышление (тест «абстракция»: $r=0,2$; $p=0,2$); при этом, чем выше MCH через 6 мес после операции, тем лучше показатели памяти (образная память: $r=0,3$; $p=0,002$). Также уровень MCH перед операцией значимо влияет на память через 2 нед после АКШ ($r=0,2$; $p=0,02$). Таким образом, при более высоких показателях MCH у пациентов отмечаются лучшие показатели памяти перед АКШ и после него (рис. 4).

Обсуждение

ПОКД чаще выявляются в раннем послеоперационном периоде [5], также в нашей работе через 2 нед после АКШ наблюдалось ухудшение некоторых КФ, особенно памяти, а через 6 мес после АКШ – их улучшение по сравнению с данными перед АКШ.

Рис. 4. Корреляционный анализ уровня МСН и КФ перед и после АКШ: А – образная память перед АКШ, Б – тест «абстракция» перед АКШ, В – образная память через 6 мес после АКШ, Г – образная память через 2 нед после АКШ.



По нашим данным, около 30–40% пациентов испытывают симптомы депрессии как до, так и после АКШ, что не противоречит данным литературы [4]. Причем чем выше уровень депрессии у пациента, тем у него обычно выше и уровень тревоги, что также наблюдается в нашей работе. В нашем исследовании выявлено улучшение КЖ пациентов после операции, что было доказано и в других работах [8–10].

В одном из исследований через 6 мес после АКШ отмечалось улучшение КЖ по сравнению с исходными данными, однако пациенты с депрессией, с симптомами посттравматического стресса, признаками когнитивного дефицита имели значимо меньшие показатели КЖ по сравнению с пациентами без таковых [13]. В другой работе [14] была доказана значимая связь между показателями КФ и изменениями в показателях КЖ. В нашей работе у пациентов с признаками депрессии, ВЛТ, низкими показателями КФ отмечались более низкие уровни КЖ как в пред-, так и в послеоперационном периоде АКШ.

Таким образом, наше исследование показало, что у пациентов с признаками депрессии показатели КФ оказались хуже по сравнению с пациентами без таковых, а также пациенты с ВЛТ имеют более низкие показатели КФ по сравнению с пациентами с УЛТ, что не было доказано в других исследованиях. У пациентов с симптомами депрессии выявлены более выраженные нарушения КФ перед АКШ и после него. У па-

циентов с ВЛТ хуже показатели КФ до и после АКШ по сравнению пациентами с УЛТ, главным образом за счет показателей нейродинамики. Высокий уровень ЛТ негативно отражается на КФ пациентов как перед АКШ, так и после него. Очевидно, необходимо выявление и периоперационная коррекция когнитивных и тревожно-депрессивных нарушений у пациентов с ишемической болезнью сердца, готовящихся и перенесших АКШ, так как их наличие негативно отражается на КЖ больных. Это может снижать эффективность АКШ по субъективной оценке больных даже при прекращении приступов стенокардии.

Литература/References

1. Taggart DP. Contemporary coronary artery bypass grafting. *Front Med* 2014; 8 (4): 395–8.
2. Долженко М.Н. Депрессивные и тревожные расстройства в кардиологии: возможности комбинированной терапии антидепрессантами и антигипоксантами. *Международ. неврол. журн.* 2013; 5 (59). <http://www.mif-ua.com/archive/article/36762> / Dolzbenko M.N. Depressivnye i trevozhnye rasstroistva v kardiologii: vozmozhnosti kombinirovannoi terapii anti-depressantom i antigipoksantom. *Mezhdunar. неврол. zburn.* 2013; 5 (59). <http://www.mif-ua.com/archive/article/36762> [in Russian]
3. Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Дзюба Е.В. и др. Депрессивные расстройства и сердечно-сосудистые заболевания. *Сердце и сосуды.* 2012; 2: 117–26. / Vatutin N.T., Kalinkina N.V., Dziuba

- E.V. i dr. Depressivnye rasstroistva i serdechno-sosudistye zabolovaniia. Serdtse i sosudy. 2012; 2: 117–26. [in Russian]*
4. Tully PJ, Baker AB. Depression, anxiety, and cardiac morbidity outcomes after coronary artery bypass surgery: a contemporary and practical review. *J Geriatr Cardiol* 2012; 9: 197–208.
 5. Rasmussen LS. Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; 20: 315–30.
 6. Stroobant N, Vingerboets G. Depression, anxiety, and neuropsychological performance in coronary artery bypass graft patients: a follow-up study. *Psychosomatics* 2008; 49: 326–31.
 7. Медведева ЛА, Загоруйко ОИ, Белов Ю.В. и др. Нейрокогнитивное и нейропсихологическое тестирование в кардиохирургии. *Хирургия. 2013; 2: 80–90. / Medvedeva LA, Zagoruil'ko O.I., Belov Yu.V. i dr. Neirokognitivnoe i neiropsikhologicheskoe testirovanie v kardiokhirurgii. Khirurgiia. 2013; 2: 80–90. [in Russian]*
 8. Järvinen O, Hokkanen M, Huhtala H. Quality of life 12 years after on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting. *Coron Artery Dis* 2013; 24 (8): 663–8.
 9. Hokkanen M, Järvinen O, Huhtala H et al. A 12-year follow-up on the changes in health-related quality of life after coronary artery bypass graft surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 45 (2): 329–34.
 10. Baig K, Harling I, Papanikitas J et al. Does coronary artery bypass grafting improve quality of life in elderly patients? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013; 17: 542–53.
 11. Wang XS, Mei YQ, Li AP et al. Depression before and after operation in patients undergoing coronary artery bypass grafting and the effect thereof on quality of life. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2008; 88 (46): 3283–6.
 12. Rudolph JL, Schreiber KA, Culley DJ. Measurement of postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54 (6): 663–77.
 13. Rothenhäusler HB, Stepan A, Hetterle R et al. The effects of coronary artery bypass graft surgery on health-related quality of life, cognitive performance, and emotional status outcomes: a prospective 6-month follow-up consultation-liaison psychiatry study. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2010; 78 (6): 343–54.
 14. Phillips-Butte B, Mathew JP, Blumenbal JA et al. Association of neurocognitive function and quality of life 1 year after coronary artery bypass graft (CABG) surgery. *Psychosom Med* 2006; 68: 369–75.

Сведения об авторах

Чугунова Юлия Владимировна – аспирант каф. терапии и общей врачебной практики ГБОУ ВПО АГМУ, врач КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер. E-mail: julia.zukova@hotmail.com

Чумакова Галина Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. терапии и общей врачебной практики ГБОУ ВПО АГМУ, вед. науч. сотр. отд. мультифокального атеросклероза ФГБНУ НИИ КПССЗ. E-mail: g.a.chumakova@mail.ru

Деменко Татьяна Николаевна – аспирант каф. терапии и общей врачебной практики ГБОУ ВПО АГМУ, врач КГБУЗ ККБ СМП. E-mail: tatiana.demenko@yandex.ru

— * —

Медикаментозная терапия пациентов, перенесших инфаркт миокарда, как важнейшая составляющая поликлинического этапа кардиореабилитации

А.А.Гарганеева[✉], Е.А.Кужелева, Е.В.Ефимова, О.В.Тукиш
ФГБНУ НИИ кардиологии. 634012, Россия, Томск, ул. Киевская, д. 111а

Инфаркт миокарда (ИМ) является одной из самых частых причин временной нетрудоспособности, инвалидности и смертности взрослого населения экономически развитых стран. Несмотря на имеющуюся в последние годы тенденцию к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, данный показатель в России остается высоким. Одним из основных условий улучшения ближайшего и отдаленного прогноза больных, перенесших ИМ, является проведение комплексной кардиореабилитации, важным компонентом которой является медикаментозная терапия. В статье представлены особенности медикаментозной терапии и влияние ее на течение постинфарктного периода при 5-летнем наблюдении на основе данных «Регистра острого инфаркта миокарда». По результатам частотного, VEN-анализа не выявлено существенных различий по основным группам лекарственных средств, назначаемых в разные сроки после острого ИМ. Вместе с тем установлено, что пациенты с неблагоприятным течением постинфарктного периода достоверно чаще лечились неадекватными дозами β -адреноблокаторов, которые были назначены при выписке из стационара и не титровались впоследствии при годичном и 5-летнем наблюдении. Более низкая частота назначения жизненно важных лекарственных препаратов (по результатам VEN-анализа) регистрировалась у больных с неблагоприятным течением постинфарктного периода, как исходно, так и спустя год и 5 лет после перенесенного ИМ. Установленные особенности применения лекарственных препаратов оказывают влияние на клиническое течение постинфарктного периода и развитие негативных сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, кардиореабилитация, вторичная профилактика.

[✉]aag@cardio-tomsk.ru

Для цитирования: Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Ефимова Е.В., Тукиш О.В. Медикаментозная терапия пациентов, перенесших инфаркт миокарда, как важнейшая составляющая поликлинического этапа кардиореабилитации. КардиоСоматика. 2015; 6 (3):

Drug therapy of patients with myocardial infarction as the most important component of a polyclinic stage of cardiorehabilitation

A.A.Garganeeva[✉], E.A.Kuzheleva, E.V.Efimova, O.V.Tukish
Scientific-Research Institute of Cardiology. 634012, Russian Federation, Tomsk, ul. Kievskaja, d. 111a

Myocardial infarction (MI) is one of the most common causes of temporary incapacity, disability and mortality in the adult population of developed countries. Despite a trend in recent years to reduce mortality from cardiovascular disease, the indicator remains high in Russia. One of the main conditions to improve immediate and long-term prognosis of patients after MI, is to conduct a comprehensive cardio-rehabilitation, which is an important component of drug therapy. The article presents the characteristics of drug therapy and its influence on the course of post-MI at 5-year follow-up on the basis of "Register of acute MI". As a result of the frequency, VEN-analysis revealed no significant differences in the main groups of drugs prescribed in different periods after acute MI. At the same time it found that patients with unfavorable course of postinfarction period, significantly more often treated with inadequate doses of β -blockers, who were appointed at hospital discharge and then titrated with the annual and 5-year follow-up. The lower frequency of the appointment of vital medicines (based on VEN-analysis) was detected in patients with unfavorable course of postinfarction period as the baseline, and after a year, and 5 years after MI. Installed features of drug use have an impact on the clinical course of postinfarction period and the development of negative cardiovascular events.

Key words: myocardial infarction, cardio-rehabilitation, secondary prevention.

[✉]aag@cardio-tomsk.ru

For citation: Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Efimova E.V., Tukish O.V. Drug therapy of patients with myocardial infarction as the most important component of a polyclinic stage of cardiorehabilitation. *Cardiosomatics*. 2015; 6 (3):

Сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время являются основной причиной смертности не только в России, но и в странах Европы и США, представляя значительную проблему для здравоохранения [1, 2]. Острый инфаркт миокарда

(ИМ) является наиболее грозным и частым осложнением ишемической болезни сердца. Так, 5–15% больных из числа выписавшихся из стационара умирают в течение первого года, последующая ежегодная летальность составляет 2–5% [3]. Причины таких высо-

Показатель	1-я группа (n=89)	2-я группа (n=197)	p
Мужчины, n (%)	54 (60,7)	125 (63,5)	0,6
Женщины, n (%)	35 (39,3)	72 (36,5)	0,7
Средний возраст мужчин, лет	56±9	60±10	0,001
Средний возраст женщин, лет	66±9	63±10	0,02
ИМ в анамнезе, n (%)	21 (23,6)	49 (24,9)	0,8
АГ, n (%)	72 (80,9)	155 (78,8)	0,4
ХСН, n (%)	18 (20)	80 (40)	0,001
Фракция выброса менее 50%	16 (18)	59 (30)	0,03
Стенокардия напряжения, n (%)	45 (50,6)	119 (60,4)	0,1
Сахарный диабет, n (%)	18 (20,2)	50 (25,4)	0,3
Курение, n (%)	41 (46,1)	95 (48,2)	0,7
Ожирение, n (%)	31 (34,8)	121 (61,4)	<0,001

Примечание: p – достоверность различий между группами.

ких показателей смертности от острого ИМ в России многофакторны. В определенной степени они связаны с недостатками современной системы здравоохранения, в частности системы кардиологической реабилитации [4].

Установлено, что комплексная кардиореабилитация пациентов, перенесших ИМ, улучшает клиническое течение заболевания и способствует торможению прогрессирования атеросклероза, повышению толерантности к физической нагрузке, нормализации липидного состава крови, оказывает положительное влияние на статус курения и психологическое состояние пациента. Наиболее важный этап кардиореабилитации – поликлинический, так как он длится всю оставшуюся жизнь пациента и требует мультидисциплинарного подхода (включая фармацевта, роль которого сводится к разъяснению больным значения рекомендованной медикаментозной терапии, механизмов действия, лечебных эффектов препаратов). Такой подход в итоге определяет снижение суммарного сердечно-сосудистого риска, заболеваемости, частоты последующих коронарных событий, количества госпитализаций и смертности [5].

Проведение ретроспективных фармакоэпидемиологических исследований как один из вариантов лекарственного мониторинга позволяет получить информацию о ситуации в реальной клинической практике, оценить соответствие врачебных назначений существующим рекомендациям, проследить влияние медикаментозной терапии на отдаленный прогноз заболевания [6, 7].

Цель работы – изучить особенности медикаментозной терапии в рамках вторичной профилактики ИМ и оценить ее влияние на клиническое течение постинфарктного периода при 5-летнем наблюдении.

Материалы и методы

Отбор пациентов осуществлялся с использованием информационно-аналитической базы данных «Регистр острого инфаркта миокарда» (РОИМ). На основании данных РОИМ сформирована когорта, в которую включены все больные, выжившие после перенесенного ИМ, зарегистрированные в регистре в 2007 г. Фармакоэпидемиология ИМ, особенности клинического течения постинфарктного периода при 5-летнем наблюдении оценивались по картам проспективного наблюдения РОИМ, а также по данным медицинской документации лечебно-профилактических учреждений города. Случаи летального исхода анализировались на основании данных патологоанато-

мических отделений стационаров города и бюро судебно-медицинской экспертизы.

Для реализации поставленной цели применялись следующие виды фармакоэпидемиологического исследования: частотный анализ, отражающий процент назначения той или иной группы препаратов в общей популяции больных ИМ, а также анализ назначения лекарственных средств, основанный на индексе жизненной необходимости, или VEN-анализ, который позволяет формализованно подойти к оценке правильности назначения лекарственных средств при определенной патологии [6]. Также для более детального изучения медикаментозной терапии оценивалось соответствие назначаемых доз препаратов, рекомендуемым для лечения больных, перенесших ИМ.

Статистическая обработка проводилась с использованием критериев статистической программы Statistica 10.0. Для каждого показателя, измеряемого в количественной шкале, осуществлялась проверка на нормальность, в случае нормального закона распределения определялось среднее значение и среднеквадратичное отклонение. Сравнение средних осуществлялось с использованием t-критерия Стьюдента. Для оценки значимости различий качественных признаков применялся непараметрический критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2) для парных значений, а также критерий Фишера для особо малых величин. Различие считалось статистически значимым при $p \leq 0,05$.

Исследуемая когорта составила 533 человека, перенесших ИМ, верифицированный на основе клинико-инструментальных, лабораторных, функциональных, ангиографических методов исследования, а также патологоанатомического заключения. Информация, достаточная для проведения статистического анализа, была получена в отношении 439 пациентов, из которых 153 случая (34,9%) закончились летальным исходом в течение 5 лет наблюдения. Выжившие пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от клинического течения постинфарктного периода. Первую группу (n=89) составили больные с благоприятным течением постинфарктного периода при 5-летнем наблюдении. Вторая группа (n=197) включала больных, у которых в течение 5-летнего периода наблюдения зарегистрированы случаи повторного ИМ, госпитализации по поводу обострения ишемической болезни сердца, прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН), нарушенного ритма сердечной деятельности. В обеих группах преобладали мужчины, составив более 60% в иссле-

Таблица 2. Частота назначения основных групп лекарственных препаратов при выписке из стационара после перенесенного ИМ

Группа лекарственных препаратов	1-я группа (n=89)		2-я группа (n=197)		p
	абс.	%	абс.	%	
β-АБ	78	87,6	165	83,8	0,4
Антиагреганты	87	97,8	192	97,5	0,9
Двойная антиагрегантная терапия	40	45	90	45,7	0,9
ИАПФ	68	76,4	148	75,1	0,6
Статины	68	76,4	147	74,6	0,7
Нитраты	14	15,7	41	20,8	0,9
Антагонисты альдостерона	4	4,5	6	3	0,5
Диуретики	12	13,5	65	33	0,001
Блокаторы кальциевых каналов	18	20,2	54	27,4	0,2
Миокардиальные цитопротекторы	13	14,6	29	14,7	0,9

Таблица 3. Частота назначения основных групп лекарственных препаратов при годичном наблюдении

Группа лекарственных препаратов	1-й группа (n=89)		2-я группа (n=197)		p
	абс.	%	абс.	%	
β-АБ	78	87,6	163	82,7	0,3
Антиагреганты	85	95,5	189	95,8	0,9
Двойная антиагрегантная терапия	21	23,6	57	28,9	0,3
ИАПФ	61	68,5	135	68,5	0,9
Статины	62	69,7	126	64	0,3
Нитраты	16	18	39	20	0,7
Антагонисты альдостерона	3	3,4	13	6,6	0,3
Диуретики	17	19	59	30	0,05
Блокаторы кальциевых каналов	19	21,4	61	31	0,09
Миокардиальные цитопротекторы	22	24,7	47	23,9	0,9

дуемой когорте. Средний возраст как мужчин, так и женщин значимо различался между группами (пациенты 1-й группы, с благоприятным клиническим течением постинфарктного периода, были моложе пациентов 2-й группы). В результате внутрigrуппового сравнения установлено, что женщины в обеих группах были значительно старше мужчин (табл. 1).

Результаты и обсуждение

В результате анализа клинико-анамнестических данных пациентов в исследуемой когорте выявлена широкая распространенность таких факторов риска ишемической болезни сердца, как артериальная гипертензия – АГ (80%) и курение (47%), одинаково часто встречающихся среди пациентов обеих групп. Частота встречаемости сахарного диабета (20,2% среди пациентов 1-й группы и 25,4% – во 2-й группе больных; $p=0,3$) и стенокардии напряжения (в 50,6 и 60,4% случаев соответственно; $p=0,1$) различалась между исследуемыми группами, однако эти различия статистической значимости не достигали. Каждый 4-й больной в обеих группах перенес ранее как минимум один ИМ. ХСН чаще регистрировалась у пациентов 2-й группы (40%) по сравнению с 1-й (20%; $p=0,001$). Пациенты группы с неблагоприятным течением постинфарктного периода в 2 раза чаще страдали ожирением, чем больные 1-й группы (61,4 и 34,8% соответственно; $p<0,001$); см. табл. 1.

На основании проведенного исследования не было выявлено различий по локализации поражения сердечной мышцы, а также по характеру клинического течения ИМ: частота встречаемости атипичных форм была сопоставима в исследуемых группах пациентов, составив в среднем 6% случаев. В группе больных с неблагоприятным течением постинфарктного периода чаще, чем в 1-й группе, имел ме-

сто крупноочаговый ИМ (53 и 72% соответственно; $p=0,02$), что, по-видимому, и явилось причиной более частого развития ХСН во 2-й группе больных.

Частота развития осложнений острого периода ИМ не различалась между группами, составив в среднем 47%. В структуре осложнений также не было выявлено значимых различий. Так, кардиогенный шок (2% случаев), острая левожелудочковая недостаточность (4%), острые нарушения ритма и проводимости сердца (24%), аневризматическая деформация левого желудочка (8,5%), тромбоэмболические осложнения (1%), а также рецидивирующее течение ИМ (7%) встречались среди пациентов обеих групп с одинаковой частотой.

Диагностическая коронароангиография чаще выполнялась пациентам 2-й группы, однако эти различия статистической значимости не достигали (49 и 61% соответственно; $p=0,07$), частота выполнения чрескожных коронарных вмешательств была сопоставима, составив в среднем 39%. Не выявлено достоверных различий при анализе объема поражения коронарного русла, включая поражение ствола левой коронарной артерии, а также двух- и трехсосудистое вовлечение коронарных артерий в патологический процесс. Фармакологическая стратегия восстановления коронарного кровотока была избрана в отношении 52% больных, перенесших ИМ с подъемом сегмента ST; тромболизис оказался эффективен в 73% случаев.

В структуре медикаментозной терапии у больных, перенесших ИМ, различия по частоте назначения основных групп лекарственных препаратов (β-адреноблокаторы – β-АБ, антиагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ, статины) статистической значимости не достигали (табл. 2).

Различия в назначении диуретических препаратов, вероятно, обусловлены большей частотой встречаемости случаев ХСН среди пациентов 2-й группы.

Группа лекарственных препаратов	Группа 1 (n=89)		Группа 2 (n=197)		p
	абс.	%	абс.	%	
β-АБ	65	73	152	77	0,5
Антиагреганты	82	92	183	93	0,9
Двойная антиагрегантная терапия	7	7,9	44	22,3	0,003
ИАПФ	52	58,4	114	58	0,8
Статины	64	71,9	131	66,5	0,4
Нитраты	15	16,9	77	39	<0,001
Антагонисты альдостерона	2	2,2	26	13	0,004
Диуретики	21	23,6	47	24	0,99
Блокаторы кальциевых каналов	24	27	65	33	0,3
Миокардиальные цитопротекторы	27	30,3	41	20,8	0,08
Антиаритмические препараты	1	1	26	13,2	<0,001

Группа лекарственных препаратов	Исходные данные		5 лет наблюдения		Индекс жизненной необходимости
	1-я	2-я	1-я	2-я	
β-АБ (n)	78	165	65	152	V
Антиагреганты (n)	87	192	82	183	V
ИАПФ (n)	68	148	52	114	V
Статины (n)	68	147	64	131	V
Нитраты (n)	14	41	15	77	N
Антикоагулянты (n)	7	28	4	24	N
Диуретики (n)	16	71	23	73	N
Блокаторы кальциевых каналов (n)	18	54	24	65	N
Блокаторы рецепторов ангиотензина II (n)	1	4	11	31	N
Антиаритмики (n)	0	12	0	26	N
Миокардиальные цитопротекторы (n)	13	29	27	41	N
Всего (n)	370	891	367	893	
V, n (%)	301 (81,4)	652 (73,2)	263 (71,7)	580 (65)	
p	0,006		0,02		

Примечание. Индекс N – второстепенные препараты.

В течение первого года наблюдения у пациентов 1-й группы, согласно критериям разделения на группы, неблагоприятных сердечно-сосудистых событий зарегистрировано не было. У пациентов 2-й группы зафиксирован 21 случай (11%) развития повторного ИМ; у 35% пациентов (в 69 случаях) возникли нарушения ритма или проводимости сердца разной степени выраженности; в 24 случаях (12%) прогрессировала ХСН, 65 больных (33%) госпитализировались в связи с прогрессированием коронарной и/или сердечной недостаточности.

Кроме этого, в результате исследования установлено, что у всех больных из 1-й группы и 76% пациентов из 2-й группы в течение первого года наблюдения рецидивировала стенокардия напряжения различных функциональных классов. Средние уровни артериального давления в исследуемых группах не различались.

Уровень общего холестерина в обеих группах превышал целевые значения, составив по своим средним величинам $5,2 \pm 1,2$ ммоль/л. Уровни триглицеридов ($2,0 \pm 0,6$ ммоль/л) и липопротеидов низкой плотности ($3,3 \pm 1,0$ ммоль/л) между группами значимо не различались, в то время как значения липопротеидов высокой плотности в 1-й группе были выше по сравнению со 2-й группой пациентов ($1,2 \pm 0,4$ и $1,1 \pm 0,3$ ммоль/л соответственно; $p=0,02$).

По частоте применения основных групп лекарственных препаратов при годовом наблюдении не

было выявлено существенных различий между анализируемыми группами пациентов (табл. 3).

Вместе с тем на этапе годовичного наблюдения в обеих группах наблюдалось снижение частоты применения таких жизненно необходимых препаратов, как статины и ИАПФ. Во 2-й группе более 10% пациентов полностью прекратили прием статинов в течение первого года наблюдения.

В результате 5-летнего наблюдения установлено, что у 58 (29%) больных 2-й группы развился повторный ИМ. У 59% больных (117 случаев), имеющих неблагоприятное течение постинфарктного периода, возникли нарушения ритма или проводимости сердца разной степени выраженности; у 46% (90 пациентов) прогрессировала ХСН, 125 больных (63%) минимум 1 раз были госпитализированы в связи с прогрессированием коронарной и/или сердечной недостаточности. В течение 5 лет после перенесенного ИМ интервенционная и/или хирургическая реваскуляризация выполнена у 5,5% пациентов в 1-й группе и у 30% – во 2-й ($p<0,001$).

Уровень общего холестерина в обеих группах превышал целевые значения, однако в 1-й группе он был несколько ниже, чем во 2-й ($4,9 \pm 1$ и $5,2 \pm 1,2$ ммоль/л соответственно; $p=0,04$). Показатели липопротеидов низкой плотности и триглицеридов между группами значимо не различались, тогда как уровень липопротеидов высокой плотности в 1-й группе был выше по

сравнению со 2-й ($1,2 \pm 0,4$ и $1,1 \pm 0,3$ ммоль/л соответственно; $p=0,02$).

Частота назначения основных групп лекарственных препаратов при 5-летнем наблюдении в анализируемых группах не различалась. В связи с неблагоприятным течением постинфарктного периода отмечалось более частое назначение нитратов, антиаритмических препаратов, а также двойной антиагрегантной терапии во 2-й группе пациентов (табл. 4).

Был проведен анализ соответствия назначений основных групп лекарственных средств современным национальным и европейским рекомендациям. Установлено, что 13% пациентов обеих групп при выписке из стационара β -АБ были назначены в низкой дозировке (менее 50 мг метопролола, менее 25 мг карведилола, менее 5 мг бисопролола). Через год наблюдения доля таких больных составила 15%. На этапе 5-летнего наблюдения 22,4% пациентов 2-й группы получали недостаточные дозы β -АБ, что существенно превышало число таких больных в 1-й группе ($12,3\%$; $p=0,046$).

Несмотря на отсутствие достижения целевого уровня холестерина среди больных обеих групп, дозы статинов более чем в 60% случаев не превышали даже 1/2 рекомендуемых как при выписке из стационара после индексного ИМ, так и в последующие 5 лет наблюдения.

Для более детального изучения особенностей медикаментозной терапии в исследуемых группах пациентов был проведен анализ назначения лекарственных средств, основанный на индексе жизненной необходимости (VEN-анализ). В результате анализа получены следующие данные: исходно индекс V – доля жизненно необходимых лекарств в общей структуре назначенных препаратов – в группе пациентов с благоприятным течением постинфарктного периода оказался существенно выше, составив 81,4%, по сравнению с группой пациентов с неблагоприятным течением, где данный показатель составил 73,2% ($p=0,003$). Через год наблюдения различия в назначении жизненно необходимых групп препаратов между 1 и 2-й группами стали более выраженными и индекс V составил 77,3% и 70,1% соответственно ($p=0,001$). При 5-летнем наблюдении индекс V в 1-й группе составил 71,7%, тогда как во 2-й группе данный показатель оказался значительно ниже – 65% ($p=0,02$); табл. 5. Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с неблагоприятным течением постинфарктного периода медикаментозная терапия реже соответствовала современным рекомендациям.

Таким образом, с помощью VEN-анализа удалось выявить важные различия в медикаментозной терапии больных, перенесших ИМ. Пациентам с неблагоприятным характером течения постинфарктного периода в течение 5-летнего периода наблюдения доля назначения жизненно необходимых препаратов, влияющих на прогноз заболевания, в структуре медикаментозного лечения была значительно ниже, чем у пациентов с благоприятным течением заболевания. Эта тенденция сохранилась спустя год, а также 5 лет после перенесенного ИМ. С учетом назначения неадекватных дозировок β -АБ различия в медика-

ментозной терапии среди пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением постинфарктного периода оказались более выраженными.

Заключение

В результате проведенного исследования установлено, что медикаментозное лечение пациентов в рамках вторичной профилактики ИМ в большинстве случаев соответствовало современным рекомендациям. Однако среди больных, имеющих неблагоприятное течение постинфарктного периода, имели место явная тенденция к уменьшению доли жизненно необходимых групп лекарственных препаратов в структуре общих назначений и использование более низких доз β -АБ в постинфарктном периоде, что наряду с более частым наличием ХСН среди пациентов данной группы не могло не отразиться на прогнозе заболевания.

Литература/References

1. Оганов РГ, Масленникова ГЯ. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения в России. Кардиоваскулярная терапия и вторичная профилактика. 2003; 1 (3): 5–7. / Oganov R.G., Maslennikova G.Ia. Smertnost' ot serdечно-sosudistykh i drugikh khronicheskikh neinfektsionnykh zabolevanii sredi trudospobnogo nasele-niia v Rossii. Kardiovaskuliarnaia terapiia i vtorichnaia profilaktika. 2003; 1 (3): 5–7. [in Russian]
2. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (6); прил. 2. / Natsional'nye rekomendatsii po kardiovaskularnoi profilaktike. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2011; 10 (6); pril. 2. [in Russian]
3. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. Circulation 2004; 110: 282–92.
4. Карпов ЮА, Аронов ДМ. Кардиологическая реабилитация в России нуждается в коренной реорганизации. Кардиологический вестн. 2010; V (XVII), 2: 5–11. / Karpov JuA., Aronov D.M. Kardiologicheskaja reabilitatsiia v Rossii nuzhdaetsia v korenoi reorganizatsii. Kardiologicheskii vestn. 2010; V (XVII), 2: 5–11. [in Russian]
5. Аронов ДМ, Бубнова МГ, Барбараш ОЛ и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика. Российские клинические рекомендации. Кардиосомадика. 2014; 1 (Прил.). / Aronov D.M., Bubnova M.G., Barbarash O.L. i dr. Ostryi infarkt miokarda s pod'emom segmenta ST elektrokardiogrammy: reabilitatsiia i vtorichnaia profilaktika. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Cardiosomatics. 2014; 1 (Suppl). [in Russian]
6. Кожанова ИН, Романова ИС, Хапалюк АВ, Степанова МД. Основы фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа использования лекарственных средств при хронических заболеваниях. Учебно-методическое пособие. Минск: БелМАПО, 2006; с. 5–26. / Kozhanova I.N., Romanova I.S., Kharaliuk A.V., Stepanova M.D. Osnovy farmakoepidemiologicheskogo i farmakoeconomiceskogo analiza ispol'zovaniia lekarstvennykh sredstv pri khronicheskikh zabolevaniakh. Uchebno-metodicheskoe posobie. Minsk: BelMAPO, 2006; s. 5–26. [in Russian]
7. Glicklich RE, Dreyer NA, eds. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. (Prepared by Outcome DEEdE Center [Outcome Sciences, Inc. dba Outcome] under Contract No. HHS2490200500351 TO1). AHRQ. №07-EHC001-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2007; p. 7–15.

Сведения об авторах

Гарганеева Алла Анатольевна – д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ кардиологии. E-mail: aag@cardio-tomsk.ru

Кужелева Елена Андреевна – аспирант отд-ния общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ кардиологии. E-mail: snigireva1209@rambler.ru

Ефимова Елена Викторовна – канд. мед. наук, глав. врач клиник ФГБНУ НИИ кардиологии. E-mail: ev@cardio-tomsk.ru

Тукиш Ольга Викторовна – аспирант отд-ния общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ НИИ кардиологии. E-mail: kitty-lit@yandex.ru

Адаптация к гипоксии и ишемическое прекондиционирование: патофизиологические и клинические аспекты кардиопротекции у больных с коронарной патологией

Н.П.Лямина^{✉1}, Е.В.Котельникова¹, Э.С.Карпова¹, Е.А.Бизязева¹, С.В.Лямина²

¹ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского Минздрава России. 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112;

²ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

В настоящее время активно развивается направление исследования кардиопротекции и эндогенных методов неспецифической защиты миокарда – адаптация к гипоксии и ишемическое прекондиционирование. Для больных с сердечно-сосудистой патологией перспективным подходом в решении проблемы защиты миокарда от ишемических повреждений может являться использование клеточных механизмов, реализуемых посредством адаптации к гипоксии и феномена ишемического прекондиционирования. Благодаря фундаментальным и клиническим исследованиям по изучению внутриклеточных функционально-метаболических механизмов адаптации к гипоксии и ишемии появилась реальная возможность значительно шире использовать знания о механизмах формирования адаптационных синдромов в клинической практике, а также для разработки новых научно обоснованных эффективных медицинских технологий в лечебно-профилактических программах реабилитации больных с сердечно-сосудистой патологией.

Ключевые слова: адаптация, гипоксии, ишемическое прекондиционирование, сердечно-сосудистая патология.

✉lyana_n@mail.ru

Для цитирования: Лямина Н.П., Котельникова Е.В., Карпова Э.С. и др. Адаптация к гипоксии и ишемическое прекондиционирование: патофизиологические и клинические аспекты кардиопротекции у больных с коронарной патологией. Кардиосоматика. 2015; 3.

Adaptation to hypoxia and ischemic preconditioning: pathophysiologic and clinical aspects of cardioprotection in patients with coronary disease

N.P.Liamina^{✉1}, E.V.Kotel'nikova¹, E.S.Karpova¹, E.A.Biziaeva¹, S.V.Liamina²

¹Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 410012, Russian Federation, Saratov, ul. Bol'shaia Kazach'ia, 112

²A.I.Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

Research of cardioprotection and endogenous methods of nonspecific myocardial protection – adaptation to hypoxia and ischemic preconditioning grows rapidly nowadays. In cardiovascular patients the use of cell mechanisms based on adaptation to hypoxia, and the phenomenon of ischemic preconditioning is a perspective and promising approach to solve the problem of myocardium protection in ischemic injury. In consequence of basic and clinical research in intracellular functional and metabolic mechanisms of adaptation to hypoxia and ischemia there is a real opportunity of widespread use of data on the mechanisms of adaptation syndrome formation in clinical practice, as well as to develop new research-based effective health technologies in medical rehabilitation programs in cardiovascular patients.

Key words: adaptation, hypoxia, ischemic preconditioning, cardiovascular disease.

✉lyana_n@mail.ru

For citation: Liamina N.P., Kotel'nikova E.V., Karpova E.S. Adaptation to hypoxia and ischemic preconditioning: pathophysiologic and clinical aspects of cardioprotection in patients with coronary disease. Cardiosomatics. 2015; 3

Проблема повышения устойчивости сердца к ишемическим и реперфузионным повреждениям, несомненно, является одной из наиболее актуальных в современной клинической медицине. Необратимые повреждения кардиомиоцитов при ишемии/реперфузии возникают достаточно быстро и нередко – у больных с ишемической болезнью сердца при эндоваскулярной реканализации. В связи

с этим изучение молекулярных механизмов адаптационных феноменов, повышающих устойчивость сердца к ишемии и реперфузии, приобретает особую актуальность, особенно в пред- и постоперационном периоде.

Сегодня благодаря проведенным в последние десятилетия экспериментальным и клиническим исследованиям мы располагаем убедительной доказатель-

ной базой успешного применения протективного эффекта гипоксии в клинической практике.

Адаптация к гипоксии и ишемическое прекондиционирование: этапы формирования

В России к 1960-м годам гипоксия рассматривалась как важнейшее выражение общей патологии, приводящей к повреждению клеток, вызываемых разными физическими, химическими и биологическими факторами [1].

Проявления гипоксии существенно варьируют в зависимости от этиологического фактора, темпа нарастания и продолжительности гипоксического состояния, степени гипоксии, реактивности организма.

Однако результаты экспериментальных исследований, проведенных в последующие годы по изучению гипоксии, показали, что кратковременное воздействие умеренных степеней гипоксии формирует новый функционально-метаболический статус организма, который не только обеспечивает его приспособление к недостатку кислорода, но и обладает широким спектром защитных эффектов, повышает общую неспецифическую резистентность организма, способствует развитию адаптации к разного рода неблагоприятным воздействиям [2–4].

Установлено, что развитие адаптации к условиям гипоксии и повышение общей неспецифической резистентности организма существенно ускоряются в том случае, когда гипоксическое воздействие разделяется на несколько отдельных повторных периодов гипоксической экспозиции, когда сила и продолжительность гипоксического воздействия ограничиваются той физиологической нормой, при которой еще возможны эффективная компенсация происходящих функциональных сдвигов и быстрое восстановление после прерывания гипоксии [5].

Однако чрезмерная по интенсивности и длительности гипоксия может быть стартовым процессом для возникновения ишемии – более грозного состояния.

Как это ни кажется парадоксальным, многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями было доказано, что гипоксия, приводящая к кратковременным сублетальным ишемическим эпизодам, может оказывать адаптационное действие. Применительно к сердцу экспериментально установлено, что кратковременная ишемия миокарда в условиях гипоксии запускает каскад целого ряда биохимических процессов в кардиомиоцитах, которые приводят к активации внутриклеточных сигнальных систем, запускающих защитные адаптационные механизмы, позволяющие миокарду лучше адаптироваться к последующим эпизодам более продолжительной ишемии.

В 1952 г. Г.Селье [6] показал, что адаптация к одному экстремальному воздействию может обеспечивать повышение толерантности организма и к другим экстремальным факторам, такой феномен получил название «перекрестный эффект адаптации». Эти данные были подтверждены многими исследователями. Так, например, адаптация к иммобилизационному стрессу обеспечивает повышение устойчивости организма крыс к холоду [7] и гипоксии [8]. Адаптация к иммобилизационному стрессу [8, 9] или холоду [10] повышает толерантность сердца к аритмогенному действию ишемии и реперфузии. Также установлено, что адаптация к периодической гипоксии обеспечивает повышение толерантности сердца к дей-

ствию ишемии и реперфузии [11–13]. Установление длительного сохранения протективного эффекта адаптации к гипоксии [8, 12, 14–16, 17] способствовало заметной активации исследований в этом направлении.

В результате из экспериментальных лабораторий в клиническую кардиологию пришло представление об ишемических синдромах. Разные степени ишемии, сопровождающиеся последовательно совмещенными или разнесенными по времени адаптационно-деадаптационными этапами, сегодня известны в кардиологии как «ишемическое прекондиционирование» (метаболическая адаптация), «гибернация миокарда» (функциональная адаптация), «оглушенность миокарда» (биологическая реабилитация) [18].

Ишемическое прекондиционирование применительно к континууму процесса ишемизации следует рассматривать как наиболее эффективное адаптивное состояние, которое при последующей длительной ишемии способствует лучшему «выживанию» кардиомиоцитов, уменьшению размеров миокардиального некроза, сохранению функциональной способности левого желудочка, снижению риска развития желудочковых аритмий, а также уменьшению реперфузионного повреждения миокарда, и способность ослаблять стенозирование и постишемическую дисфункцию эндотелия [19–21].

Таким образом, раннее представление о гипоксии только как о факторе повреждения претерпело существенные изменения – использование умеренной гипоксии или ее повторных кратковременных гипоксических воздействий является патогенетически обоснованным и клинически перспективным в целях увеличения адаптационного резерва организма, лечения и профилактики патологических состояний, обусловленных недостатком кислорода.

Механизмы формирования протективного эффекта гипоксии и ишемического прекондиционирования

Феномен адаптации к гипоксии много лет глубоко изучался и разрабатывался зарубежными и отечественными исследователями, особый вклад в развитие этого направления был сделан отечественной школой профессора Ф.З.Меерсона (1981 г.). Ф.З.Меерсоном и его учениками изучались механизмы и особенности адаптационных реакций разных органов, в том числе сердца, а также организма в целом, путем дробного стрессирования, повышение резистентности жизненно важных его систем к повреждающему действию ишемии с помощью тренирующих воздействий средней- и высокогорной гипоксии. В этих исследованиях изучался вопрос и о том, какие условия, возникающие к моменту повторного действия раздражителя, позволяют снизить его стрессогенный эффект. Описанное профессором [3, 4] повышение резистентности организма с целью профилактики стрессорных повреждений легло в основу сформулированной им концепции о механизме адаптации организма к разным факторам окружающей среды.

По определению Ф.З.Меерсона, в начале воздействия на организм любого фактора среды закономерно возникает стресс-реакция. Ее роль состоит в том, что она потенцирует формирование системного структурного следа, составляющего основу специфической адаптации к конкретному фактору или ситуации среды [22].

В процессе развития адаптации к любому фактору среды определяются два основных этапа: начальный этап – «срочная», но несовершенная адаптация и последующий этап – «долговременная», устойчивая адаптация.

Начальный этап адаптационной реакции – срочной, возникает непосредственно после начала действия раздражителя, который является стрессорным, так как предъявляет дополнительные требования к организму, вызывает потребность в адаптации, включении новых приспособительных механизмов. В результате возникают две цепи явлений:

- 1) мобилизация функциональной системы, которая доминирует в адаптации к данному конкретному фактору, например, к физической нагрузке, холоду, недостатку кислорода;
- 2) совершенно неспецифическая, возникающая при действии любого нового или сильного раздражителя стандартная активация стресс-реализующей системы. Главными результатами активации стресс-реализующей системы являются:
 - 1) мобилизация энергетических ресурсов организма и их перераспределение с избирательным направлением в органы и ткани функциональной системы адаптации;
 - 2) потенциация работы самой этой системы;
 - 3) формирование структурной основы долговременной адаптации.

Ведущая роль в этих процессах принадлежит катехоламинам и кортикостероидам.

В целом эта срочная стадия характеризуется максимальной по уровню гиперфункцией систем, ответственных за адаптацию, утратой функционального резерва систем, явлениями чрезмерной стресс-реакции и повреждения [8, 22].

Долговременный этап адаптации возникает постепенно и формируется на основе многократной реализации срочной адаптации.

Переход срочной адаптации к долговременной характеризуется активацией в ответ на дефицит богатых энергией фосфорных соединений синтеза нуклеиновых кислот и белков. Активация синтеза нуклеиновых кислот приводит к формированию структурных изменений, которые принципиально увеличивают мощность систем, ответственных за адаптацию. Это составляет основу перехода от срочной адаптации к долговременной – решающий фактор формирования системного структурного следа. В процессе формирования долговременной адаптации увеличивается физиологическая функция клеток систем, ответственных за адаптацию, увеличивается скорость транскрипции РНК на структурных генах ДНК в ядрах этих клеток. Увеличение количества информационной РНК приводит к увеличению количества программированных этой РНК рибосом и полисом, в которых интенсивно протекает процесс синтеза клеточных белков, которые «делают структуры», а структуры «делают» функцию. Масса структур возрастает, и происходит увеличение функциональных возможностей клетки, а именно мощности структур, ответственных за управление, ионный транспорт, энергообеспечение, увеличиваются масса и функциональные возможности клеточных структур, лимитирующих интенсивность их работы. Повышение функциональной мощности модуляторных стресс-лимитирующих систем препятствует чрезмерной активации стресс-системы и, соответственно, реализации повреждающих эффектов избыточных концентраций стресс-гормонов.

Стресс-лимитирующие системы могут быть подразделены на центральные, главная задача которых состоит в ограничении и активации центральных звеньев стресс-системы, и периферические, действие которых направлено на повышение устойчивости клеточных структур конкретных систем и органов к повреждениям [22, 23].

Ограничение активности стресс-реализующих механизмов прежде всего достигается за счет усиления выделения центральных тормозных медиаторов, таких как дофамин, серотонин, глицин, и, особенно, у-аминомасляная кислота (Ф.З.Меерсон, 1980), что приводит к снижению повреждающего воздействия стресс-фактора на органном, клеточном и молекулярном уровне.

Еще одним из механизмов ограничения стресс-индуцированных повреждений является активация синтеза высокоактивных защитных стресс-белков теплового шока, которые помогают клетке пережить стрессовые ситуации. Синтез белков теплового шока (heat-shock proteins – HSP) резко увеличивается в ответ на разнообразные повреждения клеток. Они участвуют в восстановлении, «ремонте» белков, поврежденных, с неправильной конформацией в результате неблагоприятных воздействий, ограничивают протеолиз, стабилизируют сигнальные рецепторы, способствуют работе репарационной системы, индуцируя программы, устраняющие повреждения в клетке или сами поврежденные клетки. В условиях стресса HSP взаимодействуют с рецепторами стероидных гормонов и блокируют избыточное воздействие этих гормонов на клетки [22].

Не менее важным компонентом естественной профилактики стрессорных повреждений является антиоксидантная система, непосредственно защищающая клеточные мембраны от повреждающего действия свободных радикалов. Главными элементами защиты организма от действия токсических факторов метаболизма кислорода являются антиоксидантные ферменты – супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, расщепляющие главные активные формы кислорода. Стимуляция антиоксидантных механизмов защиты организма способствует ограничению свободнорадикального окисления при стрессе.

Таким образом, от степени выраженности стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем и характера их взаимодействия зависят развитие общего адаптационного синдрома и его исход, на основе сбалансированности этих систем организм имеет возможность противостоять длительному действию стрессорных факторов.

Причины, непосредственно обуславливающие возникновение и развитие состояния гипоксии, могут быть как внешнего (изменение газового состава среды, подъем на высоту, затруднение легочного дыхания), так и внутреннего характера (функциональная недостаточность или патологические изменения жизненно важных органов, резкие изменения обмена веществ, сопровождающиеся увеличением кислородного запаса тканей, действие ядов и вредных продуктов обмена и т.д.) [5, 24].

Проявления гипоксии под воздействием разных этиологических факторов могут значительно варьировать в зависимости от темпа нарастания и продолжительности гипоксического состояния, степени гипоксии, реактивности организма. Возникающие в организме изменения представляют собой совокупность непосредственных последствий воздействия

гипоксического фактора, вторично возникающих нарушений, а также развивающихся компенсаторных и приспособительных реакций. В ходе гипоксического воздействия может возникать нелетальная ишемия, которая способствует развитию адаптации к гипоксии на основе формирования состояния преколонирования. Состояние ишемического преколонирования можно представить как сложный каскад внутриклеточных событий, которые вызывают повышенную устойчивость миокарда к последующей, более выраженной ишемии. В последние годы протективный эффект ишемического преколонирования широко используется в клинической, кардиохирургической практике, а также на основе моделирования ишемического преколонирования появилась возможность использования его в программах восстановительной медицины.

Когда действующий на организм этиологический фактор достигает чрезвычайной интенсивности и длительности, требуемая приспособительная реакция оказывается неосуществимой, эффективная функциональная система и системный структурный «след» в ней не формируются. В такой ситуации данная реакция приводит не к адаптации, а наоборот, к формированию патогенеза, следствием которого являются многочисленные стрессорные заболевания.

Механизм повышения устойчивости к длительной ишемии после серии повторных кратковременных эпизодов нефатальной ишемии-реперфузии, индуцированных гипоксией, происходит в 2 периода: ранний (классическое преколонирование) и поздний, получивший название «второго окна защиты». Ранний – защищает миокард в интервале от нескольких минут до 2 ч. Поздний – развивается через 12–24 ч после адаптационного воздействия и длится до 72 ч [25, 26].

Основная причина снижения гибели преколонированных миоцитов – уменьшение энергетического запроса, который проявляется снижением скорости катаболизма макроэргических фосфатов, уменьшением осмотической перегрузки и внутриклеточного ацидоза. Замедление развития этих патогенных факторов ишемии, каждый из которых неизбежно сопровождает гибель клеток, хорошо согласуется с отсрочкой необратимого повреждения миокарда. В развитии феномена ишемического преколонирования основную роль играют АТФ-зависимые калиевые каналы, расположенные как на сарколемальной, так и на митохондриальной мембранах кардиомиоцитов. При возникновении ишемии АТФ-зависимые калиевые каналы в кардиомиоцитах открываются, это приводит к ряду внутриклеточных реакций и сложных механизмов, которые позволяют более длительно сохранять аденозинтрифосфат (АТФ) в клетке, т.е. уменьшать потребление энергии, расходуя ее более экономно. Как следствие – кардиомиоциты могут более длительное время поддерживать жизнедеятельность в условиях ишемии [27, 28].

Другой причиной является образование свободнорадикальных форм кислорода (супероксид-аниона и гидроксильного радикала) и перекиси водорода во время коротких ишемических и реперфузионных стимулов. Предполагают, что их полезное, а не повреждающее действие связано с ингибированием активности АТФаз и ферментов, использующих АТФ, т.е. с энергосберегающими эффектами [29, 30].

Увеличение продукции активных форм кислорода, модифицирующих структуру белка, повышающих окислительную деструкцию, является одним из фак-

торов, стимулирующих усиление синтеза ключевых ферментов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза), энергетического обмена (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, креатинфосфокиназа), индуцибельной iNO-синтазы и HSP, которые удаляют модифицированные, необратимо поврежденные белки, способствуя их протеолизу, защищают структуру, участвуют в процессах репарации, таким образом обеспечивая конформационную стабильность клеточных белков. HSP и повышенная активность iNO-синтазы, которые обнаруживаются в миокарде даже спустя сутки после начала реперфузии, являются маркерами ишемического повреждения и посредниками преколонирования [31, 32].

Таким образом, короткие периоды ишемии и реперфузии вызывают заметные изменения в активности ферментов и метаболизме. Сохранение этих изменений увеличивает толерантность миокарда к последующему длительному ишемическому стрессу, обеспечивая лучшее выживание кардиомиоцитов в условиях сниженного обеспечения энергетическими субстратами и кислородом, что является важным для кардиологических больных.

Существование «второго окна защиты», или позднего ишемического преколонирования – более медленного адаптационного ответа миокарда, отчасти можно объяснить теми же механизмами, которые являются ведущими в формировании долгосрочной адаптации. Быстро индуцируемые классическим преколонированием механизмы являются необходимым звеном для индукции отсроченных геномзависимых механизмов, благодаря которым развивается полноценный протективный эффект ишемического преколонирования. Механизмы этой формы ишемического преколонирования обязательно включают экспрессию генов, синтез HSP и iNO-синтазы. Активация HSP играет ключевую роль в повышении устойчивости миокарда к последующей длительной ишемии [33–35].

Таким образом, механизмы формирования защитного действия классического преколонирования очень схожи с процессами, происходящими при формировании адаптации к гипоксии, они связаны с изменениями внутриклеточного обмена, но сопровождаются более мощной активацией систем, ответственных за адаптацию, так как интенсивность стрессорного фактора индуцировала ишемию.

HSP в механизмах формирования долгосрочной адаптации и ишемического преколонирования

HSP играют существенную роль в работе клетке, отвечая за:

- 1) образование третичной и четвертичной структур некоторых вновь синтезированных белков;
- 2) транслокацию белков через мембраны разных оргanelл клеток;
- 3) разборку олигомерных белковых комплексов;
- 4) регуляцию протеолиза нестабильных белков;
- 5) контроль биологической активности регуляторных белков, в том числе транскрипционных факторов [28].

Характерным клеточным проявлением стресса является активация свободнорадикальных процессов, нарушение структуры внутриклеточных и мембраносвязанных белков, агрегация и накопление денатурированных белков и кальциевая перегрузка. Как оказалось, HSP, и прежде всего HSP70, могут огра-

ничивать эти сдвиги, дизагрегируя аномальные белковые агрегаты, участвуя в деградации необратимо поврежденных белков, повышая мощность антиоксидантных ферментов и ограничивая повреждающие эффекты кальциевой перегрузки за счет связывания рецептора кальция – кальмодулина. В условиях стресса синтез HSP70 резко увеличивается [26, 27].

При этом большинство HSP70 после стресса накапливаются в наиболее уязвимых участках клетки, а именно: в первые 4–5 ч – в ядре, а затем перинуклеарной, присарколеммальной зонах и вдоль актиновых филаментов (W.Welch, J.Suhan, 1986). Смысл накопления HSP в ядре после повреждения клетки заключается в защите генетического материала, в частности, нормализации формирования рибосом в поврежденном ядре, предупреждении агрегационных процессов при фолдинге белков в условиях значительного накопления первичных полипептидов, восстановления нормальной структуры миофибрилярного аппарата в цитоплазме. В постстрессорный период HSP70 участвуют в дисагрегации комплекса с восстановлением нормальной структуры белка или с окончательной деградацией поврежденных полипептидов, являясь составной частью клеточной системы репарации, защищая процессы биосинтеза белка и структурную целостность клеточных пептидов [28].

Таким образом, HSP70 играют значительную роль в повышении устойчивости к повреждающим воздействиям клеточного аппарата биосинтеза белка, необходимого для быстрого восстановления мембранных белков, к которым, в частности, относятся белки ионных каналов, рецепторные белки, ферменты [29].

Высокая концентрация HSP связана с поддержанием активного состояния сенситизации ряда ферментов, таких как фосфолипаза С и аденилатциклаза, т.е. в процессе адаптации эти ферменты приобретают способность повышать свою активность не только в ответ на внешний стрессорный стимул, но и при действии внутриклеточных факторов. Таким образом, за счет внутриклеточного механизма самоусиления клетки приобретают способность отвечать на стрессорный сигнал многократной активацией генов и накоплением белков, что доказано в экспериментальных исследованиях [30].

Современный уровень лабораторной диагностики позволяет определять самые ранние и более чувствительные маркеры гипоксии и ишемии, к которым можно отнести и HSP. Уровень HSP возрастает очень быстро и достигает диагностически значимого уровня в течение короткого времени, что дает возможность оценить возникновение миокардиальной ишемии до момента развития необратимого повреждения клетки. Это особенно важно для клинической практики, когда можно использовать чувствительные маркеры для подтверждения гипоксического состояния у больных с кардиоваскулярной патологией, у которых степень гипоксии не всегда можно оценить клинически.

Заключение

Проведенные в последнее десятилетие экспериментальные и клинические исследования представили убедительную доказательную базу успешного применения протективного эффекта гипоксии в клинической практике.

Большинство адаптивных стратегий гипоксической терапии используют одни и те же основные сочетающиеся процессы, направленные на поддержание кислородного гомеостаза с повышением устой-

чивости к недостатку кислорода, в том числе и путем снижения потребности в нем.

Таким образом, сегодня благодаря экспериментальным и клиническим исследованиям по изучению внутриклеточных функционально-метаболических механизмов адаптации к гипоксии и ишемии появилась реальная возможность значительно шире использовать знания о механизмах формирования адаптационных синдромов в клинической практике, а также для разработки новых научно обоснованных эффективных медицинских технологий в лечебно-профилактических программах кардиореабилитации. Данное направление является перспективным и активно разрабатываемым, так как дает перспективу расширения возможностей лечебно-профилактических программ.

Литература/References

1. Литвицкий П.Ф. Патофизиология. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. / Litvitskii P.F. Patofiziologija. M.: GEOTAR-MED, 2002. [in Russian]
2. Колчинская А.З. Интервальная гипоксическая тренировка: эффективность, механизмы действия. Киев: КГИФК-ЕЛТА, 1992. / Kolbinskaia A.Z. Interval'naia gipoksicheskaia trenirovka: effektivnost', mekhanizmy deistvii. Kiev: KGIFK-ELTA, 1992. [in Russian]
3. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. М.: Медицина, 1993. / Meerson F.Z. Adaptatsionnaia meditsina: mekhanizmy i zasbchitnye efekty adaptatsii. M.: Meditsina, 1993. [in Russian]
4. Меерсон Ф.З., Твердохлиб В.П., Боев В.М. и др. Адаптация к периодической гипоксии в терапии и профилактике. М.: Наука, 1989. / Meerson F.Z., Tverdokhlib V.P., Boev V.M. i dr. Adaptatsia k periodicheskoj gipoksii v terapii i profilaktike. M.: Nauka, 1989. [in Russian]
5. Шкроботко П.Ю. Дозированная гипоксия как немедикаментозный метод терапии. Актуальні питання фармацевтичної і методичної науки та практики. 2011; XXIV (1): 147–8. / Shkrobot'ko P.Iu. Dozirovannaia gipoksiia kak nemedikamentoznyi metod terapii. Aktual'ni pitannia farmatsevtichnoi i metodichnoi nauki ta praktiki. 2011; XXIV (1): 147–8. [in Russian]
6. Selye H. The Story of the Adaptation Syndrome. 1952 ACTA Medical Montreal, PQ
7. Kuroshima A, Habara Y, Uehara A et al. Cross adaption between stress and cold in rats. Pflugers Arch 1984; 402 (4): 402–8.
8. Меерсон Ф.З., Пиенникова М.Г. Адаптация к стрессовым ситуациям и физическим нагрузкам. М.: Медицина, 1988. / Meerson F.Z., Psennikova M.G. Adaptatsia k stressovym situatsiiam i fizicheskim nagruzkam. M.: Meditsina, 1988. [in Russian]
9. Meerson FZ, Mahyshev IYu. Adaptation to stress increases the heart resistance to ischemic and reperfusion arrhythmias. J Mol Cell Cardiol 1989; 21 (3): 299–303.
10. Барбараш Н.А. Адаптация к холоду. Успехи физиологических наук. 1996; 27 (4): 116–32. / Barbarash N.A. Adaptatsia k kholodu. Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 1996; 27 (4): 116–32. [in Russian]
11. Ding HL et al, 2004; Fitzpatrick C M et al, 2005; Kolar F et al, 2005; Neckar J et al, 2002; 2005.
12. Fitzpatrick CM, Shi Y, Hutchins WC et al. Cardioprotection in chronically hypoxic rabbits persists on exposure to normoxia: role of NOS and KATP channels. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005; 288 (1): H62–8.
13. Neckar J, Szarszoi O, Koten L et al. Effects of mitochondrial K (ATP) modulators on cardioprotection induced by chronic high altitude hypoxia in rats. Cardiovasc Res 2002; 55 (3): 567–75.
14. Дудко В.А., Соколов А.А. Моделированная гипоксия в клинической практике. Томск, 2000. / Dudko VA, Sokolov AA. Modelirovannaia gipoksiia v klinicheskoi praktike. Tomsk, 2000. [in Russian]

15. Меерсон ФЗ, Мальшиев ИЮ. Феномен адаптационной стабилизации структур и защита сердца. М.: Наука; 1993. / Meerson FZ, Malyshev IYu. Fenomen adaptatsionnoi stabilizatsii struktur i zasbchita serdtsa. M.: Nauka; 1993. [in Russian]
16. O Zdal B, Kolz F, Pelouch V et al. Ontogenetic differences in cardiopulmonary adaptation to chronic hypoxia. *Physiol Res* 1995; 44: 45–51.
17. Lyamina NP, Lyamina SV, Senchiknin VN et al. Normobaric hypoxia conditioning reduces blood pressure and normalizes nitric oxide synthesis in patients with arterial hypertension. *J Hypertens* 2011; 29 (11): 2265–72.
18. Мастыкин АС, Дривотинов БВ, Апанель ЕИ. Прерывистая ишемия мозга: случайный эпизод, запрограммированный риск или «предлечение?». *Весті НАН Беларусі. Сер. мед. наук.* 2006; 3: 22–7. / Mastykin AS, Drivotinov BV, Apanel' EI. Preryvistiata ishemii mozga: sluchainyi epizod, zaprogrammirovannyy risk ili «predlechenie?». *Vesti NAN Belarusi. Ser. med. nauk.* 2006; 3: 22–7. [in Russian]
19. Bin-Jaliah I, Ammar HI, Mikbailidis DP et al. Cardiac adaptive responses after hypoxia in an experimental model. *Angiology* 2010; 61 (2): 145–56.
20. Wasserfubr D, Cetin SM, Yang J et al. Protection of the right ventricle from ischemia and reperfusion by preceding hypoxia. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2008; 378 (1): 27–32.
21. Lyamina N, Kotelnikova E, Karпова E et al. A New Physical Rehabilitation Program Based on Adaptation to Myocardial Ischemia is Cardioprotective for Patients With Ischemic Heart Disease: A Manifestation of Ischemic Preconditioning? *Circulation* 2013; 128: A14121.
22. Меерсон ФЗ. Адаптация, стресс и профилактика. М.: Наука, 1981. / Meerson FZ. Adaptatsiia, stress i profilaktika. M.: Nauka, 1981. [in Russian]
23. Меерсон ФЗ. Физиология адаптационных процессов. М., 1986. / Meerson FZ. Fiziologiya adaptatsionnykh protsessov. M., 1986. [in Russian]
24. Лукьянова ЛД, Ушаков ИБ. Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты. М., 2004. / Luk'ianova LD, Usbakov IB. Problemy gipoksii: molekuliarnye, fiziologicheskie i meditsinskie aspekty. M., 2004. [in Russian]
25. Yellon DM, Dana A, Walker JM. Эндогенная защита миокарда: значение метаболической адаптации («прекондиционирования»). *Медикография.* 1999; 21 (2): 80–3. / Yellon DM, Dana A, Walker JM. Endogennaia zasbchita miokarda: znachenie metabolicheskoi adaptatsii («prekonditsionirovaniia»). *Medikografia.* 1999; 21 (2): 80–3. [in Russian]
26. Сидоренко ГИ, Турин АВ, Сополева ЮВ. и др. Феномен прерывистой ишемии у человека и его роль в клинических проявлениях в ишемической болезни сердца. *Кардиология.* 1997; 10: 10–6. / Sidorenko GI, Turin AV, Sopolova IuV. i dr. Fenomen preryvistoi ishemii u cheloveka i ego rol' v klinicheskikh proiavlenniakh v ishemicheskoi bolezni serdtsa. *Kardiologiya.* 1997; 10: 10–6. [in Russian]
27. Gargid KD, Paucek P, Yarovoy V et al. Cardioprotective effects of diazoxide and its interaction with mitochondrial ATP sensitive K⁺ channels. Possible mechanisms of cardioprotection. *Circ Res* 1997; 81: 1072–82.
28. Liu Y, Sato T, O'Rourke B et al. Mitochondrial ATP dependent potassium channels: novel effectors of cardioprotection. *Circulation* 1998; 97: 2463–9.
29. Kloner RA, Jennings RB. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications. Part II *Circulation* 2001; 104: 3158–67.
30. Doenst T, Taegtmeyer H. Ischemic preconditioning—from bench to bedside. In: Beyersdorf F, ed. *Ischemia-reperfusion injury in cardiac surgery.* Landes Biosci 2001.
31. Kloner RA, Jennings RB. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications. Part I *Circulation* 2001; 104: 2981–9.
32. Шиминская ТВ, Добровольский ФВ, Вавилова ГЛ. NO-зависимая модуляция чувствительности открытия митохондриальной поры при ишемии/реперфузии изолированного сердца. *Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова.* 2009; 95 (1): 28–37. / Shiminskaia TV, Dobrovol'skii FV, Vavilova GL. NO-zavisimaya moduliatitsiia chuvstvitel'nosti otkrytiia mitokhondrial'noi pory pri ishemii/reperfuzii izolirovannogo serdtsa. *Ros. fiziol. zhurn. im. IM.Sechenova.* 2009; 95 (1): 28–37. [in Russian]
33. Писаренко ОИ. Ишемическое preconditioning: от теории к практике. *Кардиология.* 2005; 9: 62–72. / Pisarenko OI. Ishemicheskoe prekonditsionirovanie: ot teorii k praktike. *Kardiologiya.* 2005; 9: 62–72. [in Russian]
34. Портниченко АГ. Феномен позднего preconditioning миокарда, или фенотипическая кардиопротекция. В кн.: Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца. Под ред. АА.Мойбенко, ВЕ.Досенко, АН. Пархоменко. Киев: Видавництво «Наукова думка НАН України, 2008; с. 305–31. / Portnichenko AG. Fenomen pozdnego prekonditsionirovaniia miokarda, ili fenotipicheskaiia kardioprotektsiia. V kn.: Endogennye mekhanizmy kardioprotektsii kak osnova patogeneticheskoi terapii zabolevanii serdtsa. Pod red. AA.Moibenko, VE.Dosenko, AN. Parkhomenko. Kiev: Vidavnitstvo «Naukova dumka NAN Ukraini, 2008; s. 305–31. [in Russian]
35. Valdez LB, Zaobornyj T, Alvarez S. Heart mitochondrial nitric oxide synthase. *Effects of hypoxia and aging.* *Mol Aspects Med* 2004; 25: 49–59.

Сведения об авторах

Лямина Надежда Павловна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по науке НИИ кардиологии ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского. E-mail: lyana_n@mail.ru

Котельникова Елена Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. НИИ кардиологии ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского

Карпова Элла Станиславовна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. НИИ кардиологии ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского

Бизяева Екатерина Александровна – аспирант, ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского

Лямина Светлана Владимировна – д-р. мед наук, проф. каф. патологической физиологии, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

— * —

Биохимические предикторы атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных с метаболическими нарушениями

Е.М.Суркичин[✉], И.П.Шуваев¹, Э.У.Асымбекова¹, С.Т.Мацкеплишвили^{1,2}

¹ФГБНУ Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева Минздрава России. 121552, Россия, Москва, Рублевское ш., д. 135;

²ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова. 119991, Россия, Москва, Ленинские Горы, д. 1

Метаболический синдром представляет собой сочетание основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в основе развития которого лежит снижение чувствительности тканей к инсулину. До настоящего времени нет единого мнения о патогенезе взаимодействия основных составляющих его состояний. С открытием эндокринной функции жировой ткани появились данные, позволяющие предположить, что развитие и прогрессирование атеросклероза могут быть следствием дисбаланса адипокинов. Данная работа посвящена изучению взаимосвязи лептина и адипонектина с клинико-лабораторными показателями при наличии метаболических нарушений.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, метаболический синдром, адипонектин, лептин.

elena.surkichina@yandex.ru

Для цитирования: Суркичин Е.М., Шуваев И.П., Асымбекова Э.У., Мацкеплишвили С.Т. Биохимические предикторы атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных с метаболическими нарушениями. КардиоСоматика. 2015; 6 (3):

Biochemical predictors of coronary atherosclerosis in patients with metabolic disorders

E.M.Surkichin¹, I.P.Shuvaev¹, E.U.Asymbekova¹, S.T.Matskeplishvili^{1,2}

¹Bakoulev scientific center for cardiovascular surgery. 121552, Russian Federation, Moscow, Rublevskoe sh., d. 135

²Lomonosov Moscow state university. 119991, Russian Federation, Moscow, Leninskie Gory, d. 1

Metabolic syndrome represents a combination of different major risk factors of cardiovascular diseases and is mainly related to impaired insulin sensitivity in biological tissues. Common understanding of pathogenesis and relationship of different pathological conditions within metabolic syndrome is still missing. New data on endocrine function of adipose tissue suggests that development and progression of atherosclerosis in this situation may be related to adipokines dysbalance. This study investigates correlation of leptin and adiponectin with clinical and laboratory changes in patients with metabolic disorders.

Key words: ischemic heart disease, metabolic syndrome, adiponectin, leptin.

elena.surkichina@yandex.ru

For citation: Surkichin E.M., Shuvaev I.P., Asymbekova E.U., Matskeplishvili S.T. Biochemical predictors of coronary atherosclerosis in patients with metabolic disorders. CardioSomatics. 2015; 6 (3):

Введение

Широкомасштабные международные исследования показали, что заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в значительной мере определяются наличием факторов их риска. Однако из всего многообразия выделяют несколько основных факторов риска: артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия, ожирение и инсулиннезависимый сахарный диабет (СД), которые оказываются взаимосвязанными метаболически, при этом ключевую роль играют инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемия, усиливая атерогенный потенциал как каждого по отдельности, так и общий суммарный коронарный риск. Причем при увеличении количества выявленных компонентов уровень заболеваемости возрастает. У таких пациентов вдвое увеличена распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы и приблизительно в 5 раз повышена вероятность их развития в течение

4,5 года по сравнению с лицами, у которых нет сочетания метаболических нарушений. Таким образом, не вызывает сомнения, что ожирение, АГ, ИР, нарушение толерантности к углеводам, дислипидемия являются мощными предрасполагающими факторами развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе и ишемической болезни сердца (ИБС).

В последнее время многих исследователей заинтересовал вопрос о роли таких цитокинов, как лептин и адипонектин, которые рассматриваются как связующее звено между метаболическими нарушениями и поражением сердечно-сосудистой системы вследствие дисбаланса адипокинов: повышение уровней факторов, усиливающих ИР, – лептина, и снижение уровней факторов, препятствующих ее развитию, – адипонектина. Концентрация адипонектина в крови отрицательно коррелирует с индексом массы тела (ИМТ), в то время как уровень лептина, напротив, коррелирует с количеством подкожных жировых от-

ложений. И хотя в последнее время акцент на проблеме наличия совокупности метаболических нарушений значительно усилился, до настоящего времени мало изучена роль адипонектина и лептина в их развитии.

По этой причине целью исследования стали проведение сравнительного анализа биохимических показателей у пациентов с метаболическими нарушениями и ИБС и без нее, а также определение влияния уровней адипонектина и лептина на липидный и углеводный обмен у лиц с метаболическими нарушениями и ИБС.

Материал и методы

Обследован 81 пациент в возрасте 55–58 лет, проходивший плановое обследование в ФГБНУ НЦССХ им. А.Н.Бакулева. У всех больных отмечалась избыточная масса тела (ИМТ > 25 кг/м²), объем талии 94 см и более (мужчины), 80 см и более (женщины), АГ > 140/90 мм рт. ст. и/или постоянный прием гипотензивных препаратов, повышение уровня глюкозы натощак более 6,1 ммоль/л, повышение уровня общего холестерина (ОХС) и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ) более 1,7 ммоль/л (более 150 мг/дл), снижение ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) менее 0,9 ммоль/л для мужчин, менее 1 ммоль/л – для женщин. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – 41 больной с ИБС; 2-я группа – 40 пациентов без ИБС.

Средний возраст по группам составил 57,8±1,25 и 55,3±1,8 года; по длительности заболевания – 8,9±0,9 года в 1-й группе и 8,0±1,39 года – во 2-й; по ИМТ – 35±0,8 и 37±0,7 кг/м²; по объему талии в 1-й группе – 118±1,62 см и во 2-й – 121±1,5 см; АГ отмечалась у всех больных, у большинства пациентов 1-й группы отмечался СД типа 2 – 28 (68%), в то время как нарушение толерантности к углеводам отмечалось у 13 (32%) лиц. У пациентов 2-й группы, наоборот, у большинства отмечалось нарушение толерантности к углеводам 29 (75%) и у 11 (28%) был обнаружен СД типа 2.

План обследования включал в себя общеклинические методы исследования, измерение антропометрических показателей (рост, масса тела, объем талии, расчет ИМТ по формуле: масса тела (кг)/рост (м²). Степень ожирения оценивали по критериям Всемирной организации здравоохранения (1997 г.) [1]. Проводился комплекс неинвазивной диагностики (электрокардиография – ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография – ЭхоЭКГ, стресс-ЭхоЭКГ, ультразвуковая доплерография). Пациентам исследовали липидный и углеводный обмен, определяли уровни лептина и адипонектина. Определение адипонектина выполнено методом иммуноферментного анализа (ELISA) на диагностическом наборе Human adiponectin ELISA (Biovendor Cat. No. RD 195023100). Уровень лептина определялся иммуноферментным методом с применением реактивов PSL компании «Phoenix Pharmaceuticals». Для изучения углеводного обмена в плазме венозной крови измеряли концентрацию глюкозы и иммунореактивного инсулина натощак и через 2 ч после приема 75 г глюкозы. Определялся гликированный гемоглобин. IP оценивалась при помощи модели оценки гомеостаза (Homeostasis Model Assessment) – HOMA-IR, которая вычисляется по формуле [2]:

Инсулин натощак (мкМЕ/мл) × глюкоза натощак (ммоль/л); 22,5.

В норме он составляет около 1. и CARO:

Глюкоза натощак (ммоль/л)/инсулин натощак (мкМЕ/мл).

За норму считается индекс более 0,33.

Для изучения липидного профиля определяли уровни ОХС, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП. Коэффициент атерогенности определяли по формуле Климова:

Коэффициент атерогенности = (ОХС-ХС ЛПВП)/ХС ЛПВП.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием пакета статистических программ. Для выявления существенных различий между средними значениями разных совокупностей исходно сопоставляемых групп больных применяли критерий Стьюдента. Данные считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования

При исследовании взаимосвязи уровней адипонектина и лептина с клинико-лабораторными показателями было установлено, что уровень лептина был повышен у пациентов обеих групп (норма лептина, определенная в плазме здоровых людей, составила 11,0 нг/мл); в 1-й группе уровень лептина составил 20,5 нг/мл; во 2-й – 37,5 нг/мл ($p=0,004$). В среднем у больных отмечался повышенный уровень лептина – гормона жировой ткани по сравнению с нормой, что объясняется чрезмерным развитием жировой ткани – у всех пациентов наблюдалось абдоминальное ожирение. В то же время у 24% пациентов отмечались сниженные цифры лептина (4,8±0,7 нг/мл), все эти лица имели ИБС. Больные (76%) имели повышенное содержание лептина – 37,6±3,6 нг/мл, из них 63% имели ИБС, 36% – не имели.

Уровень адипонектина у лиц с метаболическим синдромом (МС) был снижен при наличии ИБС по сравнению с нормой. У пациентов с метаболическим нарушениями без ИБС содержание адипонектина было практически в пределах нормальных значений и от нормы не отличалось. При сравнении между группами выявлено, что средний уровень адипонектина в крови у пациентов 1-й группы был меньше, чем во 2-й (соответственно, 5,9 мг/мл и 8,1±0,6 мг/мл); $p=0,001$. Показатели углеводного и липидного обмена у больных с гипoadипонектиемией были выше, чем у лиц с нормальным уровнем адипонектина. Была обнаружена отрицательная корреляция наличия ИБС с уровнем лептина ($r=-0,27$; $p=0,01$), т.е. чем ниже содержание лептина, тем больше вероятность наличия и/или развития ИБС. Коэффициент корреляции между наличием ИБС и содержанием адипонектина в крови у пациентов с МС был выше, чем с содержанием лептина и составил -0,42, ($p=0,0009$). Таким образом, у лиц с ИБС уровни лептина и адипонектина были значительно ниже, чем у больных без ИБС, а также развитие и тяжесть течения ИБС у пациентов с данными метаболическими расстройствами отрицательно связаны с уровнем содержания в крови адипонектина и лептина.

Для того чтобы оценить механизмы влияния гормонов жировой ткани на развитие атеросклероза и ИБС, был проведен анализ динамики изменений липидного и углеводного обмена в зависимости от содержания лептина и адипонектина в крови. Нами рассмотрены подгруппы больных с гиполептинемией и гиперлептинемией отдельно: пациенты 1-й группы и 2-й группы. В 1-й группе среди всех больных с ИБС у 66% имело место повышенное содержание лептина (28,6±3,1 нг/мл) и у 33% – пониженное содержание лептина (4,5±0,8 нг/мл). Во 2-й группе по-

Биохимические параметры больных 4 подгрупп				
Показатели	1а-подгруппа	2а-подгруппа	1б-подгруппа	2б-подгруппа
ОХС	6,0±0,5	5,68±0,2	6,9±0,4	6,1±0,3
ХС ЛПНП	3,6±0,2	3,4±0,2	3,9 ±0,3	3,5±0,5
ХС ЛПВП	1,2±0,1	1,2±0,1	1,1±0,1	1,0±0,1
ТГ	2,4±0,3	1,63±0,2	3,75±0,9	3,2±0,6
Индекс атерогенности	4,1±0,3	3,85±0,2	5,1±0,3	4,9±0,5
Глюкоза	8,2±0,7	6,5±0,3	9,2±0,8	8,1±1,7
Гликированный гемоглобин	8,5±0,4	3,6±0,6	9,0±0,6	4,3±2,1
С-пептид	3,8±0,3	4,0±0,3	4,0±0,6	4,37±1,3
Адипонектин	5,99±0,4	8,3±0,7	5,7±0,8	7,1±0,8
НОМА-IR	5,6±1,0	4,8±0,5	5,9±1,2	5,5±1,0
CARO	1,2±0,1	0,5±0,1	1,6±0,3	0,4±0,1

вышенное содержание лептина имело место у 85% пациентов (43,1±5,5 нг/мл) и только у 15% – пониженное содержание лептина (5,8±1,5 нг/мл); см. рисунок.

Все больные 1-й группы (МС + ИБС) были разделены на 2 подгруппы в зависимости от уровня лептина в крови – 1а – 26 (66%) пациентов с гиперлептинемией и 1б – 14 (33%) лиц с гиполептинемией. Соответственно, все пациенты 2-й группы (МС) были разделены на 2 подгруппы – 2а – 34 (85%) человека с гиперлептинемией и 2б – 6 (15%) лиц с гиполептинемией. Наличие ИБС у пациентов с МС сопровождается выраженной гиполептинемией у 33% больных по сравнению с 15% пациентов без ИБС ($p=0,04$); гиперлептинемия, наоборот, чаще встречается у лиц без ИБС – 85% против 66% ($p=0,03$).

Для выявления воздействия гипо- или гиперлептинемии на развитие ИБС у пациентов с МС были сравнены показатели липидного обмена между подгруппами. Выявлено, что гиполептинемия в обеих группах сопровождается несколько большим содержанием в крови ОХС, ЛПНП, ТГ и меньшим содержанием ХС ЛПВП. Индекс атерогенности также был выше у больных б-подгруппы, чем у больных а-подгруппы. Так у лиц с МС и ИБС индекс атерогенности составил в 1а-подгруппе 4,1±0,3 и в 1б-подгруппе – 5,1±0,3 ($p=0,02$); у пациентов с МС без ИБС во 2а-подгруппе индекс атерогенности составил 3,85±0,2, а во 2б-подгруппе – 4,9±0,5 ($p=0,05$). Можно предположить, что у больных с МС и гиполептинемией риск развития ИБС намного выше, чем у пациентов с гиперлептинемией. Соответственно, у лиц с высокими цифрами уровня лептина и МС риск развития ИБС ниже. Показатели углеводного обмена также были более нарушенными у больных с гиполептинемией, чем с гиперлептинемией в обеих группах. Содержание адипонектина было также ниже у пациентов с гиполептинемией. В таблице представлены результаты биохимического анализа крови пациентов всех подгрупп.

Какой-либо закономерной связи по индексам ИР не выявлено. Таким образом, низкое содержание лептина сопровождается высоким риском развития ИБС.

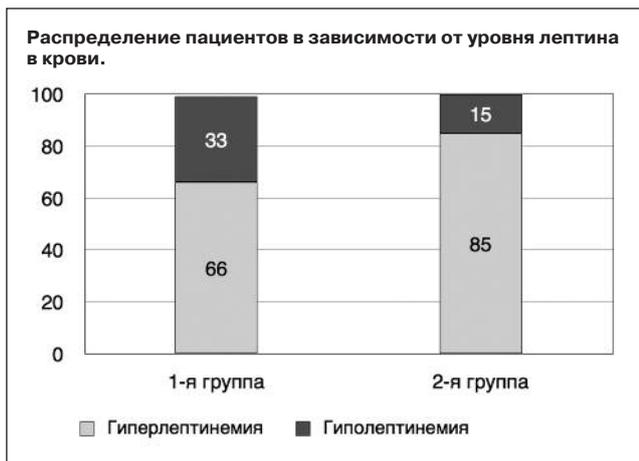
Обсуждение

Для определения роли адипокинов в развитии метаболических нарушений, связанных с ИР, в нашем исследовании была оценена связь концентрации адипонектина и лептина с клинико-лабораторными показателями [3]. Основная функция лептина – защита периферических тканей от эктопического накопления липидов [4, 5]. По мнению некоторых авторов

[6, 7], лептин является антистеатогенным гормоном, который регулирует гомеостаз жирных кислот, предотвращая от развития липотоксикоза. При ожирении существует относительная резистентность гипоталамуса к центральному действию лептина [4], в результате чего уровень лептина в крови повышается. Предполагают, что лептинорезистентность играет существенную роль в формировании нарушений липидного обмена при ожирении в условиях ИР [4, 7].

Лептин не только представляет собой центральный регулятор массы жира в организме, но и участвует в регуляции углеводного обмена. Он обладает способностью тормозить действие инсулина на глюконеогенез в печени; в жировой ткани он подавляет стимулированный инсулином транспорт глюкозы [5]. Данные о влиянии лептина на продукцию инсулина достаточно противоречивы. Показано, что длительная гиперлептинемия ингибирует экспрессию матричной РНК инсулина, уровень инсулина снижается [8]. Активация симпатико-адреналовой системы под воздействием лептина вызывает рост частоты сердечных сокращений и задержку жидкости, что приводит к увеличению сердечного выброса и повышению артериального давления [5]. По результатам клинических исследований, в которых приняли участие более 1 тыс. пациентов, показано, что лептин снижается при сильном ожирении или распространенном атеросклерозе, часто сопровождающемся развитием ИБС. Если же в крови пациента содержится много лептина, ни ожирение, ни атеросклероз, ни ИБС, ни инсульты ему не грозят [9]. Однако, по данным других авторов, повышение лептина в крови однозначно связано именно с процессами, сопровождающими накопление массы тела, и развитием атеросклероза [10]. В нашем исследовании значимое повышение уровня лептина более 11 ммоль/л отмечалось у пациентов обеих групп, что согласуется с данными литературы, средняя концентрация этого показателя составила 28,9 нг/мл, однако у больных без ИБС концентрация лептина была достоверно выше, чем у пациентов 1-й группы ($p=0,004$), причем гиполептинемия ассоциировалась с более худшими биохимическими показателями (ОХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ, глюкоза крови и гликированный гемоглобин). Также полученная в нашей работе обратная корреляция между уровнем лептина и стенозами, окклюзиями коронарных артерий ($r=-0,27$; $p=0,03$), развитием ИБС ($r=-0,27$; $p=0,01$) может служить показателем риска развития неблагоприятных событий.

В отличие от других адипокинов, секреция которых увеличивается пропорционально нарастанию массы жировой ткани, уровень адипонектина при



ожирении ниже, чем у людей с нормальной массой тела [4, 11]. Несмотря на то что гормон вырабатывается жировыми клетками, у пациентов с ожирением его уровень снижен [12, 13]. Полученные экспериментальные данные [10] продемонстрировали тормозящее влияние адипонектина на дифференцировку преадипоцитов, что подтверждает его возможное влияние на регуляцию жировой массы тела. Снижение концентрации адипонектина при разных заболеваниях сердечно-сосудистой системы свидетельствует в пользу того, что адипонектин обладает антиатерогенным эффектом, а низкая концентрация адипонектина является маркером атеросклероза [14]. Было установлено, что у мужчин с минимальными показателями адипонектина риск развития ИБС был в 2 раза выше, чем у наблюдаемых с максимальными концентрациями этого гормона [15, 16]. Также имеются данные о связи уровня гормона и риска развития инфаркта. Ученые предполагают, что гормон противодействует накоплению жиров в стенках артерий, тем самым уменьшая вероятность образования тромбов, которые могут приводить к инфаркту миокарда. Есть и данные о том, что адипонектин уменьшает воспаление, которое вносит свой отрицательный вклад в развитие сердечных заболеваний [17]. Низкий уровень адипонектина позволяет заранее предположить развитие ожирения и ИР [12]. Это подтверждается многочисленными полученными данными, в которых при повышении концентрации эндогенного, а также введении экзогенного рекомбинантного адипонектина [18] увеличивается чувствительность клеток к инсулину, а его сниженная концентрация ведет к развитию ИР. Эти данные подтверждаются и в нашей работе. Исследовав уровень адипонектина у пациентов с МС в нашей работе, было выявлено, что адипонектин у лиц без ИБС был достоверно выше, чем у больных с наличием ИБС и коронарными событиями ($p=0,001$). Причем средний уровень адипонектина в 1-й группе составил 5,9 мг/мл, а во 2-й – 8,1 мг/мл. Также в нашей работе получена обратная корреляционная зависимость уровня адипонектина и развития ИБС ($r=-0,4$; $p=0,00009$), установлена корреляция адипонектина и ИР ($r=-0,2$; $p=0,01$), коронарного атеросклероза ($r=-0,2$; $p=0,03$) и окклюзий коронарных артерий ($r=-0,27$; $p=0,01$).

Выводы

Таким образом, проанализировав взаимосвязь уровней адипокинов с клинико-лабораторными показателями, можно говорить о том, что сниженная концентрация адипонектина и лептина в сыворотке крови ассоциирована с неблагоприятными показате-

лями углеводного и липидного обменов. Также установлена отрицательная взаимосвязь между уровнями лептина и адипонектина и атеросклеротическим поражением коронарных артерий ($r=-0,3$; $p=0,01$) и ($r=-0,42$; $p=0,0009$), что способствует развитию коронарного атеросклероза и ИБС у данной категории больных.

Литература/References

1. Cook S, Weitzman M, Auinger P et al. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010; 157 (8): 821–7.
2. De Bakker J, Van Capelle F, Janse M et al. Slow conduction in the infarcted human heart, “zigzag” course of activation. *Circulation* 1999; 88 (3): 915–26.
3. EGIR definition of metabolic syndrome. *Diabet Med* 2002; 16: 442–3.
4. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity rasouli and kern. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 64–73.
5. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006; 189: 47–60.
6. Wannamethee SG et al. Adipokines and risk of type 2 diabetes in older men. *Diabet Care* 2007; 30: 1200–5.
7. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association. National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2007; 112 (17): 2735–52.
8. Guzder RN, Galling W, Mullee MA, Byrne CD. Impact of metabolic syndrome criteria on cardiovascular disease risk in people with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49 (10): 49–55.
9. Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Mechanisms of insulin resistance in humans and possible links with inflammation. *Hypertension* 2005; 45 (5): 828–33.
10. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108 (4): 414–9.
11. Оганов Р.Г., Мамедов М.Н. Школа по диагностике и лечению метаболического синдрома. М.: Медицинская книга, 2007. / Oganov R.G., Mamedov M.N. *Sbkola po diagnostike i lecheniiu metaboliceskogo sindroma*. М.: Meditsinskaja kniga, 2007. [in Russian]
12. Chen YH, Lin SJ, Lin FY et al. High glucose impairs early and late endothelial progenitor cells by modifying nitric oxide-related but not oxidative stress-mediated mechanisms. *Diabetes* 2007; 56: 1559–68.
13. Shaw LJ, Marwick TH, Zoghbi WA et al. Why all the focus on cardiac imaging? [Editorial]. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 789–94. [PMID: 20633864]; 92 (5): 650–7.
14. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A et al. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* 2005; 111 (11): 1448–54.
15. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003; 26 (8): 2442–50.
16. Vysoulis G, Karpanou E, Adamopoulos D et al. Metabolic syndrome in patients with essential hypertension. *Hypertension Unit, 1st Cardiology Department, Hippokraton Hospital, Athens Medical School, Greece. Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23 (2): 109–14. Doi: 10.1016/j.numecd.2011.03.011.
17. Ghosh S, Karin M. Missing pieces in the NF- κ B puzzle. *Cell* 2002; 109 (Suppl.): S81–96.
18. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423 (6941): 762–9.

19. Группа экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. 2009. <http://www.cardiosite.ru/recommendations/article> / *Gruppa ekspertov Vserossiiskogo nauchnogo obschestva kardiologov. Rekomendatsii ekspertov Vserossiiskogo nauchnogo obschestva kardiologov po diagnostike i lecheniiu metabolicheskogo sindro-*

ma. Vtoroi peresmotr. 2009. <http://www.cardiosite.ru/recommendations/article> [in Russian]

20. Маколкин В.И. и др. Необходимость гликемического контроля при лечении метаболического синдрома. *Consillium medicum. 2007; 9 (5): 58–62.* / *Makolkin V.I. i dr. Neobkhodimost' glikemicheskogo kontrolya pri lechenii metabolicheskogo sindroma. Consillium medicum. 2007; 9 (5): 58–62. [in Russian]*

Сведения об авторах

Суркичин Елена Михайловна – канд. мед. наук, врач-кардиолог клинико-диагностического отд-ния ФГБНУ НЦССХ им. А.Н.Бакулева. E-mail: elena.surkichina@yandex.ru

Шуваев Игорь Петрович – канд. мед. наук, врач-кардиолог клинико-диагностического отд-ния ФГБНУ НЦССХ им. А.Н.Бакулева

Асымбекова Эльмира Уметовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. клинико-диагностического отд-ния ФГБНУ НЦССХ им. А.Н.Бакулева

Мацкеплишвили Симон Тэймуразович – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. клинико-диагностического отд-ния ФГБНУ НЦССХ им. А.Н.Бакулева

— * —

Радиочастотная катетерная абляция и антиаритмическая терапия в лечении пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой фибрилляции предсердий: клинические эффекты

М.Г.Бубнова[✉], Д.М.Аронов, М.М.Махинова

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

Целью данной статьи является обсуждение вопросов, касающихся лечения лиц с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий (ФП). В статье анализируются показания к выполнению больным радиочастотной катетерной абляции (РЧА) устьев легочных вен, и на основе результатов рандомизированных клинических исследований анализируются клинические эффекты этой процедуры в зависимости от типа ФП. В статье обсуждается вопрос инициации антиаритмической терапии и длительности ее применения после РЧА.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, радиочастотная изоляция легочных вен, антиаритмическая терапия, антиаритмические препараты.

[✉]mbubnova@gnicpm.ru

Для цитирования: Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Махинова М.М. Радиочастотная катетерная абляция и антиаритмическая терапия в лечении пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой фибрилляции предсердий: клинические эффекты. КардиоСоматика. 2015; 6 (3):

Radiofrequency ablation and antiarrhythmic therapy in the treatment of patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: clinical effects

M.G.Bubnova[✉], D.M.Aronov, 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

The purpose of this article is to discuss the issues related to the treatment of patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation (AF). The article discusses the indications for patients with radiofrequency catheter (RFC) ablation of the mouths of the pulmonary veins and based on the results of randomized clinical trials analyzed the clinical effects of this procedure, depending on the type of AF. The article discusses the initiation of antiarrhythmic therapy and the duration of its application after RFC.

Key words: atrial fibrillation, radiofrequency isolation of the pulmonary veins, antiarrhythmic therapy, antiarrhythmic drugs.

[✉]mbubnova@gnicpm.ru

For citation: Bubnova M.G., Aronov D.M., Makhinova M.M. Radiofrequency ablation and antiarrhythmic therapy in the treatment of patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: clinical effects. *Cardiosomatics*. 2015; 6 (3):

Фибрилляция предсердий (ФП) – одна из наиболее часто встречающихся форм нарушений ритма сердца (НРС) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1]. По данным исследования S.Stewart и соавт. (Renfrew/Paisley study), около 6 млн европейцев страдают от ФП [2]. Распространенность ФП с каждым десятилетием жизни удваивается от 0,5% у больных моложе 60 лет до 9% у лиц старше 80 лет [3]. Предполагается к 2050 г. число пациентов с ФП увеличится на 1/3 до 15,9 млн (с 5,1 млн в 2000 г.) [4].

ФП ведет к снижению толерантности к физическим нагрузкам (ФН), появлению и/или прогрессированию дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и сердечной недостаточности (СН), развитию тромбоэмболических осложнений (инсульт, тромбоэмболия сосудов конечностей и инфаркты внутренних органов), серьезному ухудшению качества жизни (КЖ) и прогноза, увеличению риска смерти. Касательно ос-

новных причин возникновения ФП рассматриваются такие заболевания, как клапанная патология сердца, хроническая СН (ХСН), артериальная гипертензия (АГ), ожирение, сахарный диабет, кардиомиопатия и т.д. [5, 6]. При ишемической болезни сердца (ИБС) заболеваемость ФП увеличивается в 5 раз.

При ФП происходят дилатация левого предсердия (ЛП), структурные и электрофизиологические изменения (ремоделирование), включающие в себя асептическое воспаление и оксидативный стресс, апоптоз и гипертрофию кардиомиоцитов, повышенное образование соединительной ткани и фиброз. Эти процессы приводят к электрической диссоциации, локальной неоднородности проведения электрического импульса по ЛП, появлению и сохранению очагов волн re-entry [7, 8]. Описанные патологические изменения ЛП лежат в основе развития и самостоятельного поддержания ФП.

Общие аспекты лечения ФП

Цели терапии больного с ФП – уменьшение выраженности клинических симптомов, нивелирование гемодинамических нарушений, профилактика сердечно-сосудистых осложнений (ССО), повышение КЖ и улучшение прогноза. В зависимости от переносимости и частоты пароксизмов ФП существуют две стратегии лечения пациентов [8, 9]: «контроль частоты желудочковых сокращений (ЧЖС)» на фоне сохраняющейся ФП, предполагающий воздержание от противоаритмического лечения; «контроль синусового ритма (СР)» посредством купирования пароксизмов и последующего его поддержания лекарственными и/или немедикаментозными противоаритмическими средствами. Однако проведение антиаритмической терапии (ААТ) не избавляет от необходимости «контроля ЧЖС» у всех пациентов с ФП, поскольку всегда существует вероятность рецидива ФП, которая не должна протекать с избыточно высоким ритмом желудочков.

Выбор стратегии терапии ФП определяется индивидуально в зависимости от характера течения аритмии, степени выраженности клинических проявлений, наличия сопутствующих заболеваний, переносимости разных групп препаратов, при обязательном учете мнения лечащего врача и предпочтения больного. Вопрос: какая стратегия более эффективна у лиц с ФП: «контроль СР» или «контроль ЧЖС», изучался в многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях [9–13]. Для «контроля СР» обычно использовались электрическая кардиоверсия и/или антиаритмические препараты (ААП) I или III классов.

В исследовании AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management) сравнивалась выживаемость пациентов с ФП и высоким риском инсульта/смерти при применении двух лечебных стратегий: «контроль СР» и «контроль ЧЖС» [10]. В исследование включались пациенты ($n=4060$) в возрасте 65 лет и старше или моложе 65 лет, но при наличии одного из факторов повышенного риска инсульта или смерти, таких как АГ, сахарный диабет, ХСН, предшествующий инсульт и/или транзиторная ишемическая атака, эмболии, размер ЛП ≥ 50 мм по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), фракция выброса (ФВ) ЛЖ $\leq 40\%$. Через 5 лет наблюдения показатель смертности был одинаков на фоне применения двух лечебных подходов (23,8% – в группе «контроль СР» и 21,3% – в группе «контроль ЧЖС»); $p=0,08$. Однако последующий *posthoc*-анализ убедительно продемонстрировал, что сохранение СР у лиц с ФП имеет преимущества в снижении риска смерти (на 47% с учетом данных ЭхоКГ; $p<0,0001$; и на 46% при исключении данных ЭхоКГ); $p<0,0001$. В то же время применение самих ААП повышало риск смерти (на 51% с учетом данных ЭхоКГ; $p<0,0001$; и на 59% при исключении данных ЭхоКГ; $p=0,0005$), что полностью нивелировало положительное влияние сохранения СР на прогноз [11]. Конечно, лечебная стратегия «контроль СР», по-видимому, более приемлема для лечения пациентов с ФП, однако проаритмогенные и токсические побочные эффекты (ПЭ) ААП могут превзойти потенциальную пользу сохранения СР.

Эффективность двух лечебных стратегий оценивалась в исследовании RACE (RAte Control Versus Electrical Cardioversion Of Persistent Atrial Fibrillation) у лиц с персистирующей формой ФП ($n=522$) [12]. Больные в группе «контроль ЧЖС» получали ААП, снижающие

ЧЖС, а пациенты в группе «контроль СР» подвергались нескольким кардиоверсиям с последующим приемом ААП. Через $2,3\pm 0,6$ года наблюдения не выявлено достоверных различий между двумя лечебными стратегиями в эффективности профилактики ССО, включая смерть. При этом СР поддерживали 10% пациентов из группы «контроль ЧЖС» и 39% – из группы «контроль СР».

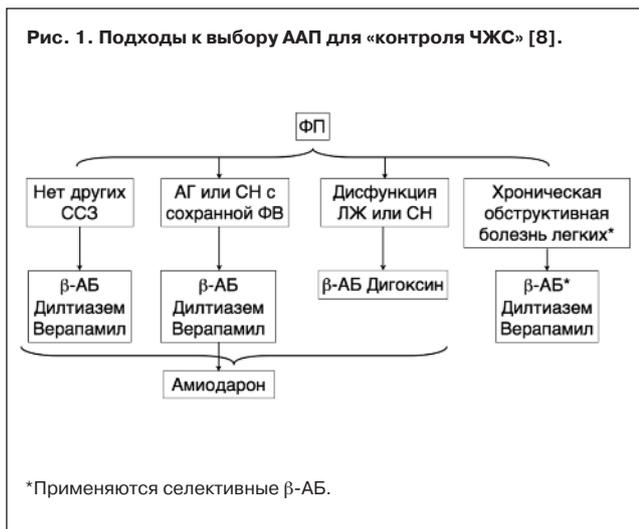
В исследовании STAF (The Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation study) в лечении пациентов с ФП ($n=200$; срок наблюдения $19,6\pm 8,9$ мес) стратегия «контроль ЧЖС» не уступала стратегии «контроль СР» в предупреждении сердечно-сосудистой смертности и ССО (системные эмболии, сердечно-легочная реанимация) [13].

Сегодня высказывается взвешенное мнение о профилактической равнозначности стратегий «контроль СР» и «контроль ЧЖС» на фоне применения ААП в лечении больных с ФП из-за отсутствия различий их влияния на частоту исходов заболевания и выживаемости (прогрессирование СН, повторные госпитализации, случаи смерти от сердечно-сосудистых и иных причин). В то же время имеются доказательства недостаточной эффективности ААП в сохранении СР у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой ФП.

Согласно клиническим рекомендациям для урежения ЧЖС обычно применяются β -адреноблокаторы (b-AB) или недигидропиридиновые антагонисты кальция (АК) (рекомендации российских медицинских сообществ – Российского кардиологического общества/Всероссийского научного общества аритмологов/Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России, 2013 – РКО/ВНОА/АССХ; американских медицинских сообществ – American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society, 2014 – AHS/ACC/HRS, класс рекомендаций I, уровень доказательности Б) [8, 14]. Выбор β -АБ зависит от клинической ситуации, и их применение оправдано при наличии повышенного тонуса адренергической системы и ишемии миокарда при ФП. Дигоксин эффективно контролирует ЧЖС, но не при ФН (препарат не является терапией 1-й линии). Дигоксин может быть эффективным в комбинации с β -АБ как у пациентов с симптомами СН, так и без них. Недигидропиридиновые АК не следует назначать пациентам с систолической дисфункцией ЛЖ из-за их отрицательного инотропного действия, хотя они могут применяться у лиц с СН с сохраненной систолической функцией ЛЖ. Показанием для длительного приема амиодарона является неэффективность других более безопасных ААП или наличие серьезного ССЗ. В целом тактика «контроль ЧЖС» предпочтительна у лиц с бессимптомной или малосимптомной ФП, неэффективностью предшествующих попыток профилактической ААТ и серьезным органическим поражением сердца. Как правило, такая тактика терапии применяется при хроническом течении ФП. Подходы к выбору ААП для стратегии «контроль ЧЖС» представлены на рис. 1.

Для больных с клиническими симптомами ФП приемом более жесткий контроль частоты сердечных сокращений менее 80 уд/мин в покое и менее 110 уд/мин при умеренной ФН (рекомендации АНА/АСС/НRS, 2014; класс рекомендаций IIa, уровень доказательности: Б) [8].

Медикаментозная профилактика рецидивов ФП (пароксизмальной и персистирующей, после кардиоверсии) чаще применяется при ярко выражен-



ных симптомах аритмии. Если один ААП оказался неэффективным, клинический ответ может быть получен на фоне приема другого ААП. При стратегии «контроль СР» часто применяется комбинированная тактика, включающая в себя электрическую кардиоверсию, прием ААП и инвазивные вмешательства. При выборе стратегии «контроль СР» к использованию рекомендуются следующие препараты (рекомендации РКО/ВНОА/АССХ, 2013; АНА/АСС/HRs, 2014): амиодарон (класс рекомендаций I, уровень доказательности: A), дронедарон (I, A), пропafenон (I, A), соталол (I, A), флекаинид (I, A), этацизин (IIa, C), аллапинин (IIa, C), этмозин (IIa, C) [8, 14]. До инициации ААТ необходимо оценить ПЭ каждого из препаратов, включая риск проаритмий (I, C) [14]. Амиодарон следует применять для контроля СР при неэффективности других средств или противопоказаний к ним (I, C). Выбор ААП для поддержания СР зависит от наличия ИБС и коморбидных состояний (I, A); рис. 2 [8, 14].

ААП I класса противопоказаны больным со структурными заболеваниями сердца, сниженной систолической функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ ≤ 40%), любыми проявлениями СН, а также при гипертрофии миокарда ЛЖ (особенно выраженной). Такие же ограничения, за исключением гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ), распространяются на дронедарон, который не должен применяться для длительного контроля ЧЖС при персистирующем и хроническом течении ФП. Соталол не рекомендуется к назначению при наличии выраженной ГЛЖ, ХСН и почечной недостаточности. Пропафенон предупреждает рецидивы ФП. Кроме того, он обладает слабым β-адреноблокирующим эффектом. Пропафенон является безопасным у пациентов без структурных заболеваний сердца. Амиодарон – это единственный препарат, разрешенный к применению с целью профилактики рецидивов ФП у лиц с СН. В других случаях амиодарон не следует использовать в качестве препарата первого выбора из-за значительного количества несердечных ПЭ.

Применение ААП для поддержания СР не всегда ведет к потенциальной цели, но эта цель может быть достигнута посредством других немедикаментозных методов, активно развивающихся в последние годы. В качестве альтернативы или в сочетании с ААТ лицам с пароксизмальной и персистирующей формой ФП может быть применен метод радиочастотной катетерной абляции (РЧА). Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ФП российских ме-

дицинских сообществ (РКО/ВНОА/АССХ, 2013), американских медицинских сообществ (АНА/АСС/HRs, 2014) и Европейского консенсуса (HRs/European Heart Rhythm Association (EHRA)/European Cardiac Arrhythmia Society – ECAS, 2012) имеются определенные показания для выполнения катетерной абляции при пароксизмальной и персистирующей ФП (см. таблицу) [8, 14, 15].

Очевидно, что для пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой ФП поддержание СР посредством других методов, чем применение ААТ, может быть более предпочтительным.

РЧА устьев легочных вен при ФП: клинические эффекты

Доказано, что наиболее важную роль в возникновении и поддержании предсердных тахиаритмий (ПТ) играют легочные вены (ЛВ). Патологическая высокочастотная электрическая активность в устьях ЛВ становится триггерным фактором ФП в подавляющем большинстве случаев (95%). В свою очередь абляция участков с преобладанием высокой частоты импульсации, локализованных чаще всего в области соединения ЛВ с ЛП, приводит к удлинению длительности цикла ФП и восстановлению СР. Процедура абляции в подавляющем большинстве случаев включает в себя изоляцию устьев ЛВ с применением радиочастотных (переменного электрического тока высокой частоты) или криотермических воздействий [14, 15]. Первичная цель РЧА – это контроль симптомов и улучшение КЖ.

В последние годы были выполнены рандомизированные исследования (по крайней мере 12 исследований), в которых проводилось прямое сравнение эффективности РЧА и профилактической ААТ у пациентов с пароксизмальной или персистирующей ФП [8, 16–20]. Эффективность РЧА в предупреждении рецидива ФП в разных исследованиях варьировала от 40 до 90% в течение первого года после операции в зависимости от типа ФП (эффективность ААТ составляла от 17 до 40%) [15]. Показано, что РЧА, уменьшая клинические симптомы, улучшала КЖ пациентов.

Явные преимущества катетерной абляции перед ААТ у больных с пароксизмальной формой ФП (реже с персистирующей формой) подтвердили несколько выполненных метаанализов. Результаты метаанализа, выполненного S. Vannappo и соавт., продемонстрировали снижение риска рецидива ФП на 71% при сравнении с ААТ [21]. A. Noheria и соавт. (метаанализ

Показания к РЧА у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП согласно клиническим рекомендациям (РКО/ВНОА/АССХ, 2013; АНА/АСС/НRS, 2014; НRS/ЕНРА/ЕCАС, 2012)		
Показания	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
ФП, сопровождающаяся клинической симптоматикой, при неэффективности или непереносимости 1 ААП I или III класса и более:		
• Рекомендуется больным, предпочитающим контроль СР при условии выполнения РЧА в опытном центре, и квалифицированным электрофизиологам	I РКО/ВНОА/АССХ	A
• Рекомендуется при пароксизмальной форме	I	A
• Целесообразно рассмотреть при персистирующей форме	IIa	A
• Можно рассмотреть при длительно (более 12 мес) персистирующей форме	IIб	B
ФП, сопровождающаяся клинической симптоматикой, до начала ААТ:		
• Следует рассмотреть у отдельных пациентов с пароксизмальной формой без структурных поражений сердца в качестве альтернативы ААТ (1-й линии терапии) с учетом выбора больного, оценки соотношения пользы/риска	IIa	B
• Можно рассмотреть при персистирующей форме	IIб	C
• Можно рассмотреть при длительно персистирующей форме	IIб НRS/ЕНРА/ЕCАС	C
Рекомендация для всех лиц с ФП		
• РЧА не рекомендуется выполнять у больных, не способных принимать антикоагулянтную терапию в течение и после процедуры РЧА	III (опасно) АНА/АСС/НRS	C

4 исследований) констатировали отсутствие рецидива ФП после РЧА у 76% пациентов при сравнении с 19% больных, принимавших ААТ, т.е. процедура РЧА в 3,6 раза повышала вероятность сохранения СР у лиц с пароксизмами ФП [16]. Другой метаанализ с включением 63 исследований (период наблюдения от 30 дней до 48 мес), выполненный Н.Calkins и соавт., показал отсутствие рецидивов аритмий после одной процедуры РЧА без ААТ у 57% пациентов (95% доверительный интервал – ДИ 50–64%) и после повторных процедур РЧА без ААТ – у 71% больных (95% ДИ 65–77%) [19]. Эффективность ААТ в поддержании СР наблюдалась у 52% лиц (95% ДИ 47%–57%). Сочетание повторных процедур РЧА с приемом ААП приводило к успеху (отсутствию рецидивов ФП) у 77% пациентов (95% ДИ 73–81%).

A.Shah и соавт. оценивали длительную эффективность РЧА у 264 больных с пароксизмальной ФП, у которых через 12 мес после первой абляции без приема ААП отсутствовали пароксизмы аритмий [22]. За средний период наблюдения 28±12 мес (от 1 до 5 лет) рецидив ФП был зарегистрирован только у 23 (8,7%) пациентов. Частота рецидивов ФП в течение 5 лет составляла 25,5%. Чаще рецидивы ФП наблюдались у лиц с АГ (относительный риск – ОР 2,18; $p=0,009$) и гиперлипидемией (ОР 4,01; $p=0,0005$). E.Ouyang и соавт. сообщили об отсутствии рецидивов ФП после РЧА в течение 4,8 года наблюдения у 47% пациентов, т.е. практически у каждого второго больного [23].

В целом метод РЧА можно отнести к эффективному средству поддержания СР у лиц с пароксизмальной ФП: после однократной процедуры РЧА стойкий СР сохраняется у 50–60% пациентов, а после повторных катетерных вмешательств у 70–80% [15]. Наилучшая эффективность катетерной абляции регистрируется у больных моложе 65 лет, без признаков органического поражения сердца, АГ и апноэ сна, имеющих нормальный или незначительно увеличенный переднезадний размер ЛП (до 50 мм по ЭхоКГ). Именно у этих пациентов РЧА может рассматриваться в качестве I этапа ААТ.

Это нашло отражение в исследовании MANTRA-PAF (The Medical Antiarrhythmic Treatment or Radiofrequency Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation), где у 294 больных с пароксизмальной ФП в качестве средств контроля СР 1-й линии сравнивали РЧА (назначение ААП допускалось только в постабляционный «слепой период») и ААТ препаратами класса IC

или III (срок наблюдения – 24 мес) [24]. В группе РЧА было выполнено в среднем 1,6±0,7 процедуры на пациента, при этом 9% больных к 3-му месяцу после процедуры принимали ААП. В группе ААТ пациенты принимали в среднем 1,26±0,46 (от 1 до 3) препаратов, преимущественно из класса IC, причем через 8,7±6,5 мес после включения в исследование 54 (36%) больных подверглись РЧА (в среднем 1,6±0,7 процедур на пациента). За 18 мес наблюдения между группами РЧА и ААТ не было установлено различий в частоте рецидивов ФП, но к 24-му месяцу рецидивы ФП у пациентов из группы РЧА встречались в 2 раза реже, чем у лиц из группы ААТ (90-й перцентиль: 9% пациентов vs 18% пациентов соответственно); $p=0,007$. У больных, подвергнутых РЧА, чаще полностью отсутствовали рецидивы ФП (у 85% пациентов vs 71% пациентов из группы ААТ; $p=0,004$) и эпизоды симптомной ФП (93% больных vs 84% больных соответственно); $p=0,01$.

Таким образом, у отдельных групп лиц с пароксизмальной формой ФП процедура РЧА может быть альтернативой ААТ и рассматриваться как 1-я линия лечения пациента до инициации приема ААП (см. таблицу).

У больных с персистирующей и длительно персистирующей ФП без серьезных ССЗ эффективность и соотношение пользы/риска РЧА окончательно не установлены, поскольку результаты выполненных исследований неоднозначны, хотя и обнадеживающие. Таким пациентам может потребоваться расширенное катетерное вмешательство, где помимо изоляции ЛВ проводятся модификация субстрата аритмии в виде линейной и/или точечной абляции в предсердиях, а также повторная РЧА [15].

Результаты недавно опубликованного рандомизированного исследования TTOP-AF (Tailored Treatment of Persistent Atrial Fibrillation) показали, что 56% лиц с персистирующей и длительно персистирующей ФП сохраняли СР после РЧА, что в 2 раза больше, чем при ААТ (только 26%) [25]. В то же время, как показало исследование A.Wokhlu и соавт., рецидивы ФП через 2,5 года после РЧА у пациентов с персистирующей формой ФП встречались чаще (у 57%), чем у больных с пароксизмальной формой ФП (лишь у 39%) [26].

В целом эффективность катетерной абляции (включая повторные попытки) для персистирующей ФП составляет – около 40–50%, а при длительно персистирующей ФП – 30–40%, что существенно ниже,

чем при пароксизмальной ФП (60–80%) [15]. Имеются основания считать, что персистирующая ФП является независимым фактором поздних рецидивов ФП, и добиться клинического эффекта от РЧА сложнее [27]. У пациентов с симптомами персистирующей ФП и серьезными органическими заболеваниями сердца перед РЧА рекомендуется проводить ААТ. В связи с изложенным решения требует вопрос: может ли процедура РЧА рассматриваться в качестве эффективного метода предупреждения прогрессирования пароксизмальной формы ФП в персистирующую форму?

Согласно консенсусу европейских сообществ HRS/EHRA/ECAS после катетерной абляции могут развиваться ранние и поздние НРС [15]. Ранним рецидивом аритмии считается пароксизм ПТ (ФП, трепетание предсердий, наджелудочковые тахикардии), возникший в первые 3 мес после РЧА; поздним рецидивом аритмии считается пароксизм, развивающийся по прошествии 3 мес после РЧА, а очень поздним – рецидив НРС в период от 1-го года до 5 лет наблюдения. Период от 72 ч до 3 мес после РЧА принято считать «слепым периодом» (blinking period) [28]. Возникновение ПТ в «слепом периоде» не свидетельствует о неэффективности абляции ФП. Успех РЧА оценивается после окончания «слепого периода» и определяется как отсутствие симптомных и асимптомных рецидивов ФП (нет документального подтверждения посредством электрокардиографии (ЭКГ) или суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру (ХМ ЭКГ) пароксизма длительностью 30 с и более) [15].

В настоящее время идет поиск факторов, способных спровоцировать рецидив ФП после РЧА. К установленным факторам относят неконтролируемую АГ, структурные заболевания сердца, систолическую дисфункцию ЛЖ, пожилой возраст, женский пол, синдром ночного апноэ, количество баллов по шкале CHADS2 \geq 2, фиброз ЛП по данным магнитно-резонансной томографии сердца [27, 28].

В основе электрической нестабильности миокарда, приводящей к рецидиву ФП и другим предсердным НРС в первые 3–6 мес после РЧА, лежат процессы, обусловленные механическим повреждением тканей во время процедуры и изменяющие электрофизиологические свойства как ЛВ, так и ЛП. Это – асептическое мио- и перикардиальное воспаление, локальный отек тканей, состояние гиперсимпатикотонии (повышенная концентрация циркулирующих катехоламинов) [29, 30]. Доминирующим механизмом развития поздних рецидивов ФП считается возобновление электрического проведения в одной или нескольких ЛВ [31]. Нельзя исключить преходящее нарушение функции автономной иннервации сердца и ЛВ, а также появление аритмогенных очагов, локализующихся вне ЛВ и не идентифицированных во время первой процедуры [31]. В течение 1-го месяца после РЧА устьев ЛВ можно наблюдать некоторое увеличение ЧСС, снижение variability CP, признаки хронотропной дисфункции синусового узла.

Наибольшее количество рецидивов аритмии после РЧА ЛВ, выполненной по поводу пароксизмальной или персистирующей формы ФП, возникает в ранний постабляционный период (непосредственно сразу и в первые 3–6 мес после процедуры) [15, 28, 32]. Ранние рецидивы аритмии случаются у 16–68% пациентов (по некоторым данным у 75% пациентов), из них у 1/2 встречается поздний рецидив ФП [33–35].

Установлено, что вероятность появления поздних рецидивов ФП в 7,8 раза выше у пациентов, имеющих

тахикардии в «слепом периоде» после РЧА: поздний рецидив ФП развивался у 53,7% больных с ранними рецидивами и только у 6,9% пациентов – без ранних рецидивов [36]. В исследовании 5A (Antiarrhythmics after ablation of atrial fibrillation) отсутствие рецидивов ФП в первые 6 нед после РЧА являлось независимым предиктором их отсутствия и в последующие 6 мес: у лиц без ранних НРС к 6-му месяцу они появлялись только у 16% больных vs 62% больных с ранними пароксизмами ($p < 0,0001$) [37]. По данным многофакторного анализа ОР развития поздних рецидивов ФП у пациентов с ранними постабляционными аритмиями составлял 16,4 (95% ДИ 4,6–58,1); $p < 0,001$.

S.Themistoclakis и соавт. отметили определенную закономерность: чем позднее в течение «слепого периода» после РЧА возникают тахикардии, тем выше вероятность развития поздних рецидивов аритмии (у 20% пациентов, если был рецидив ФП в течение 1-го месяца, и у 98% больных, если рецидив ФП был зафиксирован в течение 3-го месяца) [28]. A.Berkowitch и соавт. установили, что на риск появления поздних рецидивов НРС влияет также длительность ранней постабляционной аритмии: симптомный пароксизм ФП длительностью 6 ч и более в ранний период после РЧА увеличивает риск поздних пароксизмов до 100% [38].

Итак, ранние рецидивы ФП после РЧА – это важный прогностический фактор для поздних рецидивов. В этой связи встает проблема разработки оптимальной лечебной тактики, позволяющей эффективно предупреждать развитие аритмий в ранний период после катетерной абляции. В то же время не существует временного интервала, по истечении которого можно говорить о полном отсутствии риска «нового» позднего рецидива ФП [15].

Хотя «слепой период» после катетерной абляции не учитывается при оценке эффективности процедуры, аритмии, развившиеся в этот постабляционный период, могут вызвать недовольство пациента. Они часто проявляются клиническими симптомами, требующими приема лекарства, госпитализации или электрической кардиоверсии [8]. При возврате ФП после 3 мес решается вопрос о повторной РЧА или ААТ [8]. В литературе обсуждается вопрос: что лучше выбрать для купирования рецидива ФП и поддержания CP у пациентов, перенесших первичную РЧА, – повторную РЧА или ААТ?

Эффективность повторных РЧА изучалась в ограниченном количестве клинических исследований. Одно проспективное рандомизированное исследование (наблюдение до 36 мес) с включением 154 пациентов с рецидивами пароксизмальной ФП после первичной РЧА (медиана 6,5 мес) показало большую эффективность повторной РЧА, чем ААТ как в снижении частоты случаев рецидивов ФП ($5,6 \pm 9,5\%$ vs $18,8 \pm 11,4\%$ соответственно; $p < 0,01$), так и в предупреждении перехода пароксизмальной формы ФП в персистирующую форму (данная форма ФП встречалась у 4% пациентов после повторной РЧА vs 23% пациентов на ААТ без повторной РЧА); $p < 0,01$ [39]. Установленный в исследовании факт возможного снижения риска прогрессирования ФП под воздействием РЧА – очень важный, поскольку естественный прогресс пароксизмальной ФП к персистирующей форме составляет 15–30% за 1–3 года [40, 41]. К концу исследования у большего числа (у 58%) пациентов после повторной РЧА предсердные аритмии отсутствовали. Тогда как у больных, отказавшихся от повторной катетерной абляции и

принимавших ААТ для купирования ФП, предсердные аритмии развивались в 2 раза чаще (у 88% vs 42% на РЧА); $p < 0,01$. Следует отметить, что 64% лиц, принимавших ААП, прекратили лечение из-за их неэффективности или развития ПЭ.

Очевидно, что повторная РЧА является более эффективным методом, чем стандартная ААТ, в предупреждении прогрессирования и развития аритмий после недостаточного эффекта первичной РЧА.

По данным исследования R.Weerasooriya и соавт., после первичной РЧА ($n=100$) СР сохранялся у 40% пациентов до 1 года наблюдения, у 37% – до 2 лет с уменьшением эффекта через 5 лет наблюдения (у 29%) [42]. После повторной РЧА (в среднем сделано 2 процедуры) сохранить СР удалось у большего числа больных: через 1 год у 87% и через 2 года у 81% с уменьшением эффекта к 5-му году наблюдения (у 63%).

О большей эффективности повторных РЧА свидетельствовали данные метаанализа 19 исследований (срок наблюдения до 5 лет) у 6167 пациентов в возрасте от 51 до 65 лет [43]. Выполнение одной РЧА оказалось эффективным у 53,1% больных (95% ДИ 46,2–60,0%), а нескольких процедуры – у 79,8% пациентов (95% ДИ 75,0–83,8%), при этом среднее количество выполненных процедур составило 1,51 (95% ДИ 1,36–1,67).

Неоднородность данных о частоте рецидивов после РЧА может быть обусловлена разными подходами к мониторингованию ЭКГ и недостаточной идентификацией (особенно в ранний постабляционный период) рецидивов у асимптомных пациентов или лиц с минимальными клиническими симптомами. Тем не менее считается на сегодняшний день, что РЧА устьев ЛВ у определенных категорий пациентов – один из эффективных немедикаментозных методов поддержания СР. При этом нерешенными остаются проблемы влияния РЧА на конечные клинические точки (общую смертность, инсульт, СН) [8]. Можно полагать, что выполняемые в настоящее время крупные клинические исследования CABANA (Catheter Ablation Versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation) и EAST (Early Therapy of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial) предоставляют ответ на два ключевых вопроса:

- Действительно ли метод РЧА при определенных формах ФП превосходит стандартную ААТ в снижении риска смертности от всех причин и других ССО.
- Как ранняя инициация лечения ФП в виде РЧА, ААП и их сочетания с целью сохранения СР может улучшить клинические исходы при сравнении с обычной практикой.

Антиаритмическая терапия после РЧА ЛВ

Подбор адекватной ААТ после хирургического устранения ФП – это важный вопрос, поскольку речь идет об отдаленном прогнозе. ААТ после операции РЧА ЛВ, выполненной при пароксизмальной и персистирующей формах ФП, рекомендуется пациентам в первые 3 мес (иногда 6 мес) [8, 15, 34, 44]. Цель такой терапии – лечение постабляционных тахиаритмий и уменьшение клинических симптомов в случае рецидива ФП. Очень важно, чтобы сама операция РЧА и прием ААП, рекомендуемый больному, действовали положительно и в одном направлении (эффект синергизма). Известно, что результативность ААП может повышаться после абляции, поскольку они снижают уже замедленное проведение электри-

ческого импульса в операционной области, препятствуя возникновению НРС [8]. Это ведет к улучшению электрофизиологических свойств сердечной мышцы, а значит – к более благоприятному долгосрочному прогнозу пациентов.

A.Verma и соавт. оценивали проведение электрического импульса по ЛВ после первичной РЧА через 6 мес у пациентов 3 групп: 1-я – больные без рецидива ФП; 2-я – лица, поддерживающие СР на фоне приема ААП, неэффективных до абляции; 3-я – пациенты с рецидивом ФП без ААП [33]. Повторное появление проведения электрического импульса как минимум по одной ЛВ отмечалось у 95% больных из 2-й группы и у 100% пациентов из 3-й. Итогом этого стало развитие рецидива ФП у 32% больных 2-й группы и у 14% пациентов 3-й. У большинства (81%) лиц из 1-й группы не выявлялось возврата проведения импульса по ЛВ (пациенты без рецидива ФП). Итак, вероятность возврата электрического импульса по ЛВ после РЧА была меньшей (в 2,3 раза) на фоне присоединения ААТ в первые 6 мес.

Несмотря на многочисленные исследования, современные клинические рекомендации (РКО/ВНОА/АССХ, АНА/АСС/НРС, НРС/ЕНРА/ЕАС) не дают ответа на вопрос: необходимо ли назначать ААП после РЧА ЛВ, выполненной по поводу ФП, и если да, то, как долго? Достаточно часто пациенты после РЧА возобновляют прием ААП, безуспешно применяемых до процедуры. Российские и международные рекомендации обсуждают возможность назначения после РЧА (особенно при не успешности этой процедуры) ААП или I, или III класса. Некоторые исследователи указывают на целесообразность назначения ААП всем пациентам после РЧА в первые 3 мес [29, 45, 46].

Ряд исследований показал, что ААП, назначаемые в первые 6 нед после РЧА, способны предотвратить рецидив постабляционной пароксизмальной ФП только в пределах «слепого периода» без оказания какого-либо профилактического влияния к 6-му месяцу [47, 48]. В исследование 5A (Antiarrhythmics after ablation of atrial fibrillation) больным ($n=110$) с пароксизмальной ФП после РЧА либо сразу назначались ААП на 6 нед, либо лечение этими препаратами не проводилось [47]. Выбор ААП осуществлялся лечащими врачами эмпирически (средние суточные дозы пропранолола 479±115 мг/сут, флекаинида – 206±54 мг, соталола – 174±41 мг, дофетилида – 500 мкг). На фоне приема ААП после РЧА у пациентов значимо реже в «слепой период» развивалась первичная конечная точка (аритмии длительностью более 24 ч/без выраженных симптомов, требующих госпитализации, кардиоверсии, инициации или изменения ААТ), чем при отсутствии ААТ (у 19% больных vs 42% больных соответственно); $p=0,005$. Следует отметить, что достигнутый позитивный эффект при раннем назначении ААТ после РЧА достоверно не увеличивал риск серьезных ПЭ, связанных с приемом ААП. В то же время анализ данных через 6 мес не продемонстрировал достоверных различий в предупреждении рецидивов ФП между двумя тактиками ведения пациентов после РЧА: аритмия развивалась у 28% пациентов на ААТ vs 32% пациентов без ААТ ($p=0,84$) [37].

В исследовании J.Gu и соавт. были обследованы 123 пациента с персистирующей формой ФП, перенесшие РЧА ЛВ [44]. Больные распределялись в группу комбинированной ААТ (прием препаратов класса IC и III) и группу монотерапии ААП (прием препарата либо из класса IC, либо из класса III). Только в первые 2 мес «слепого периода» после РЧА произошло

уменьшение количества аритмий без профилактического эффекта к 12-му месяцу наблюдения. При этом противоаритмический эффект комбинации ААП был в 1,7 раза выше (рецидивы развивались у 27,4% лиц), чем монотерапии (рецидивы были у 47,5%); $p=0,021$. Данные указывают на большую клиническую эффективность комбинированной ААТ в предупреждении развития ФП после РЧА в ранний постаблационный период.

Р.Саррато и соавт. сообщили, что успех РЧА и ААТ зависит от типа ФП [49]. К концу 1-го года после РЧА при отсутствии ААТ рецидивы аритмий отмечались у 74,9% пациентов с пароксизмальной формой и у 64,8% больных с персистирующей формой; при добавлении ААТ для поддержания СР эффективность РЧА увеличилась и достигалась у 83,5% лиц и 72,0% лиц соответственно.

Каким ААП следует отдавать предпочтение для предупреждения рецидивов предсердных аритмий после РЧА у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП? В ряде работ у больных после РЧА ЛВ как в ранние, так и в отдаленные сроки продемонстрировано отсутствие профилактического антиаритмического эффекта при приеме флекаинида, этацизина, аллапинина [34, 50].

В 2014 г. опубликованы результаты проспективного рандомизированного исследования AMIO-CAT (Recurrence of arrhythmia following short-term oral AMIOdarone after CATHeter ablation for atrial fibrillation), в котором оценивалась эффективность 8-недельной терапии амиодароном (vs плацебо) в профилактике рецидивов ПТ после первичной/повторной РЧА ЛВ у 212 пациентов с пароксизмальной или персистирующей ФП [51]. К 6-му месяцу не было получено достоверных различий по влиянию на первичную конечную точку (любой рецидив симптомной или асимптомной ПТ длительностью более 30 с после окончания «слепого периода») между группами амиодарона и плацебо (развитие первичной точки было у 39% пациентов vs 48% пациентов соответственно); $p=0,18$. Однако амиодарон в течение 3-месячного «слепого периода» достоверно снижал частоту госпитализаций пациентов из-за рецидивов ПТ (на 57%, $p=0,006$) и выполненных кардиоверсий (на 64%, $p=0,0004$). При этом только у больных с персистирующей формой ФП, получавших после РЧА амиодарон, произошло достоверное уменьшение частоты госпитализаций (ОР 0,39; 95% ДИ 0,21–0,71; $p=0,004$) и количества кардиоверсий (ОР 0,32; 95% ДИ 0,17–0,55; $p<0,0014$) в течение 3-месячного «слепого периода» (у пациентов с пароксизмальной формой таких результатов не получено). Позитивное влияние амиодарона на снижение частоты кардиоверсий у лиц с персистирующей ФП сохранялось до 6 мес (ОР 0,48; 95% ДИ 0,27–0,84); $p=0,013$.

Таким образом, полезные противоаритмические эффекты краткосрочной терапии амиодароном в поддержании СР (увеличение времени до развития первого рецидива в первые 3 мес после РЧА) могут быть определенной стратегией ведения пациентов после РЧА, прежде всего с персистирующей формой ФП. Следует заметить, что после РЧА у больных в группе плацебо и в группе амиодарона обнаруживалось улучшение показателей КЖ (физического и ментального компонента по опроснику SF-36). В исследовании AMIO-CAT не обнаружено различий в частоте развития ПЭ между группами плацебо и амиодарона (у 18% пациентов vs 24% пациентов соответ-

ственно); $p=0,30$. Одна из причин отсутствия токсического эффекта на терапии амиодароном – очевидно, его краткосрочное применение (в течение 8 нед).

В другом рандомизированном исследовании изучалась действенность ААП класса IC – пропafenона (450 мг/сут) в сравнении с группой плацебо для предупреждения рецидивов аритмии в раннем послеоперационном периоде у пациентов с пароксизмальной формой ФП, которым проводилась антральная РЧА устья ЛВ [52]. Ранние послеоперационные ПТ в первые 3 мес после РЧА отмечались у 57% пациентов (в группе пропafenона – у 53,4%, а в группе плацебо – у 61,1%); $p=0,11$. Между группами выявлялись различия в частоте развития ранних рецидивов ПТ (по данным ХМ ЭКГ). Так, на терапии пропafenоном (vs плацебо) реже встречались неустойчивые ПТ (на 2-м месяце – $5,2\pm 3,54$ vs $19,7\pm 5,64$ соответственно; $p<0,05$; на 3-м месяце – $4,2\pm 2,19$ vs $19,9\pm 6,6$; $p<0,05$), устойчивые пароксизмы (на 2-м месяце – $2,49\pm 2,2$ vs $6,2\pm 4,3$; $p<0,05$, на 3-м месяце – $2,05\pm 2,14$ vs $6,25\pm 5,24$); $p<0,05$. Результативность пропafenона (vs плацебо) в профилактике ранних рецидивов предсердных аритмий подтверждалась меньшей длительностью (практически в 2 раза) пароксизмов по данным ХМ ЭКГ (через 2 мес – 38,5 мин vs 79,9 мин соответственно; $p<0,05$; и через 3 мес – 36,6 мин vs 76,7 мин); $p<0,05$. Уже месячный прием пропafenона уменьшал количество медикаментозных (94 vs 123 на плацебо; $p<0,05$) и электрических (15 vs 23 плацебо; $p<0,05$) кардиоверсий, что подтверждает его действенность на пике воспалительного процесса в ЛП вследствие РЧА. Параллельно с этим сокращалась необходимость в госпитализации пациента для купирования аритмии: на 1-м месяце были госпитализированы 17 пациентов vs 28 пациентов на плацебо ($p<0,05$), на 3-м месяце – 8 больных vs 21 больной на плацебо ($p<0,05$). В связи с частыми рецидивами симптомных ФП на повторную РЧА были направлены 22,4% лиц из группы пропafenона и 25,9% из группы плацебо. Очевидно, что назначение пропafenона после РЧА пациентам с пароксизмальной ФП способно уменьшить потребность в госпитализации или кардиоверсии в «слепой период» после РЧА устья ЛВ без повышения риска серьезных ПЭ, связанных с длительным применением ААП.

Таким образом, в настоящее время назначение ААП может быть инициировано в постаблационный период с целью профилактики ранних рецидивов ФП (обычно первые три месяца), возможного лечения ПТ в разные периоды после РЧА и уменьшения клинических симптомов развившихся НРС. Желание врачей снизить частоту симптомных и асимптомных рецидивов ФП «рождает» сопротивление к прекращению приема ААТ в конце «слепого периода», хотя эффективность ААТ в поздний период после РЧА в поддержании СР все еще остается предметом дискуссии [53, 54]. В ряде случаев более длительный прием ААП можно рассматривать у молодых больных с высоким риском поздних рецидивов аритмий, при хорошей переносимости препаратов и их эффективности в сохранении СР. В целом добавление ранее неэффективных ААП в среднем на 10% повышает годовую эффективность РЧА (это 70% без ААТ). Сегодня окончательно не сформирована четкая позиция в отношении временных сроков прекращения ААТ, назначаемой пациентам после РЧА, что диктует необходимость проведения крупных клинических исследований для решения данной клинической проблемы [15, 34].

Собственное наблюдение

В настоящее время в ФГБУ ГНИЦ ПМ проводится наблюдение за 50 мужчинами (средний возраст $53,6 \pm 6,8$ года), которым была выполнена антральная РЧА устья ЛВ в связи с пароксизмами ФП. В план наблюдения за пациентом входит ведение «дневника пациента» (с ежедневным контролем симптоматических НРС, длительности приступа, жалоб во время и после аритмии, метода купирования, оценка переносимости ААП), проведение ХМ ЭКГ, нагрузочных тестов и ЭхоКГ, анализ ряда биохимических показателей (определение в крови уровней липидов и липопротеидов, фибриногена, ангиотензина II, маркеров воспаления и фиброза), анкетирование, оценивающее ежедневную физическую активность, психологический статус и КЖ. Пациентам после РЧА проводятся антикоагулянтная терапия (100%) и ААТ (34% получают пропafenон и 46% соталол). Больные (18%) не принимают ААП. За 3 мес наблюдения повторная РЧА в связи с частыми пароксизмами ФП, сопровождавшимися клинической симптоматикой, потребовалась 3 (6%) пациентам. При этом 1 больной принимал соталол, 2-й – пропafenон, а 3-й не принимал ААП. Ранние рецидивы ФП, не потребовавшие оперативного лечения, в дальнейшем были зарегистрированы у 5 (10%) пациентов, принимающих ААП, из них 3 больным назначался соталол и 2 лицам – пропafenон. Предварительные результаты исследования свидетельствуют об эффективности ААТ в первые 3 мес после РЧА устья ЛВ у лиц с пароксизмальной ФП. Однако данная информация требует дополнительного анализа и обсуждения.

Заключение

Снижение частоты возникновения постаблационных ПТ во время «слепого периода» может быть клинически значимым. Лечение ААП в рамках данного периода уменьшает вероятность госпитализации или кардиоверсии, а также не подвергает пациента риску серьезных ПЭ, связанных с их длительным применением. На сегодняшний день существует достаточно данных, свидетельствующих в пользу краткосрочного (первые 3 мес) применения ААП после катетерной аблации по поводу ФП. Большинство данных клинических исследований подтверждает эффективность назначения ААП сразу после РЧА устья ЛВ для снижения риска возникновения ранних рецидивов ПТ. В то же время отсутствие убедительных доказательств позитивного влияния ААП на частоту рецидивов НРС при долгосрочном наблюдении (более 6 мес) диктует необходимость поиска новых методов ведения таких пациентов для улучшения прогноза.

Итак, вопрос о длительности назначения ААП после РЧА и их эффективности остается открытым. Кроме того, надо учитывать, что данные об эффективности РЧА, полученные из клинических исследований не всегда соответствуют результатам даже самой лучшей реальной клинической практики. Об этом свидетельствуют результаты Европейского регистра, в который вошли 1300 пациентов после РЧА (72 центра из 10 Европейских стран, наблюдение – 1 год). Успешность РЧА без ААТ наблюдалась только у 40,7% пациентов, из них у 43,7% больных с пароксизмальной ФП, у 30,2% лиц с персистирующей ФП и у 36,7% пациентов с длительно персистирующей ФП, причем только 57,4% больным проводилось 24-часовое и более ХМ ЭКГ (асимптомные приступы встречались у 26% лиц, т.е. практически у 1/2 пациентов) [55].

Возможно, одним из немедикаментозных методов, потенцирующим положительные эффекты РЧА, ААП и устраняющим причины ранних/поздних рецидивов ПТ, будут физические тренировки, эффективность которых доказана у больных после острого инфаркта миокарда, инвазивных и хирургических вмешательств на сосудах сердца. В настоящее время авторами статьи выполняется рандомизированное клиническое исследование, в рамках которого апробируется новая программа физической реабилитации для пациентов с пароксизмальной формой ФП после РЧА устья ЛВ. Физические тренировки различного вида и интенсивности подбираются персонализировано и назначаются на фоне приема ААП (либо пропafenона, либо соталола) и антикоагулянтной терапии.

Таким образом, к каждому пациенту, подвергнутому РЧА в связи с пароксизмальной или персистирующей ФП, должен быть применен индивидуальный подход, при этом назначение ААТ должно базироваться на приоритетности поддержания СР. Для этого необходимо знать и идентифицировать предикторы рецидивов ФП и эффективно лечить ССЗ, вовлеченные в патогенез развития ФП.

Литература/References

1. Hrafnbjildur S, Thor A, Vilmundur G, David OA. Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation in Iceland and future projections. *Europace* 2011; 13: 1110–7.
2. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001; 86: 516–21.
3. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110: 1042–6.
4. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006; 114: 119–25.
5. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T et al. The Registry of the German Competence Network on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009; 11: 423–34.
6. Pillarisetti J, Lakkireddy D. Atrial fibrillation in Europe: state of the state in disease management! *Eur Heart J* 2014; 35: 3326–7.
7. Schotten U, Verbeule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation – a translational appraisal. *Physiological Reviews* 2011; 91 (1): 265–325.
8. January CT, Wann LS, Alpert JS et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *JACC* 2014. Doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.022.
9. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1834–40.
10. The Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347 (23): 1825–33.
11. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP et al. (AFFIRM Investigators) Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004; 109 (12): 1509–13.
12. Hagens VE, Van Gelder IC, Crijns HJ. Rate Control Versus Electrical Cardioversion Of Persistent Atrial Fibrillation (RACE) Study Group. *Card Electrophysiol Review* 2003; 7 (2): 118–21.
13. Carlsson J, Miketic S, Windeler J et al. Randomized trial of rate control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *JACC* 2003; 41 (10): 1690–6.

14. Сулимов ВА, Голицин С.П., Панченко Е.П. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические рекомендации. Рос. кардиол. журн. 2013; 4 (102; Прил. 3). / Sulimov VA, Golitsin S.P., Panchenko E.P. et al. Diagnostika i lechenie fibriljatsii predserdij. Klinicheskie rekomendatsii. Ros. kardiolog. zhurn. 2013; 4 (102; Pril. 3). [in Russian]
15. 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.
16. Noveria A, Kumar A, Wylie JV, Jr, Josephson ME. Catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008; 168: 581–6.
17. 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.
18. Pappone C, Augello G, Sala S, Gugliotta F et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: The APAF Study. *JACC* 2006; 48 (11): 2340–7.
19. Calkins H, Reynolds MR, Spector P et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2 (4): 349–61.
20. Brooks AG, Stiles MK, Laborde J et al. Outcomes of long-standing persistent atrial fibrillation ablation: A systematic review. *Heart Rhythm* 2010; 7 (6): 835–46.
21. Bonanno C, Paccanaro M, La Vecchia L et al. Efficacy and safety of catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2010; 11 (6): 408–18.
22. Shab AN, Mittal S, Sicrovsky TC et al. Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19 (7): 661–7.
23. Ouyang F, Tilz R, Chun J et al. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up. *Circulation* 2010; 122: 2368–77.
24. Nielsen JC, Johannessen A, Raatikainen P et al. Radiofrequency Ablation as Initial Therapy in Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2012; 367: 1587–95.
25. Hummel J, Michaud G, Hoyt R et al. Pbased RF ablation in persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2014; 11: 202–9.
26. Wokblu A, Hodge DO, Monahan KH et al. Long-term outcome of atrial fibrillation ablation: impact and predictors of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21 (10): 1071–8.
27. Haegeli LM, Calkins H. Catheter ablation of atrial fibrillation: an update. *Eur Heart J* 2014; 35: 2454–9.
28. Themistoclakis S, Schweikert RA, Saliba WJ et al. Clinical predictors and relationship between early and late atrial tachyarrhythmias after pulmonary vein antrum isolation. *Heart Rhythm* 2008; 5 (5): 679–85.
29. Oral H, Knight BP, Ozaydin M et al. Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40 (1): 100–4.
30. Grubman E, Pavri BB, Lyle S et al. Histopathologic effects of radiofrequency catheter ablation in previously infarcted human myocardium. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10 (3): 336–42.
31. Hsieh MH, Chiou CW, Wen ZC et al. Alterations of heart rate variability after radiofrequency catheter ablation of focal atrial fibrillation originating from pulmonary veins. *Circulation* 1999; 100 (22): 2237–43.
32. Andrade JG, Khairy P, Verma A et al. Early recurrence of atrial tachyarrhythmias following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012; 35 (1): 106–16.
33. Verma A, Kilicaslan F, Pisano E et al. Response of atrial fibrillation to pulmonary vein antrum isolation is directly related to re-summation and delay of pulmonary vein conduction. *Circulation* 2005; 112 (5): 627–35.
34. Salghetti F, Vizzardi E, Elmaghawry M et al. Need for Ongoing Anti Arrhythmic Drugs After Ablation of Atrial Fibrillation. Review. *Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery* 2013; 8: 204–15.
35. Heidebuchel H, Hindricks G. The year in cardiology 2014: arrhythmias and device therapy. *Eur Heart J* 2015; 36: 270–8.
36. Cai L, Yin Y, Ling Z, Su L et al. Predictors of late recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Int J Cardiol* 2013; 164 (1): 82–7.
37. 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.
38. Berkowitsch A, Greiss H, Vukajlovic D, Kuniss M et al. Usefulness of atrial fibrillation burden as a predictor for success of pulmonary vein isolation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28 (12): 1292–301.
39. Pokushalov E, Romanov A, De Melis M et al. Progression of atrial fibrillation after a failed initial ablation procedure in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized comparison of drug therapy versus reablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6 (4): 754–60.
40. Kerr CR, Humphries KH, Talajic M et al. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 2005; 149: 489–96.
41. De Vos CB, Pisters R, Nieuwlaat R et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 725–31.
42. Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J et al. Catheter ablation for atrial fibrillation: Are results maintained at 5 years of follow-up? *JACC* 2011; 57 (2): 160–6.
43. Ganesan A, Shipp NJ, Brooks AG et al. Long-term Outcomes of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: e004549 Doi: 10.1161/JAHA.112.004549.
44. Gu J, Liu X, Tan H et al. Extensive antiarrhythmic drugs after catheter ablation of persistent atrial fibrillation. *Acta Cardiol* 2012; 67 (4): 407–14.
45. Baman TS, Gupta SK, Billakanty SR et al. Time to cardioversion of recurrent atrial arrhythmias after catheter ablation of atrial fibrillation and long-term clinical outcome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20 (12): 1321–5.
46. Choi JJ, Pak HN, Park JS et al. Clinical significance of early recurrences of atrial tachycardia after atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21 (12): 1331–7.
47. Roux JF, Zado E, Callans DJ et al. Antiarrhythmics After Ablation of Atrial Fibrillation (5A Study). *Circulation* 2009; 120 (12): 1036–40.
48. Kumagai K, Ogawa M, Noguchi H et al. Electrophysiologic properties of pulmonary veins assessed using a multielectrode basket catheter. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (12): 2281–9.
49. Cappato R, Calkins H, Chen SA et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3 (1): 32–8.
50. Hayashi M, Miyauchi Y, Iwasaki YK et al. Three-month lower-dose flecainide after catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace* 2014; 16 (8): 1160–7.
51. Darkner S, Chen X, Hansen J, Pebrson S et al. Recurrence of arrhythmia following short-term oral AMIODARONE after CATHETER ablation for atrial fibrillation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (AMIO-CAT trial). *Eur Heart J* 2014; 35 (47): 3356–64.

-
52. 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): 47–52. / 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): 47–52.
53. 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.
54. Stabile G, Iuliano A, Agresta A et al. Antiarrhythmic therapy following ablation of atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013; 11 (7): 837–42.
55. Arbelo E, Brugada J, Hindricks G et al. Atrial Fibrillation Ablation Pilot Study I. The atrial fibrillation ablation pilot study: a European Survey on Methodology and results of catheter ablation for atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2014; 35: 1466–78.

Сведения об авторах

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

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

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

— * —

Ацетилсалициловая кислота у пациентов перед плановыми хирургическими вмешательствами

С.С.Алтареv[✉], О.Л.Барбараш

ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бул., д. 6

В обзоре литературы описываются риски и польза от проведения оперативных вмешательств у пациентов, получающих антитромбоцитарную терапию без отмены ацетилсалициловой кислоты в предоперационном периоде. Приводятся данные, подтверждающие умеренное повышение риска периоперационных кровотечений в случаях, когда операции проводятся на фоне аспиринотерапии. В то же время в большинстве случаев отмечаются значительное снижение риска периоперационных сердечно-сосудистых событий и повышение выживаемости после вмешательств, перед которыми не происходит отмена препаратов ацетилсалициловой кислоты.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, аспирин, хирургическое вмешательство, геморрагический риск, тромбоэмболический риск, кровотечение, периоперационные осложнения.

[✉]altarev@inbox.ru

Для цитирования: Алтареv С.С., Барбараш О.Л. Ацетилсалициловая кислота у пациентов перед плановыми хирургическими вмешательствами. КардиоСоматика. 2015; 6 (3):

Acetylsalicylic acid therapy in patients undergoing planned surgery

S.S.Altarev[✉], O.L.Barbarash

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 650002, Russian Federation, Kemerovo, Sosnovyi bul., d. 6

In a review, we described risks and benefits of surgery performed while continuing aspirin therapy in perioperative period. Aspirin therapy is associated with mild increase in surgery related bleeding risk. On the other hand, aspirin therapy leads to significant decrease of mortality and perioperative cardiovascular risk in most cases.

Key words: acetylsalicylic acid, aspirin, surgery, bleeding risk, ischemic risk, bleeding, perioperative complications.

[✉]altarev@inbox.ru

For citation: Altarev S.S., Barbarash O.L. Acetylsalicylic acid therapy in patients undergoing planned surgery. Cardiosomatics. 2015; 6 (3):

Антиромбоцитарная терапия является одним из важнейших элементов первичной и вторичной профилактики артериальных тромбозов и тромбоэмболий и играет особенно важную роль у пациентов, перенесших чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) [1]. Около 100 млн взрослых во всем мире подвергаются некардиохирургическим вмешательствам ежегодно, и до 40% из этих пациентов страдают ишемической болезнью сердца или имеют факторы ее риска [2, 3]. Было показано, что 5% пациентов, подвергшихся ЧКВ, понадобится проведение некардиального вмешательства в течение 1 года после стентирования [4]. Более того, хирургические вмешательства являются причиной отмены ацетилсалициловой кислоты (АСК) приблизительно у 30–40% пациентов [5].

Исходя из сказанного, можно отметить, что популяция пациентов, получающих 1 или 2 антиромбоцитарных препарата в предоперационном периоде хирургических вмешательств, представляет собой особую категорию больных, ставящих перед кардиологами, хирургами и анестезиологами проблему выбора между риском геморрагических осложнений на фоне продолжения антиромбоцитарной терапии и

тромбоэмболическим риском, связанным с несвоевременной отменой антиагрегантов. Целью настоящей статьи является представление взвешенной информации об этих рисках у пациентов, готовящихся к проведению разных типов хирургических вмешательств.

Фармакологическое действие и показания к назначению АСК

АСК относится к наиболее изученным антиромбоцитарным средствам, используемым в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, ее антиромбоцитарное действие было продемонстрировано в многочисленных клинических исследованиях [6]. АСК необратимо ацетилирует серин в положении 529 циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), предотвращая образование тромбоксана A₂, играющего ключевую роль в финальной фазе агрегации тромбоцитов [7]. Эффект АСК, хотя и необратимый для тромбоцитов, длится до тех пор, пока не образуется достаточное количество «новых» клеток. Несмотря на то, что срок жизни последних составляет 7–10 сут, восстановление агрегационной способности тромбоцитов может происходить гораздо рань-

Показания	Длительность аспиринотерапии	Класс рекомендаций и уровень доказательности
Первичная профилактика*	Длительно	IIb A [13]
<i>Вторичная профилактика</i>		
Острый коронарный синдром	Неопределенно долго	I A [14, 15]
Стабильная ишемическая болезнь сердца	Неопределенно долго	I A [16]
Цереброваскулярная болезнь	Неопределенно долго	I A [17]
Заболевания периферических артерий	Неопределенно долго	IB (IA)** [18]

*Только для пациентов с артериальной гипертензией и сниженной скоростью клубочковой фильтрации либо высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. **Уровень доказательности B для АСК, уровень доказательности A для антитромбоцитарной терапии.

ше: так, в популяции здоровых мужчин полное восстановление агрегационной способности тромбоцитов отмечалось к 3-м суткам отмены АСК [8]. Эффективное ингибирование ЦОГ-1 происходит даже при применении низких доз АСК. Высокодозовые режимы аспиринотерапии не продемонстрировали большую эффективность в сравнении с низкими дозами относительно степени ингибирования ЦОГ-1, но, наоборот, сопровождалась повышенным риском кровотечений. В настоящее время оптимальными считаются дозировки препарата от 75 до 162 мг/сут [9], и в целом не достигается дополнительного антитромбоцитарного эффекта при применении доз АСК, превышающих 300 мг/сут [10].

Результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований и метаанализов составили основу для определения АСК как ключевого элемента вторичной и, с серьезными оговорками, первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [9, 11, 12]. Согласно рекомендациям крупных международных ассоциаций аспиринотерапия должна начинаться и продолжаться неопределенно долго (при отсутствии абсолютных противопоказаний к ее назначению/продолжению) практически у всех пациентов с установленным диагнозом атеросклеротической болезни (табл. 1).

Геморрагический риск

К большому сожалению, несмотря на достаточно большое количество исследований, посвященных периоперационному геморрагическому риску на фоне продолжающейся антитромбоцитарной терапии, большая часть из них не обладала достаточной статистической мощностью, и лишь немногие из них представляли собой относительно крупные проспективные рандомизированные исследования. Причем последние были проведены в основном в популяции пациентов, подвергшихся ортопедическим (протезирование тазобедренного сустава) и кардиохирургическим (операции коронарного шунтирования – КШ) вмешательствам. Тем не менее анализ результатов этих исследований позволяет получить интересные данные относительно влияния приема АСК на исходы инвазивных процедур. Было показано, что проведение антитромбоцитарной терапии повышает риск спонтанных тяжелых кровотечений на 30–50% [9, 19]. Однако это номинальное повышение частоты осложнений в большинстве случаев не транслировалось на увеличение послеоперационной заболеваемости и смертности [19]. В популяции пациентов, подвергшихся нейрохирургическим процедурам, периоперационный прием АСК ассоциировался с повышенным риском развития послеоперационных внутримозговых гематом. Однако неблагоприятными исходами это сопровождалось лишь в отдельных случаях [20]. В исследовании A.Oscarsson и

соавт. [21], в котором сравнивались стратегии продолжения аспиринотерапии и отмены препарата в предоперационном периоде полостных и некоторых других (урологических, ортопедических) операций, кровотечения, потребовавшие реопераций, развились у 2 (2%) пациентов группы аспиринотерапии (в обоих случаях индексные вмешательства были урологическими) и ни у одного – в группе плацебо ($p=0,24$). Тем не менее суммарный объем кровопотери в группах сравнения не различался – 300 (100–600) мл и 300 (90–600) мл соответственно, $p=0,61$, – равно как не было получено различий по потребности в трансфузиях кристаллоидов, препаратов эритроцитов или свежезамороженной плазмы.

Тромбошемический риск

Результаты нескольких ключевых исследований продемонстрировали, что терапия препаратами АСК сопровождается значительным снижением частоты сердечно-сосудистых осложнений и смертности после острого коронарного синдрома и проведения ЧКВ [9]. Повышенный риск проведения хирургических вмешательств после выполнения стентирования коронарных артерий был впервые описан в 2000 г.: 8 из 25 пациентов, подвергшихся некардиохирургическим вмешательствам в течение 2 нед после стентирования коронарных артерий, умерли, в основном по причине развития инфаркта миокарда (ИМ) вследствие тромбоза стента [22]. Несмотря на то, что в последующих и более крупных исследованиях не удалось воспроизвести настолько драматичные результаты проведения хирургических вмешательств после имплантации стентов в коронарные артерии, тот факт, что эта популяция пациентов относится к категории особенно высокого риска, не вызывает в настоящее время сомнений. Так, в группе пациентов, которым проводится некардиальное вмешательство в раннем послеоперационном периоде коронарного стентирования, риск развития периоперационного ИМ и смерти в 5–10 раз выше, чем у аналогичных пациентов, подвергающихся той же самой операции в условиях максимально интенсивной медикаментозной терапии либо после адекватного срока между двумя вмешательствами [23].

Внезапное прекращение антитромбоцитарной терапии ассоциировано с прогрессирующим восстановлением функции тромбоцитов и, следовательно, может быть причиной «рикошетного синдрома», при котором физиологический баланс в системе гемостаза может быть сдвинут в сторону его протромботического компонента. После отмены АСК отмечаются чрезмерный синтез тромбоксана А₂ и снижение фибринолитической активности. Клинически синдром отмены АСК может проявляться в разных формах острого коронарного синдрома, нарушениях мозгового кровообращения и вести к развитию

сверхпоздних тромбозов стентов (более чем через 1 год после их имплантации).

В крупном метаанализе результатов исследований, куда были включены данные более 50 тыс. пациентов, получавших аспиринотерапию по поводу вторичной профилактики ишемической болезни сердца, было показано, что частота сердечно-сосудистых осложнений возрастала более чем в 3 раза после отмены АСК (отношение шансов – ОШ 3,1, $p < 0,001$), и этот риск был особенно акцентирован в группе пациентов с имплантированными коронарными стентами (ОШ 89,8, $p < 0,001$) [24]. Оценка времени, прошедшего от момента прекращения приема АСК до развития нежелательного события, показала, что в среднем этот период составлял 10,7 дня (95% доверительный интервал – ДИ 10,3–11,1 дня) [24]. Сходные данные получены в исследованиях J.Collet и соавт. [25, 26] и E. Ferrati и соавт. [27], в которых оценивалось время, прошедшее от момента отмены АСК до развития острого коронарного синдрома; ни в одном случае оно не превысило 12 сут (размах от 10,0±1,9 до 11,9±0,8 дня).

W.Burger и соавт. [19] провели обзор клинических исследований, посвященный проблемам кардиоваскулярного риска после предоперационной отмены АСК относительно риска кровотечений при продолжении его приема. Установлено, что отмена АСК предшествует развитию приблизительно каждого 10-го случая острого кардиоваскулярного события со средним интервалом между прекращением приема препарата и развитием острых цереброваскулярных событий, равным 14,3±11,3 дня, острых кардиоваскулярных событий – 8,5±3,6 дня, острой ишемии нижних конечностей – 25,8±18,1 дня. В другой работе изучалось влияние отмены АСК на развитие цереброваскулярных событий. Было показано, что после коррекции по факторам риска прекращение аспиринолечения (по причине планирующегося хирургического вмешательства, геморрагических осложнений, деменции либо по решению лечащего врача) ассоциировалось с трехкратным повышением риска развития нарушений мозгового кровообращения в течение 4 нед после отмены АСК (ОШ 3,4, 95% ДИ 1,1–10,6), и среднее время от прекращения приема препарата до развития цереброваскулярного события составило 9,5±7 дней [28].

В 2010 г. были опубликованы результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования [29], в котором оценивался риск рецидивирующих кровотечений на фоне продолжения низкодозовой аспиринолечения (назначенной с целью вторичной профилактики сосудистых событий) у пациентов с состоявшимся язвенным кровотечением. Пациенты были рандомизированы в группы продолжения приема АСК (в дозе 80 мг/сут) и плацебо. Срок лечения составил 8 нед. Тридцатидневная частота кровотечений составила 10,3% в группе АСК и 5,4% – в группе плацебо, однако общая смертность в течение срока лечения (8 нед) была значимо ниже в группе аспиринолечения (1,3% против 12,9% в группе плацебо, 95% ДИ для разницы пропорций 3,7–19,5%); эта разница сохранялась даже после исключения случаев смерти вследствие желудочно-кишечных осложнений. Авторы исследования сделали вывод, что продолжение аспиринолечения даже в условиях активного язвенного кровотечения может сопровождаться снижением смертности по причине уменьшения риска развития кардио- и цереброваскулярных событий.

Аспиринотерапия при разных типах вмешательств

Малые вмешательства

Дерматологические, стоматологические и ряд других вмешательств относятся к процедурам с низким геморрагическим риском. Например, имеются данные, подтверждающие безопасность проведения вмешательств в полости рта на фоне продолженной аспиринолечения [30]. В обзоре исследований [31] проводилась оценка геморрагических осложнений, связанных с проведением антитромбоцитарной терапии перед дерматологическими вмешательствами, которые включали в себя биопсии, эксцизии и ряд других процедур. Авторы обзора пришли к заключению, что монотерапия АСК или клопидогрелом (либо двойная антитромбоцитарная терапия) должна быть продолжена в периоперационном периоде этих процедур. Аналогичные данные относительно минимального риска, связанного с приемом АСК при дерматологических процедурах, были получены в другом обзоре [32]. В то же время в ретроспективном исследовании, проведенном R.Cook-Norris и соавт. [33], было показано, что любая комбинация антитромбоцитарных препаратов на основе клопидогрела сопровождается в 8–28 раз большим числом кровотечений, чем монотерапия АСК либо отсутствие антитромбоцитарной терапии. Тем не менее ни одно из кровотечений не было жизнеугрожающим.

Рекомендации Американской коллегии торакальных врачей (American College of Chest Physicians, ACCP) [34] для этой категории вмешательств приведены в таблице 2.

Эндоскопические вмешательства

В крупном одноцентровом ретроспективном исследовании оценивался геморрагический риск при проведении колоноскопической полипэктомии у пациентов, принимавших и не принимавших АСК/нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Из 1174 пациентов, включенных в исследование, 502 человека (43%) принимали интересующие препараты. Частота кровотечений значимо не различалась в группах сравнения (3,2 и 3,0% соответственно, $p > 0,05$) [35]. В двух других ретроспективных исследованиях также не было продемонстрировано повышения геморрагического риска, ассоциированного с проведением эндоскопической полипэктомии у пациентов, принимающих АСК/НПВП [36, 37]. Тем не менее крупных проспективных исследований, посвященных применению АСК перед эндоскопическими процедурами, проведено не было. Соответственно сказанному, Американское общество гастроинтестинальных эндоскопистов (American Society for Gastrointestinal Endoscopy) в своих рекомендациях признает недостаток «высококачественных» данных для того, чтобы сформировать однозначное мнение о применении АСК перед всеми эндоскопическими процедурами. Тем не менее в документе рекомендуется продолжить аспиринолечение перед проведением большинства эндоскопических процедур; при запланированных процедурах высокого риска (полипэктомия, эндоскопический гемостаз и др.) врачи могут принять решение об отмене АСК за 5–7 дней до процедуры (в зависимости от показаний к назначению антиагрегантов). Только при наличии активного желудочно-кишечного кровотечения рекомендовано прекратить прием антиагрегантов до достижения гемостаза [38].

Сосудистые вмешательства

В одной из ранних работ, двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором изучалось влияние аспиринотерапии на исходы каротидной эндалтерэктомии, хирурги были не способны различить пациентов, принимавших АСК либо плацебо, только на основании паттернов интраоперационной кровопотери [39]. Последующие данные подтвердили безопасность проведения сосудистых вмешательств на фоне аспиринотерапии. В одной из работ было показано, что прием АСК в этой популяции пациентов сопровождался повышением частоты послеоперационных кровотечений лишь на 2,46% [40]. В недавнем ретроспективном исследовании пациентов, подвергшихся каротидной эндалтерэктомии, оценивались геморрагические осложнения в зависимости от режимов антитромбоцитарной терапии. Было показано отсутствие различий по частоте послеоперационных кровотечений в группах аспиринотерапии и отмены препарата [41]. Результаты проспективного исследования антитромбоцитарной терапии (монотерапии АСК против комбинированной терапии АСК и клопидогрелом), проведенного в группе пациентов с ишемией нижних конечностей [42], показали сопоставимость частоты больших (10 и 14% соответственно, $p=0,56$) и малых (21 и 34% соответственно, $p=0,12$) кровотечений в группах сравнения.

Некоронарные несосудистые вмешательства

М.Eng и соавт. [43] ретроспективно проанализировали применение антитромбоцитарных препаратов при трансплантации почек. Потребность в гемотрансфузиях, степень изменения уровня гемоглобина и длительность пребывания в стационаре не различались в группах аспиринотерапии и ее отсутствия. В многочисленных других исследованиях также было продемонстрировано отсутствие увеличения частоты больших кровотечений при проведении трансректальной биопсии предстательной железы на фоне продолжающейся аспиринотерапии [44, 45]. В то же время данные относительно взаимосвязи проведения аспиринотерапии и исходов трансуретральной резекции предстательной железы (ТУРПЖ) неоднозначны. Применение АСК может быть причиной развития серьезных геморрагических осложнений при проведении ТУРПЖ, частично вследствие интенсивного кровоснабжения предстательной железы и частично по причине синтеза в ней эндогенной урикиназы. В нескольких ранних исследованиях было показано, что проведение ТУРПЖ на фоне приема АСК сопровождалось повышенным темпом кровопотери и более высокой потребностью в гемотрансфузиях [46, 47]. В более позднем проспективном исследовании было показано, что прием АСК в дозе 150 мг в сутки в периоперационном периоде ТУРПЖ сопровождался значимо большим объемом отделяемого по дренажам в группе АСК по сравнению с группой плацебо – медиана 284 (196–660) мл против 144 (75–379) мл соответственно, $p=0,011$, – что тем не менее не требовало проведения дополнительных гемотрансфузий [48]. В то же время в работе M.Ala-Oras и соавт. [49] было продемонстрировано, что в группе пациентов, длительно принимавших АСК в дозе 250 мг/сут, проведение ТУРПЖ не приводило к более высокой кровопотере, чем в группе не принимавших препарат пациентов (358 и 478 мл соответственно).

В небольшом observationalном исследовании пациентов, подвергшихся незапланированному абдо-



ВЫБОР СПЕЦИАЛИСТОВ¹ для первичной и вторичной профилактики²

- инфаркта миокарда
- ишемического инсульта
- стабильной и нестабильной стенокардии
- тромбозов глубоких вен
- тромбоэмболии после операций

Рег. уд. П NO13722/01 от 01.11.2011

ТРОМБО АСС[®]

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА 50 мг и 100 мг
таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой, №28 и №100



таблетка покрыта кишечнорастворимой пленочной оболочкой



уменьшает раздражающее действие на слизистую оболочку желудка²



имеет 2 оптимальные дозировки – 50 мг и 100 мг для приема один раз в сутки²



можно купить в аптеке без рецепта врача



доступен каждому пациенту для длительной терапии



новая экономичная упаковка №100

ПРОТИВ ИНФАРКТА И ИНСУЛЬТА!

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

1. Частота назначений специалистами ТН АСК-группы, Comcon, ноябрь 2014
2. Более подробная информация – в инструкции по медицинскому применению препарата.

TRASS-0107-RU-668

Производитель:

«Ланнахер Хайльмиттель ГмбХ», Австрия
Держатель рег. уд.: ООО «ВАЛЕАНТ»,
Россия, 115162, г. Москва,
ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5

VALEANT

РЕКЛАМА

Таблица 2. Рекомендации по проведению антитромбоцитарной терапии перед разными типами хирургических вмешательств		
Тип операции	Рекомендации	Класс рекомендаций и уровень доказательности
Малые вмешательства (АССР)	Продолжать терапию АСК у пациентов, готовящихся к проведению малых стоматологических или дерматологических процедур, если поводом для назначения препаратов АСК служит вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний	2С* [34]
Некоронарные несосудистые вмешательства		
Рекомендации АССР/АНА	Проведение периоперационной антитромбоцитарной терапии должно определяться консенсусным решением лечащего врача и пациента	I С [56]
	В случаях, когда кардиальный риск перевешивает геморрагический у пациентов, не имеющих коронарных стентов и подвергающихся неэкстренному/несрочному некардиальному хирургическому вмешательству, может быть целесообразным продолжить аспирилотерапию в периоперационном периоде	IIb В [56]
	У пациентов, не имеющих коронарных стентов и подвергающихся плановым некардиальным некаротидным вмешательствам, начало или продолжение аспирилотерапии неэффективно	III: отсутствие пользы В (С)** [56]
Рекомендации АССР	Пациентам, имеющим умеренный либо высокий риск развития сердечно-сосудистых событий и получающим аспирилотерапию, которым требуется проведение некардиального вмешательства, рекомендовано продолжение аспирилотерапии в периоперационном периоде вместо ее прекращения	2С* [34]
	У пациентов, имеющих низкий кардиоваскулярный риск и принимающих препараты АСК, рекомендуется прекратить прием препарата за 7–10 дней до операции	2С* [34]
Операции КШ (АССР/АНА, АССР)	Прием АСК в дозе 100–325 мг/сут рекомендован всем пациентам, готовящимся к проведению операций КШ	I В (2С)* [18]

*Классификация классов рекомендаций, предложенная АССР, класс 2С относится к «слабым рекомендациям», полученным на основании результатов обсервационных исследований. **Для случаев, когда риск развития ишемических событий перевешивает риск хирургических кровотечений, уровень доказательности С.

минальному вмешательству (аппенд- или холецистэктомии), было показано, что периоперационный прием АСК не влиял на частоту развития геморрагических осложнений [50]. В более поздней работе, где были проанализированы данные 212 пациентов, госпитализированных по поводу травмы (за исключением внутричерепных повреждений) [51], из которых 67 человек принимали АСК, клопидогрел, варфарин или любую их комбинацию, было показано, что в группе пациентов, принимавших антитромбоцитарные препараты, отмечалась более длительная госпитализация (11,5 дня против 8,8 дня в группе пациентов, не принимавших эти препараты, $p=0,04$), тем не менее по другим конечным точкам, включая смертность (13,4% против 9,7% соответственно, $p=0,41$), различий получено не было. В проспективном исследовании типа «случай–контроль» пациентов с переломом шейки бедренной кости было показано, что у пациентов, принимавших АСК в периоперационном периоде, объем кровопотери и динамика гематокрита значимо не отличались от таковых в группе пациентов без антитромбоцитарной терапии, однако потребность в гемотрансфузиях в 1-й группе была выше (37,5 и 17,3% соответственно, $p<0,05$) [52]. В исследовании, проведенном Y.Anekstein и соавт. [53], было показано, что прием АСК в дозе 100 мг/сут пациентами, подвергающимися хирургическим вмешательствам по поводу проксимального перелома бедренной кости, сопровождается большей потребностью в гемотрансфузиях (на 0,5 дозы, $p=0,007$) в сравнении с лицами, не принимавшими антиагреганты; в то же время не было отмечено межгрупповых различий по динамике уровня гемоглобина, частоте развития осложнений и объему кровопотери. В другой работе [54] проводилось проспективное наблюдение за 121 пациентом, подвергшимся хирургическим вмешательствам на руках на фоне монотерапии АСК или клопидогрелом либо их комбинации. Было зафиксировано только одно геморрагическое осложнение (гематома) у пациента, принимавшего клопидогрел.

В немногочисленных рандомизированных исследованиях было продемонстрировано положительное влияние предоперационной аспирилотерапии на исходы некардиальных вмешательств. В исследовании A.Oscarsson и соавт., в которое включались пациенты с планируемыми большими полостными и ортопедическими вмешательствами, было, например, показано, что прием АСК вплоть до дня операции сопровождался снижением относительного риска развития основных сердечных нежелательных явлений на 80% (95% ДИ 9,2–95%, $p=0,02$) с числом больных, которых необходимо пролечить для предотвращения одного неблагоприятного исхода, равным 14 (95% ДИ 7,6–78) [21].

В 2014 г. закончилось крупное рандомизированное исследование POISE-2 (Perioperative Ischemic Evaluation 2 – Второе исследование оценки периоперационных ишемических событий), результаты которого могли бы ответить на многие вопросы, касающиеся аспирилотерапии в предоперационном периоде некардиальных вмешательств [55]. В нем изучалось влияние низкодозовой аспирилотерапии на 30-дневный риск смерти либо развития нефатального ИМ у пациентов, подвергшихся некардиальным вмешательствам. В исследование были включены 10 010 пациентов, из которых 4998 были включены в группу аспирилотерапии. Большая часть пациентов (около 80%) подверглись ортопедическим, урологическим, гинекологическим и абдоминальным вмешательствам. Первичная конечная точка (совокупная частота смертельных исходов и случаев развития нефатального ИМ) встречалась с одинаковой частотой в группах сравнения (7,0% в группе аспирилотерапии и 7,1% в группе плацебо, отношение рисков – ОР 0,99, 95% ДИ 0,86–1,15, $p=0,92$), равно как не было получено различий в отношении частоты развития ИМ (6,2 и 6,3% соответственно, ОР 0,98, 95% ДИ 0,84–1,15, $p=0,85$) и нарушений мозгового кровообращения (0,3 и 0,4% соответственно, ОР 0,84, 95% ДИ 0,43–1,64, $p=0,62$). В то же время в группе аспирилотерапии был

повышен риск больших кровотечений (4,6% против 3,8% в группе плацебо, ОР 1,23, 95% ДИ 1,01–1,49, $p=0,04$). Эти результаты были в основном консистентны в разных стратах и подгрупповых анализах результатов исследования (за исключением частоты развития нарушений мозгового кровообращения) [55]. Тем не менее следует отметить, что результаты исследования вызывают больше вопросов (дизайн исследования типа 2/2 – помимо АСК изучался еще клоидин; лишь каждый третий пациент из включенных имел в анамнезе признаки сосудистых заболеваний и т.д.), чем ответов.

Приведенные данные позволили Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца (American College of Cardiology Foundation – ACCF/American Heart Association – АНА) в 2014 г. сформулировать следующие рекомендации:

- проведение периоперационной антитромботической терапии должно определяться консенсусным решением лечащего врача и пациента (класс рекомендаций I, уровень доказательности С);
- в случаях, когда кардиальный риск перевешивает геморрагический у пациентов, не имеющих коронарных стентов и подвергающихся неэкстренному/несрочному некардиальному хирургическому вмешательству, может быть целесообразным продолжить аспиринотерапию в периоперационном периоде (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B);
- у пациентов, не имеющих коронарных стентов и подвергающихся плановым некардиальным некаротидным вмешательствам, начало или продолжение аспиринотерапии неэффективно (класс рекомендаций III: отсутствие пользы, уровень доказательности B); для случаев, когда риск развития ишемических событий перевешивает риск хирургических кровотечений, уровень доказательности C при том же классе рекомендаций [56].

АССР в своих рекомендациях отмечает, что пациентам, имеющим умеренный либо высокий риск развития сердечно-сосудистых событий и получающим аспиринотерапию, которым требуется проведение некардиального вмешательства, предполагается продолжение аспиринотерапии в периоперационном периоде вместо ее прекращения (класс рекомендаций 2C). В то же время у пациентов, имеющих низкий кардиоваскулярный риск и принимающих препараты АСК, рекомендуется прекратить прием препарата за 7–10 дней до операции (класс рекомендаций 2C) [34].

Кардиохирургические вмешательства

В простом слепом одноцентровом рандомизированном исследовании аспиринотерапии перед операциями КШ [57] в группе аспиринотерапии были отмечены значимо больший объем послеоперационной кровопотери (608 ± 360 мл против 483 ± 252 мл в группе плацебо, $p=0,005$) и потребность в трансфузиях эритроцитов ($1,3\pm 1,0$ дозы и $0,9\pm 1,0$ дозы соответственно, $p=0,008$). Тем не менее госпитальная заболеваемость и смертность в группах сравнения не различались. В то же время в большом количестве исследований была показана безопасность стратегии проведения низкодозовой аспиринотерапии перед вмешательствами на сердце [58, 59]. В работе Preisman S. и соавт. [60] было показано, что подтвержденная аспириноиндуцированная дисфункция тромбоцитов не сопровождалась повышением склонности к развитию геморрагических осложне-

ний после операций КШ. В исследовании, включившем 12 023 пациента, подвергшихся КШ, показано, что в группе пациентов, продолживших прием АСК до момента операции (2519 человек), отмечался сопоставимый объем отделяемого по дренажам и потребности в гемотрансфузиях по сравнению с пациентами, прекратившими прием АСК по крайней мере за 5 сут до вмешательства (9504 человека) [61].

В 2005 г. K.Vybee и соавт. [62] опубликовали результаты когортного исследования, включившего 1636 пациентов, кому проведено первичное КШ. Пациенты были разделены на 2 группы: получавшие АСК в течение 5 сут до операции (1316 человек) и не получавшие (320 человек). Скорректированная по факторам риска госпитальная смертность была ниже в группе АСК (ОШ 0,3, 95% ДИ 0,2–0,8, $p=0,007$), при этом значимых различий в частоте гемотрансфузий либо реопераций отмечено не было (ОШ 1,2, 95% ДИ 0,9–1,5, $p=0,28$). В метаанализе результатов 50 исследований, посвященных операциям КШ, было показано увеличение объема послеоперационной кровопотери в среднем на 300 мл [63], что определено не может перевешивать пользу от приема препарата в этой категории пациентов. В систематическом обзоре рандомизированных и обсервационных исследований [64] предоперационное ведение пациентов на АСК ассоциировалось с увеличением объема послеоперационной кровопотери (разница между группами 114 мл) и потребности в гемотрансфузиях (разница между группами 0,3 дозы) без значимых различий в частоте реопераций. При проведении подгруппового анализа авторы пришли к заключению, что частота кровотечений может быть минимизирована при использовании доз АСК меньших, чем 325 мг/сут. К аналогичным выводам пришли авторы другого систематического обзора, посвященного проблемам периоперационного применения АСК у пациентов с КШ [65]. Было показано, что в рандомизированных клинических исследованиях предоперационный прием АСК повышал объем послеоперационной кровопотери (разница между группами 105 мл, $p=0,016$), однако не увеличивал потребность в гемотрансфузиях (разница между группами 0,6 дозы, $p=0,072$), частота реопераций была значимо больше в группе предоперационного АСК (ОШ 2,5, 95% ДИ 1,2–5,4, $p=0,017$). При проведении подгруппового анализа было показано, что в исследованиях с применением дозы АСК ≥ 325 мг/сут продемонстрировано значительное увеличение частоты кровотечений (разница между группами 230 мл, $p=0,033$), в то время как в работах с применением более низких доз АСК уровни кровопотери были сопоставимы в группах АСК и его отмены (разница между группами 65 мл, $p=0,134$) [47].

Исходя из данных проведенных исследований, ACCF/АНА рекомендовали прием АСК в дозе 100–325 мг/сут всем пациентам, готовящимся к проведению операций КШ (класс рекомендаций I, уровень доказательности B) [66]. Аналогичные рекомендации были даны АССР с классом рекомендаций 2C [34].

Осложнения аспиринотерапии

Несмотря на применение АСК в низких дозировках, проведение аспиринотерапии нередко сопровождается развитием нежелательных явлений. Большая часть из них определяется фармакодинамическими особенностями препарата (ингибированием синтеза тромбоксана и простагландинов), проявляясь геморрагическими осложнениями (особенно же-

лудочно-кишечными), по праву считающимися самыми серьезными нежелательными явлениями, связанными с приемом АСК [67, 68]. Кроме того, известно, что на фоне приема АСК в 2,5 раза повышается риск желудочно-кишечных кровотечений (по сравнению с плацебо) [69]. В связи с потенциальными нежелательными явлениями, связанными с приемом АСК, и несмотря на его очевидные благоприятные эффекты его отмена либо по рекомендации лечащего врача, либо самостоятельно пациентом является, к сожалению, нередким явлением. Прекращение приема препарата происходит чаще всего по причине нечетких врачебных рекомендаций, низкого комплаенса либо низкой переносимости нежелательных явлений.

Одним из возможных путей профилактики развития НПВП-гастропатии является использование кишечнорастворимых форм АСК. Кишечнорастворимые формы не позволяют ей контактировать со слизистой оболочкой желудка, а растворение таблеток происходит в дистальных отделах тонкого кишечника. Одним из представителей кишечнорастворимых форм АСК является Тромбо АССР производства компании Lannacher Neilmittel (Австрия). Препарат выпускается в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, растворимой в кишечнике, в дозировке по 50 и 100 мг.

Было показано, что применение кишечнорастворимых форм АСК позволяет уменьшить раздражающее его действие на слизистую оболочку желудка и улучшить его переносимость, а также реже провоцирует диспепсические явления [70–73]. Следует, однако, отметить, что есть данные, которые могут свидетельствовать о неблагоприятном влиянии кишечнорастворимого АСК на состояние слизистой оболочки тонкого кишечника [74].

В ряде исследований было показано, что у препаратов АСК, выпускаемых в виде таблеток с защитным покрытием, антитромбоцитарные свойства могут быть менее выраженными по сравнению с обычной растворимой формой препарата [75–77], и это может служить одной из причин резистентности к препаратам АСК [78]. Тем не менее в других работах значимых различий в степени подавления функции тромбоцитов между разными формами АСК получено не было [79]. Более того, ряд авторов предполагают, что даже в дозах менее 100 мг/сут кишечнорастворимая АСК способна в той же степени подавлять функцию тромбоцитов, что и «простая» АСК [80]. Как бы то ни было, следует отметить, что большая часть доказательной базы, собранной в отношении фармакокинетических различий кишечнорастворимой АСК и АСК в форме немедленного высвобождения, собрана в небольших исследованиях с коротким сроком наблюдения за пациентами (обычно 7–14 дней); кроме того, часто участниками этих исследований являлись здоровые (относительно) добровольцы, а изучаемые конечные точки были гетерогенны.

При оценке клинической эффективности кишечнорастворимых форм был продемонстрирован положительный эффект от их приема в исследовании ISIS-2 (Second International Study Of Infarct Survival – Второе международное исследование выживаемости при ИМ). В нем сравнивались стратегии лечения ИМ с помощью применения АСК, введения стрептокиназы, комбинации указанных методов лечения либо их отсутствия. В этом протоколе применялся препарат АСК в виде покрытой кишечнорастворимой формы в дозе 162 мг/сут (кроме нагрузочной дозы, когда таб-

летку препарата необходимо было разжевать). В течение 5-недельного срока лечения в группе АСК отмечалось снижение частоты развития фатальных сердечно-сосудистых событий по сравнению с плацебо (9,4 и 11,8% соответственно, снижение относительного риска на $23 \pm 4\%$, $p < 0,001$); кроме того, применение АСК сопровождалось снижением риска развития ИМ (1,0 и 2,0% соответственно, $p < 0,001$) и нарушений мозгового кровообращения (0,3 и 0,6% соответственно, $p < 0,01$) [81]. Стоит отметить, что большая часть исследований, результаты которых вошли в проведенные Antiplatelet Trialists' Collaboration метаанализы и в настоящее время используются в качестве обоснования эффективности АСК в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, была проведена с использованием кишечнорастворимых форм АСК [82]. Более того, положительные некардиальные эффекты АСК, продемонстрированные ранее для разных форм АСК [83], были позже подтверждены для низкодозовой терапии АСК в кишечнорастворимой форме [84].

Таким образом, можно сделать вывод, что применение препаратов АСК в кишечнорастворимой оболочке обладает лучшим профилем безопасности по сравнению с препаратом немедленного высвобождения, а имеющихся в настоящее время данных недостаточно, чтобы предполагать их различную эффективность. Следует, однако, отметить, что кишечнорастворимые формы АСК не должны применяться в качестве нагрузочной дозы при остром коронарном синдроме [14].

Заключение

Пациенты, которым требуется проведение антитромбоцитарной терапии в предоперационном периоде хирургических вмешательств, относятся к группе риска послеоперационных осложнений. Следовательно, пациенты этой популяции требуют специального внимания, и иногда может потребоваться создание мультидисциплинарных комиссий в составе кардиолога, хирурга и анестезиолога для выработки оптимальной стратегии лечения на индивидуальной основе.

Приведенные данные достаточно ясно показывают необходимость пересмотреть широко применяющиеся подходы к предоперационной подготовке пациентов, связанные с отменой антитромбоцитарных препаратов перед большинством хирургических вмешательств. Важно в каждом конкретном случае учитывать баланс геморрагического и тромбоэмболического рисков, связанных с продолжением и прекращением аспириротерапии, соответственно. В будущих исследованиях должен быть решен вопрос, за какой именно промежуток времени АСК может и должна быть отменена в ситуациях, когда любое повышение геморрагического риска может быть неприемлемым.

Хирургические процедуры, которые проводятся в определенных анатомических регионах (среднее ухо, задняя камера глаза, полость черепа, спинномозговой канал, предстательная железа), несут в себе наивысший риск геморрагических осложнений на фоне сохранения аспириротерапии. Если не учитывать эти процедуры, тромбоэмболический риск, связанный с отменой АСК у пациентов, нуждающихся в приеме препарата с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, часто перевешивает опасность повышения геморрагического риска при подавляющем большинстве операций.

Литература/References

1. Roffi M, Patrono C, Collet J-P et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *EHJ* 2015. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320
2. Mangano DT. Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology* 1990; 72: 153–84.
3. Mangano DT. Perioperative cardiovascular morbidity: new developments. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 1999; 13 (3): 335–48.
4. Vicenzi MN, Meislitzer T, Heitzinger B et al. Coronary artery stenting and non-cardiac surgery – a prospective outcome study. *Br J Anaesth* 2006; 96: 686–93.
5. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *J Am Med Assoc* 2005; 293: 2126–30.
6. Patrono C, Baigent C, Hirsh J et al. Antiplatelet Drugs. *Chest* 2008; 133 (6 Suppl): 199S–233S.
7. Awtry EH, Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000; 101: 1206–18.
8. Jimenez AH, Stubbs ME, Tofler GH et al. Rapidity and duration of platelet suppression by enteric-coated aspirin in healthy young men. *Am J Cardiol* 1992; 69: 258–62.
9. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
10. Hall R, Mazer CD. Antiplatelet drugs: a review of their pharmacology and management in the perioperative period. *Anesth Analg* 2011; 112: 292–318.
11. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy – I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994; 308: 81–106.
12. Baigent C, Blackwell L, Collins R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849–60.
13. Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *EHJ* 2012; 33: 1635–701.
14. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2014; 130: e344–e426.
15. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2013; 127: e362–e425.
16. Fibin SD, Gardin JM, Abrams J et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *JACC* 2012; 60 (24): e44–e164.
17. Brott TG, Halperin JL, Abbara S et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease. *Circulation* 2011; 124: e54–e130.
18. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Updating the 2005 Guideline). *Circulation* 2011; 124: 2020–45.
19. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD et al. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention – cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation – review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005; 257: 399–414.
20. Palmer JD, Sparrow OC, Iannotti F. Postoperative hematoma: a 5-year survey and identification of avoidable risk factors. *Neurosurgery* 1994; 35: 1061–4.
21. Oscarsson A, Gupta A, Fredrikson M et al. To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled clinical trial. *Br J Anaesth* 2010; 104: 305–12.
22. Kaluza GL, Joseph J, Lee JR et al. Catastrophic outcomes of non-cardiac surgery soon after coronary stenting. *JACC* 2000; 35: 1288–94.
23. Sharma AK, Ajani AE, Hamwi SM et al. Major noncardiac surgery following coronary stenting: when is it safe to operate? *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 63: 141–5.
24. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease. *EHJ* 2006; 27: 2667–74.
25. Collet JP, Himbert F, Steg PG. Myocardial infarction after aspirin cessation in stable coronary artery disease patients. *Int J Cardiol* 2000; 76: 257–8.
26. Collet JP, Montalescot G, Balmchet B et al. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 110: 2361–7.
27. Ferrari E, Benbamous M, Cerboni P et al. Coronary syndromes following aspirin withdrawal, a special risk for late stent thrombosis. *JACC* 2005; 45: 456–9.
28. Maulaz AB, Bezerra DC, Michel P, Bogousslavsky J. Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. *Arch Neurol* 2005; 62 (8): 1217–20.
29. Sung JJ, Lau JY, Ching JY et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 152: 1–9.
30. Madan GA, Madan SG, Madan G et al. Minor oral surgery without stopping daily low-dose aspirin therapy: a study of 51 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 1262–5.
31. Chu MB, Turner RB, Kriegel DA. Patients with drug-eluting stents and management of their anticoagulant therapy in cutaneous surgery. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 553–8.
32. Alcalay J, Alcalay R. Controversies in perioperative management of blood thinners in dermatologic surgery: continue or discontinue? *Dermatol Surg* 2004; 30: 1091–4.
33. Cook-Norris RH, Michaels JD, Weaver AL et al. Complications of cutaneous surgery in patients taking clopidogrel-containing anticoagulation. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 584–91.
34. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2012; 141 (2 Suppl): e326S–e350S.
35. Manocha D, Singh M, Mehta N et al. Bleeding Risk after Invasive Procedures in Aspirin/NSAID Users: Polypectomy Study in Veterans. *Am J Med* 2012; 125: 1222–7.
36. Yousefi M, Gostout CJ, Baron TH et al. Postpolypectomy lower gastrointestinal bleeding: potential role of aspirin. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1785–9.
37. Hui AJ, Wong RM, Ching JY et al. Risk of colonoscopic polypectomy bleeding with anticoagulants and antiplatelet agents: analysis of 1657 cases. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 44–8.
38. Anderson MA, Ben-Menachem T, Gan SI et al. Management of anti-thrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 1060–70.
39. Lindblad B, Persson NH, Takolander R et al. Does low-dose acetylsalicylic acid prevent stroke after carotid surgery? A double blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke* 1993; 24: 1125–8.
40. Neillipovitz DT, Bryson GL, Nichol G. The effect of perioperative aspirin therapy in peripheral vascular surgery: a decision analysis. *Anesth Analg* 2001; 93: 573–80.
41. Rosenbaum A, Rizvi AZ, Alden PB et al. Outcomes related to antiplatelet or anticoagulation use in patients undergoing carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg* 2011; 25: 25–31.
42. Burdess A, Nimmo AF, Garden OJ et al. Randomized controlled trial of dual antiplatelet therapy in patients undergoing surgery for critical limb ischemia. *Ann Surg* 2010; 252: 37–42.

43. Eng M, Brock G, Li X et al. Perioperative anticoagulation and antiplatelet therapy in renal transplant: is there an increase in bleeding complication? *Clin Transplant* 2011; 25: 292–6.
44. Giannarini G, Mogorovich A, Valent F et al. Continuing or discontinuing low-dose aspirin before transrectal prostate biopsy: results of a prospective randomized trial. *Urology* 2007; 70: 501–5.
45. Halliwell OT, Yadegafar G, Lane C et al. Transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: aspirin increases the incidence of minor bleeding complications. *Clin Radiol* 2008; 63: 557–61.
46. Thurston AV, Briant SL. Aspirin and post-prostatectomy haemorrhage. *Br J Urol* 1993; 71: 574–6.
47. Wierod FS, Frandsen NJ, Jacobsen JD et al. Risk of haemorrhage from transurethral prostatectomy in acetylsalicylic acid and NSAID-treated patients. *Scand J Urol Nephrol* 1998; 32: 120–2.
48. Nielsen JD, Holm-Nielsen A, Jespersen J et al. The effect of low-dose acetylsalicylic acid on bleeding after transurethral prostatectomy – a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34: 194–8.
49. Ala-Opas MY, Gronlund SS. Blood loss in long-term aspirin users undergoing transurethral prostatectomy. *Scand J Urol Nephrol* 1996; 30: 203–6.
50. Ferraris VA, Swanson E. Aspirin usage and perioperative blood loss in patients undergoing unexpected operations. *Surg Gynecol Obstet* 1983; 156: 439–42.
51. Ott MM, Eriksson E, Vanderkolk W et al. Antiplatelet and anticoagulation therapies do not increase mortality in the absence of traumatic brain injury. *J Trauma* 2010; 68: 560–3.
52. Manning BJ, O'Brien N, Aravindan S et al. The effect of aspirin on blood loss and transfusion requirements in patients with femoral neck fractures. *Injury* 2004; 35: 121–4.
53. Anekstein Y, Tamir E, Halperin N et al. Aspirin therapy and bleeding during proximal femoral fracture surgery. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 418: 205–8.
54. Edmunds I, Avakian Z. Hand surgery on anticoagulated patients: a prospective study of 121 operations. *Hand Surg* 2010; 15: 109–13.
55. Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI et al. Aspirin in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *N Engl J Med* 2014; 370 (16): 1494–503.
56. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD et al. 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery: Executive Summary. *Circulation* 2014; 130: 2215–45.
57. Gbaffarnejad MH, Fazelifar AF, Shrivani SM et al. The effect of preoperative aspirin use on postoperative bleeding and perioperative myocardial infarction in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Cardiol J* 2007; 14: 453–7.
58. Srinivasan AK, Grayson AD, Pullan DM et al. Effect of preoperative aspirin use in off-pump coronary artery bypass operations. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 41–5.
59. Sun JC, Crouther MA, Warkentin TE et al. Should aspirin be discontinued before coronary artery bypass surgery? *Circulation* 2005; 112: e85–e90.
60. Preisman S, Kogan A, Itzkovsky K et al. Modified thromboelastography evaluation of platelet dysfunction in patients undergoing coronary artery surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37: 1367–74.
61. Gulbins H, Malkoc A, Ennker IC et al. Preoperative Platelet Inhibition with ASA Does Not Influence Postoperative Blood Loss Following Coronary Artery Bypass Grafting. *Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 57 (1): 18–21.
62. Bybee KA, Powell BD, Valeti U et al. Preoperative aspirin therapy is associated with improved postoperative outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2005; 112 (Suppl. 1): I-286–I-292.
63. Bélisle S, Hardy JF. Hemorrhage and the use of blood products after adult cardiac operations: myths and realities. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1908–17.
64. Viylsteke A, Oduro A, Cardan E et al. Effects of aspirin in coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anaesth* 1997; 11: 831–4.
65. Sun JC, Whitlock R, Cheng J et al. The effect of pre-operative aspirin on bleeding, transfusion, myocardial infarction, and mortality in coronary artery bypass surgery: a systematic review of randomized and observational studies. *Eur Heart J* 2008; 29: 1057–71.
66. Hillis DL, Smith PK, Anderson JL et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circulation* 2011; 124: e652–e735.
67. Weil J, Colin-Jones D, Langman M et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995; 310: 827–30.
68. Chan FK, Ching JY, Hung LC et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352: 238–44.
69. Weisman SM, Graham DY. Evaluation of the Benefits and Risks of Low-Dose Aspirin in the Secondary Prevention of Cardiovascular and Cerebrovascular Events. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2197–202.
70. Savon JJ, Allen ML, DiMarino AJ Jr et al. Gastrointestinal blood loss with low dose (325 mg) plain and enteric-coated aspirin administration. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 581–5.
71. Dammann HG, Burkhardt F, Wolf N. Enteric coating of aspirin significantly decreases gastroduodenal mucosal lesions. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (8): 1109–14.
72. Walker J, Robinson J, Stewart J et al. Does enteric-coated aspirin result in a lower incidence of gastrointestinal complications compared to normal aspirin? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007; 6: 519–22.
73. Моисеев В.С. Польза и риск антитромботических средств в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Клин. фармакология и терапия*. 2008; 17 (3): 19–24. / Moiseev V.S. Pol'za i risk antitromboticheskikh sredstv v profilaktike serdechno-sosudistykh zabolevanii. *Klin. farmakologiya i terapiya*. 2008; 17 (3): 19–24. [in Russian]
74. Endo H, Sakai E, Higurashi T. et al. Differences in the severity of small bowel mucosal injury based on the type of aspirin as evaluated by capsule endoscopy. *Dig Liver Dis* 2012; 44 (10): 833–8.
75. Баркаган З.С., Момот А.П., Котовицкова Е.Ф. и др. Выбор препаратов и мониторинг эффективности антитромботических средств. В кн.: Острый коронарный синдром: проблемы патогенеза, диагностики, классификации, терапии. Томск, 2001; с. 192–4. / Barkagan Z.S., Momot A.P., Kotovskikova E.F. i dr. Vybór preparatov i monitoring effektivnosti antitromboticheskikh sredstv. V kn.: Ostryi koronarnyi sindrom: problemy patogeneza, diagnostiki, klassifikatsii, terapii. Tomsk, 2001; s. 192–4. [in Russian]
76. Cox D, Maree AO, Dooley M et al. Effect of Enteric Coating on Antiplatelet Activity of Low-Dose Aspirin in Healthy Volunteers. *Stroke* 2006; 37: 2153–8.
77. Maree AO, Curtin RJ, Dooley M et al. Platelet Response to Low-Dose Enteric-Coated Aspirin in Patients With Stable Cardiovascular Disease. *JACC* 2005; 47: 1258–63.
78. Grosser T, Fries S, Lawson JA. Drug Resistance and Pseudo-resistance: An Unintended Consequence of Enteric Coating Aspirin. *Circulation* 2013; 127 (3): 377–85.
79. Bode-Böger SM, Böger RH, Schubert M et al. Effects of very low dose and enteric-coated acetylsalicylic acid on prostacyclin and thromboxane formation and on bleeding time in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54 (9–10): 707–14.
80. Van Hecken A, Juliano ML, Depré M et al. Effects of enteric-coated, low-dose aspirin on parameters of platelet function. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1683–8.
81. ISIS-2 (Second International Study Of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 332 (8607): 349–60.

-
82. Аверков О.В. Ацетилсалициловая кислота как антитромбоцитарное средство: какие лекарственные формы препарата предпочтительны с позиций доказательной медицины? *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2010; 9 (2): 61–8. / Averkov O.V. Atsetilsalitsilovaia kislota kak anti-trombotsitarnoe sredstvo: kakie lekarstvennye formy preparata predpochtitel'ny s pozitsii dokazatel'noi meditsiny? *Kardiovask. terapiia i profilaktika*. 2010; 9 (2): 61–8. [in Russian]
83. Jacobs EJ, Thun MJ, Bain EB et al. A large cohort study of long-term daily use of adult-strength aspirin and cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 608–15.
84. Isbikawa H, Mutob M, Suzuki S et al. The preventive effects of low-dose enteric-coated aspirin tablets on the development of colorectal tumours in Asian patients: a randomised trial. *Gut* 2014; 63 (11): 1755–9.

Сведения об авторах

Алтарев Сергей Сергеевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. реабилитации отд. мультифокального атеросклероза ФГБНУ НИИ КПССЗ. E-mail: altarev@inbox.ru

Барбараш Ольга Леонидовна – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ НИИ КПССЗ. E-mail: olb61@mail.ru

— * —

Современные подходы к лечению и длительному контролю артериальной гипертензии в клинической практике. Клиническая эффективность комбинаций азилсартана медоксомила. Часть II

М.Г.Бубнова

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

В статье обсуждается проблема использования для лечения артериальной гипертензии комбинированной терапии. Рассматривается преимущество применения в качестве одного из компонентов терапии хлорталидона. Приводятся доказательства его эффективности в снижении как уровня артериального давления, так и риска сердечно-сосудистых осложнений в сравнении с гидрохлоротиазидом. Проанализирована антигипертензивная эффективность одного из последних появившихся на фармакологическом рынке блокаторов рецепторов к ангиотензину II азилсартана медоксомила в комбинации с хлорталидоном.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, азилсартана медоксопил, хлорталидон.

✉ mbubnova@gnicpm.ru

Для цитирования: Бубнова М.Г. Современные подходы к лечению и длительному контролю артериальной гипертензии в клинической практике. Клиническая эффективность комбинаций азилсартана медоксомила. Часть 2. Кардиосоматика. 2015; 3:

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 II

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

The article discusses the problem of the use for the treatment of hypertension combination therapy. Advantages of application as a component of chlorthalidone therapy are discussed. Proofs of its effectiveness in lowering both blood pressure and risk of cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide are stated. Anti-hypertensive effectiveness of one of the last appeared on the pharmacological market of receptor-blockers like angiotensin II azilsartan medoxomil in combination with chlorthalidone is discussed as well.

Key words: arterial hypertension, recipes blockers to angiotensin II, azilsartan medoxomil, chlorthalidone.

✉ 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 II. 2015; 3:

Важность контроля уровня артериального давления

Артериальная гипертензия (АГ) – один из важнейших факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда, мозгового инсульта (МИ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронической болезни почек (ХБП) [1–3]. АГ обуславливает 13,5% смертей от их общего числа в мире [4].

Сегодня практически каждый второй взрослый человек страдает АГ [4].

Вот почему вопросы адекватного контроля уровней артериального давления (АД) у населения с целью предупреждения развития как самой АГ, так и ее серьезных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) постоянно находятся в центре активного обсуждения. Снижение уровней АД до рекомендуемых целевых значений позволит существенно улучшить сердечно-

Таблица 1. Преимущества комбинированной АГТ [9]

• Воздействие на разные патогенетические механизмы развития АГ
• Усиление гипотензивных эффектов препаратов (нейтрализация контррегуляторных механизмов, повышающих АД), а значит, лучший контроль уровня АД
• Усиление органопротективных свойств АГП
• Снижение риска НЭ из-за уменьшения дозы и возможности противодействия НЭ одного АГП другому
• Уменьшение риска использования нерациональных комбинаций
• Простота титрования и назначения
• Оптимальный и безопасный дозовый режим
• Удобство приема для больного
• Уменьшение стоимости лечения АГ
• Улучшение приверженности пациента лечению

сосудистый прогноз у пациентов с АГ. Уменьшение смертности от ИБС, наблюдаемое в ряде стран, отчасти обусловлено улучшением медикаментозной терапии и контроля факторов риска, в первую очередь уровней систолического АД (САД) и общего холестерина крови [5, 6]. Данные исследования INVEST (the International VErampil SR-Trandolapril Study) показали, что при хорошем контроле уровня АД у больных с ИБС удается уменьшить риск развития инфаркта миокарда на 32% и МИ на 50% [7].

Улучшению контроля АГ могут содействовать как высокая приверженность пациентов приему антигипертензивных препаратов (АГП), так и рациональное использование самих лекарственных средств, в том числе новых, например азилсартана медоксомила – АЗИЛ-М (Эдарби[®], компания «Такеда») с увеличением частоты назначений комбинированной терапии [8].

Комбинированная терапия в лечении АГ

Сегодня достаточно часто лечение АГ в клинической практике начинают с монотерапии в стандартных дозах. В дальнейшем большинство врачей при отсутствии снижения уровня АД до целевого значения продолжают титровать дозу препарата до максимально разрешенной или меняют АГП, прежде чем пациент переводится на комбинированную антигипертензивную терапию (АГТ). В реальности тактика последовательной монотерапии может потребовать 4–5 смен АГП, что, с одной стороны, увеличивает вероятность появления нежелательных эффектов (НЭ), а с другой – лишает врача и больного уверенности в успехе терапии. Это оказывает негативное психологическое воздействие на пациента, как результат возникает низкая приверженность пациента лечению АГ. В международных рекомендациях указывается на целесообразность избегать по возможности тактики частой смены АГП и отдавать приоритет комбинированной АГТ уже на старте при лечении пациентов с уровнем АД $\geq 20/10$ мм рт. ст. целевого значения и/или высоким или очень высоким риском ССО [1, 2]. Применение комбинированной АГТ позволяет чаще преодолевать трудности в снижении уровня АД у пожилых, диабетиков, при поражении почек.

Преимущества комбинированной терапии при АГ указаны в табл. 1. При этом очевиден приоритет именно фиксированных комбинаций АГП, целью создания которых является упростить терапию, сохранить ее эффективность и повысить приверженность пациентов лечению (комплаенс).

Данные метаанализа, выполненного D.Wald и соавт. (n=10 968, 42 исследования), четко продемонстрировали, что комбинированная терапия из двух АГП разных классов примерно в 5 раз эффективнее в снижении уровней АД, чем удвоение дозы одного АГП [10].

По данным другого метаанализа M.Law и соавт., включившего 354 рандомизированных клинических исследования, снижение уровня диастолического АД (ДАД) ~5 мм рт. ст. на фоне приема одного АГП в 1/2 стандартной дозе эквивалентно уменьшению относительного риска (ОР) развития ИБС на 25% и МИ – на 35% [11]. Удвоение 1/2 стандартной дозы (т.е. переход на полную дозу) АГП обеспечивает снижение уровня ДАД до 6 мм рт. ст., что ассоциируется с уменьшением ОР развития ИБС на 29% и МИ – до 40% (дополнительно к 1/2 стандартной дозы АГП – 4 и 5% соответственно). Комбинация двух АГП против монотерапии полными дозами приводит к еще более выраженному снижению уровня ДАД (до 9 мм рт. ст.), которое сочетается с уменьшением риска ИБС на 40% и МИ – до 54% (дополнительно к полной дозе АГП – 15 и 19% соответственно) [11]. Очевидно, что на полной дозе АГП (монотерапия) можно предотвратить 1 случай развития ИБС или МИ, а на комбинированной терапии (приеме двух АГП) – 4 случая ИБС или МИ [12].

В настоящее время международными и российскими экспертами рекомендуются для начала и поддержания лечения АГ 5 основных классов АГП: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты кальция (АК), тиазидные и тиазидноподобные диуретики (ТД), β -адреноблокаторы [1, 2]. При этом на практике желательно использовать рациональные комбинации АГП. Как видно из табл. 2, сегодня имеют приоритет комбинации блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – ИАПФ или БРА с ТД, а также с АК (в первую очередь, дигидропиридинового ряда – с амлодипином). Комбинация ИАПФ с БРА противопоказана для применения в клинической практике при лечении АГ. Возможно сочетание блокаторов РААС и β -адреноблокаторов, особенно у больных со стенокардией, перенесших инфаркт миокарда и/или страдающих ХСН [1, 13].

Частый выбор в пользу комбинации ИАПФ или БРА с ТД (гидрохлортиазидом – ГХТ, или хлорталидом, или индапамидом) оправдан. Известно, что ТД усиливают активность блокаторов РААС, а те, в свою очередь, снижают связанный с приемом ТД риск НЭ (гипокалиемии, гипергликемии, инсулинорезистентности, гиперурикемии) [15, 16]. Чаще всего на практике врачи используют комбинацию ИАПФ или БРА с ГХТ [17]. Является ли ГХТ реально хорошим диуретиком в составе комбинированной АГТ? Каковы перспективы для более широко внедрения в практику хлорталидона? Решение в том числе данных вопросов будет способствовать оптимизации лечения больных с АГ в клинической практике.

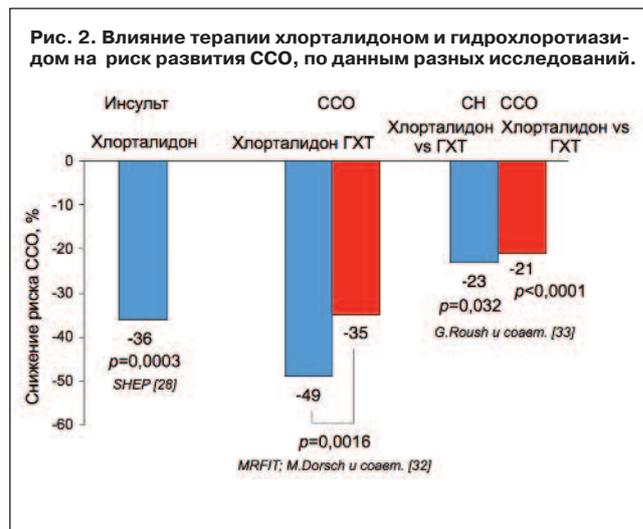
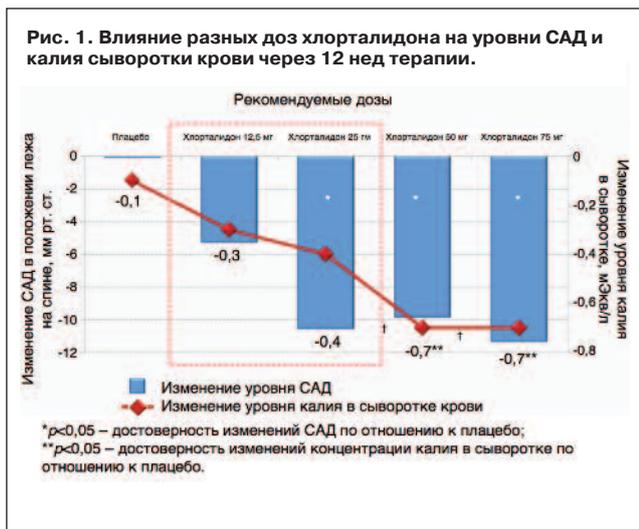


Таблица 2. Рекомендации по АГ 2013–2014 гг.: комбинированная терапия

Рекомендации	Классы АГП на стартовой комбинации
ESC/ESH [1]	ИАПФ, БРА+ТД или АК
ACC/AHA [2]	ИАПФ или БРА+ТД или АК
ASH/ISH [13]	ИАПФ или БРА+ТД или АК
JNC 8 [14]	АК или ТД+ИАПФ или БРА

Примечание. ESC – European Society of Cardiology, Европейское общество кардиологов; ESH – European Society of Hypertension, Европейское общество по АГ; ACC – American College of Cardiology, Американский колледж кардиологии; AHA – American Heart Association, Американская ассоциация кардиологов; ASH – American Society of Hypertension, Американское общество по АГ; ISH – International Society of Hypertension, Международное общество по АГ; JNC – Joint National Committee, Объединенный национальный комитет.

Диуретики в комбинированной терапии: ГХТ против хлорталидона. Какие доказательства?

В последнее время появилось достаточно публикаций, освещающих вопросы эквивалентности тиазидоподобных диуретиков и ТД по своей клинической эффективности и переносимости [15, 18]. При этом активно обсуждается место каждого представителя данного класса в профилактике ССО и лечении больных АГ. Имеется ограниченное число исследований, подтверждающих полезность начальной терапии именно ГХТ. В то же время хлорталидон – рекомендуемый ТД, изучавшийся в клинических исследованиях и продемонстрировавший благоприятное влияние на сердечно-сосудистые исходы и прогноз.

Хлорталидон и ГХТ принадлежат к группе сульфонамидных ТД, но из-за структурных особенностей остальной части молекулы они по-разному влияют на подавление изофермента карбоангидразы (например, сила подавления VII изофермента более чем в 1000 раз сильнее у хлорталидона) [19]. Это может приводить к разному воздействию на механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и на регуляцию уровнями АД.

У хлорталидона более длительный период полувыведения – 40 ч в отличие от ГХТ – 6–9 ч. Отчасти это можно объяснить быстрой концентрацией хлорталидона в эритроцитах (концентрация в 7–10 раз выше, чем в плазме) с последующим замедленным высвобождением из эритроцитарного пула [20]. Период полувыведения препарата после длительного приема может достигать у хлорталидона 48–72 ч и у ГХТ – 16–24 ч.

Антигипертензивный ответ ГХТ отличается вариабельностью и закономерностью – чем выше исходный уровень АД, тем больше его снижение [20]. У некоторых пациентов препарат может быть эффектив-

ным в суточной дозе 12,5 мг, но в составе комбинированной АГТ активно используется и доза 25 мг.

Хлорталидон имеет дозозависимый эффект в снижении уровня АД. Это было подтверждено результатами исследования V.Materson и соавт., в котором у 100 пациентов с АГ изучался гипотензивный эффект суточных доз ГХТ 12,5, 25, 50 и 75 мг в сравнении с плацебо в течение 12 нед [21]. Как видно из рис. 1, величина снижения уровня САД на дозах 25, 50 и 75 мг достоверно не отличалась, но была большей, чем в группе плацебо и на дозе 12,5 мг ($p < 0,05$ ко всем дозам). В то же время более выраженное снижение концентрации калия в сыворотке крови на терапии хлорталидоном наблюдалось на дозах 50 и 75 мг ($p < 0,05$ относительно плацебо), но на дозах 12,5 и 25 мг эффект гипокалиемии был сопоставимым и не отличался от плацебо. Итак, доза 25 мг хлорталидона эффективна без увеличения риска появления гипокалиемии. Следует заметить, что и доза 12,5 мг эффективна и, возможно, достаточна в составе комбинаций с другими АГП. Очевидно, что суточная доза хлорталидона 12,5–25 мг обеспечивает наилучшее отношение эффективности и развития НЭ.

Доказано, что при приеме как ГХТ, так и хлорталидона развивается дозозависимый риск гипокалиемии, который, видимо, при приеме хлорталидона выражен в меньшей степени. По данным двойного слепого исследования у пациентов ($n=55$) с эссенциальной АГ средняя концентрация калия в сыворотке крови на фоне приема 50 мг хлорталидона не изменялась (исходно 3,81 мЭкв/л и через 4 нед 3,78 мЭкв/л, $p > 0,0$), но при приеме 100 мг ГХТ достоверно снижалась (с 3,81 до 3,43 мЭкв/л, $p < 0,05$ соответственно) [22].

Вопрос эквивалентности разных доз хлорталидона и ГХТ в отношении снижения уровня АД изучался в разных исследованиях. В упомянутом клиническом исследовании сравнительный анализ высоких доз ТД



**МОЩНЫЙ
СОЮЗ**
ДЛЯ СНИЖЕНИЯ АД
В ТЕЧЕНИЕ 24 ЧАСОВ^{1, 2}

**АЗИЛСАРТАН
ПРЕВОСХОДИТ
ДРУГИЕ САРТАНЫ***
В АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОМ
ЭФФЕКТЕ^{3, 4}

**ХЛОРТАЛИДОН
ИМЕЕТ ОБШИРНУЮ
ДОКАЗАТЕЛЬНУЮ
БАЗУ⁵⁻⁹**
ПО СНИЖЕНИЮ
РИСКА ССО**
У ПАЦИЕНТОВ С АГ



Эдарби® Кло
азилсартана медоксомил + хлорталидон

МОЩНЫЙ СОЮЗ



Реклама

Информация для специалистов здравоохранения.
Сокращённая информация по применению. Торговое название: Эдарби® Кло. Международное непатентованное или группировочное название: азилсартана медоксомил + хлорталидон. Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 40 мг + 12,5 мг; 40 мг + 25 мг. Показания к применению: эссенциальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия). Противопоказания: повышенная чувствительность к активным веществам и другим компонентам препарата; рефрактерная гипотензия; анурия; беременность и период грудного вскармливания; одновременный приём алискирена и алискиренсодержащих препаратов у пациентов с сахарным диабетом или умеренным или тяжёлым нарушением функции почек; тяжёлые формы сахарного диабета; возраст до 18 лет; нарушения функции печени тяжёлой степени; почечная недостаточность тяжёлой степени. Способ применения и дозы: препарат Эдарби® Кло принимают внутрь один раз в сутки независимо от времени приёма пищи. Рекомендованная начальная доза препарата Эдарби® Кло составляет 40 мг азилсартана медоксомила + 12,5 мг хлорталидона 1 раз в сутки. При необходимости дополнительного снижения АД дозу препарата Эдарби® Кло можно увеличить до максимальной 40 мг азилсартана медоксомила + 25 мг хлорталидона 1 раз в сутки. Основные побочные эффекты: очень часто: повышение концентрации креатинина, гиперлидемия, гипотензия; часто: повышенная утомляемость, головокружение, постуральное головокружение, выраженное снижение АД, периферические отеки, крапивница, гипонатриемия, гиперурикемия, повышение концентрации мочевины, повышение активности креатинфосфокиназы, тошнота, потеря аппетита, желудочно-кишечные расстройства, диарея, снижение потенции. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому применению. С осторожностью: тяжёлая хроническая сердечная недостаточность; нарушение функции почек; нарушение функции печени лёгкой и умеренной степени; двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной функционирующей почки; ишемическая кардиомиопатия; ишемические цереброваскулярные заболевания; состояние после трансплантации почки; состояния, сопровождающиеся снижением объёма циркулирующей крови, а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; первичный гиперальдостеронизм; гиперурикемия и подагра; бронхиальная астма; системная красная волчанка; стеноз аортального и митрального клапана; гипертрофическая obstructивная кардиомиопатия; возраст старше 75 лет; гипотензия. Если у вас одно из перечисленных заболеваний, перед приёмом препарата Эдарби® Кло обязательно проконсультируйтесь с врачом. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

* Валсартан, олесартан.

** ССО – сердечно-сосудистые осложнения.

1. Инструкция по применению препарата.
2. Cushman WC, et al. Hypertension, 2012; 60: 310–318.
3. Sica D, et al. J Clin Hypertens 2011; 13: 467–472.
4. White WB, et al. Hypertension 2011; 57: 413–420.
5. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. JAMA 1979; 242: 2562–2571.
6. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Circulation 1990; 82: 1616–1628.
7. Dorsch MP, et al. Hypertension 2011; 51: 689–694.
8. SHEP Cooperative Research Group. JAMA 1991; 265: 3255–3264.
9. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA 2002; 288: 2981–2997.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, д.2, стр.1.
Тел. +7 (495) 933 5511; факс +7 (495) 502 1625.
Пер. Уд. ЛП-002941. Дата выпуска рекламы: август 2015.

Таблица 3. Динамика (от исходного) среднесуточного уровня АД (по данным СМАД) через 8 нед монотерапии АЗИЛ-М, хлорталидоном и терапии их комбинацией в разных дозах				
Дозы хлорталидона, мг	Дозы АЗИЛ-М, мг			
	0	20	40	80
Снижение уровня САД, мм рт. ст.				
0	-	-12,1	-12,8	-15,1
12,5	12,7	-22,9* **	-24,4* **	-26,3* **
25	15,9	-26,3* **	-29,8* **	-28,0* **
Снижение уровня ДАД, мм рт. ст.				
Нет препарата	-	-7,9	-7,3	-8,9
12,5	-6,5	-13,3* **	-13,5* **	-16,5* **
25	-7,5	-15,0* **	-17,3* **	-16,1* **

* $p < 0,001$ – сравнение с монотерапией хлорталидоном; ** $p < 0,001$ – сравнение с монотерапией АЗИЛ-М.

Применение фиксированной комбинации АЗИЛ-М/хлорталидон (Эдарби® Кло) в течение 8 нед обеспечивало достижение целевого уровня офисного АД у большего числа пациентов с АГ (табл. 4).

Таблица 4. Процент пациентов, достигших целевого уровня АД (менее 140/90 мм рт. ст.), через 8 нед монотерапии АЗИЛ-М, хлорталидоном и терапии их комбинацией в разных дозах				
Дозы хлорталидона, мг	Дозы АЗИЛ-М, мг			
	0	20	40	80
Пациенты, достигшие целевого уровня АД (%)				
0	-	29,7 (n=155)	36,2 (n=153)	51,9 (n=162)
12,5	34,2 (n=157)	69,5* (n=156)	73,1* (n=147)	76,2* (n=153)
25	51,3 (n=159)	73,2* (n=154)	81,3* (n=156)	85,4* (n=162)

* $p < 0,05$ – сравнение между фиксированной комбинацией АЗИЛ-М/хлорталидон и монотерапией хлорталидоном, АЗИЛ-М.

продемонстрировал одинаковую степень снижения уровней САД и ДАД; при приеме 50 мг хлорталидона – на -18,2/15,1 мм рт. ст. и 100 мг ГХТ – на -22,2/16,4 мм рт. ст. [22]. Итак, высокие дозы обоих ТД сопоставимы по антигипертензивному эффекту, но, как правило, таковые дозы не входят в состав комбинированного АГП. В этой связи особый интерес вызывает эквивалентность низких доз хлорталидона и ГХТ.

Обзоры большего числа исследований показывают, что ежедневной дозе хлорталидона 25 мг эквивалентна доза ГХТ 50 мг, т.е. большая доза (или дозе 12,5 мг хлорталидона эквивалентны 18,75–25 мг ГХТ) [20]. M.Ernst и соавт. в рандомизированном клиническом исследовании оценивали эффективность этих доз по влиянию на 24-часовое АД [23]. Через 8 нед снижение среднесуточного уровня САД (по данным суточного мониторинга АД – СМАД) было большим на 25 мг хлорталидона (-12,4 мм рт. ст.), чем на 50 мг ГХТ (-7,4 мм рт. ст.), т.е. разница составляла 5 мм рт. ст. ($p=0,054$). Причем уровни САД в ночное время также лучше снижались на 25 мг хлорталидона (-13,5 мм рт. ст.) против 50 мг ГХТ (-6,4 мм рт. ст.), т.е. разница была -7,1 мм рт. ст. ($p=0,009$). Однако при сравнении офисных уровней АД достоверных различий между дозами выявлено не было, как и различий в изменении содержания калия в сыворотке крови (-0,5 мЭкв/л vs -0,4 мЭкв/л, $p=0,76$).

Эти и другие данные исследований, метаанализов подтверждают позицию, что хлорталидон вызывает более выраженное и продолжительное снижение уровней АД, чем ГХТ в пределах низких доз, которые чаще всего рекомендуются к клиническому применению.

Для получения больших доказательств относительно эквивалентности разных доз ТД (ГХТ, хлорталидона, бендрофлуметиазида) у пациентов с АГ (n=4683) был выполнен метаанализ, в который включались рандомизированные плацебо-контролируемые ис-

следования в параллельных группах длительностью не менее 4 нед [24]. Установлено, что для снижения уровня САД на 10 мм рт. ст. в сравнении с плацебо могла бы потребоваться вычисленная доза хлорталидона 8,6 мг и ГХТ 26,4 мг, а для снижения уровня ДАД на 4 мм рт. ст. – доза хлорталидона 14 мг и ГХТ 20,8 мг.

Значит, одинаковое снижение уровня АД достигается на неэквивалентных дозах, т.е. доза 25 мг хлорталидона неэквивалентна дозе 25 мг ГХТ. Исходя из имеющихся данных, эквивалентные дозы хлорталидона составляют примерно 50–75% от обычных доз ГХТ, т.е. доза ГХТ 50 мг почти эквивалентна дозам хлорталидона 25–37 мг [19, 23, 24].

Ретроспективный анализ оценки антигипертензивного действия двух ТД выполнялся у ветеранов в рамках Veterans Affairs Ann Arbor Healthcare System, которые принимали 3 АГП и более. Перевод пациентов с терапии ГХТ на прием хлорталидона привел к дополнительному достоверному снижению уровня САД (-15,8 мм рт. ст.; 95% доверительный интервал ДИ от -8,9 до -22,6 мм рт. ст., $p < 0,0001$) и ДАД (-4,2 мм рт. ст.; 95% ДИ от -1,5 до -6,9 мм рт. ст., $p=0,0035$) [25].

Другой важный вопрос для обсуждения: какой ТД лучше выбирать для профилактики ССО при АГ? Несмотря на отсутствие исследований, сравнивающих «head-to-head» влияние хлорталидона и ГХТ на риск развития ССО, выполненные post hoc анализы, показали, что прием хлорталидона связан с более благоприятными клиническими исходами и заметным кардиопротективным эффектом [15, 26].

Такие крупные исследования, как ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly People) и HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial), продемонстрировали клиническую пользу хлорталидона и индапамида, но не ГХТ [27–29]. Исследование MRFIT (The Multiple Risk Factor Intervention Trial) было первым, показавшим

Рис. 3. Снижение уровня офисного САД и ДАД от исходных значений через 8 нед монотерапии АЗИЛ-М, хлорталидоном и терапии их комбинацией в разных дозах у пациентов с АГ.

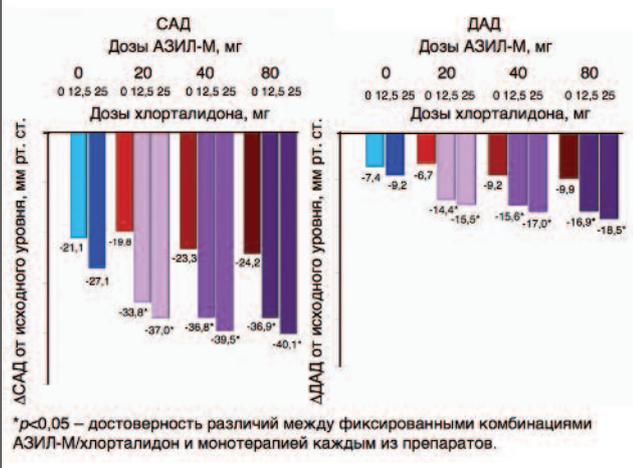
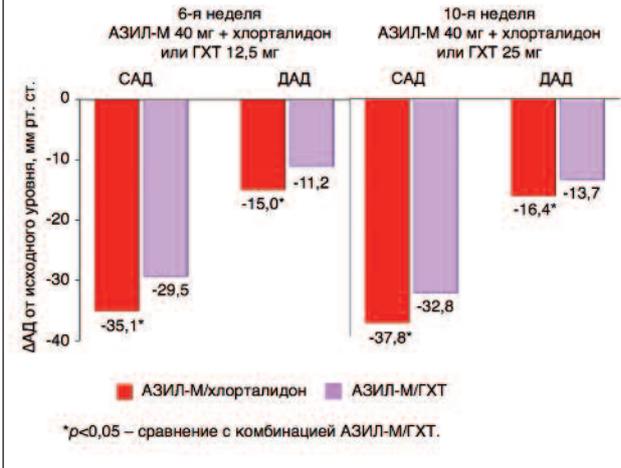


Рис. 4. Снижение (от исходного) уровня офисного АД через 6 и 10 нед терапии комбинациями АЗИЛ-М/хлорталидон и АЗИЛ-М/ГХТ.



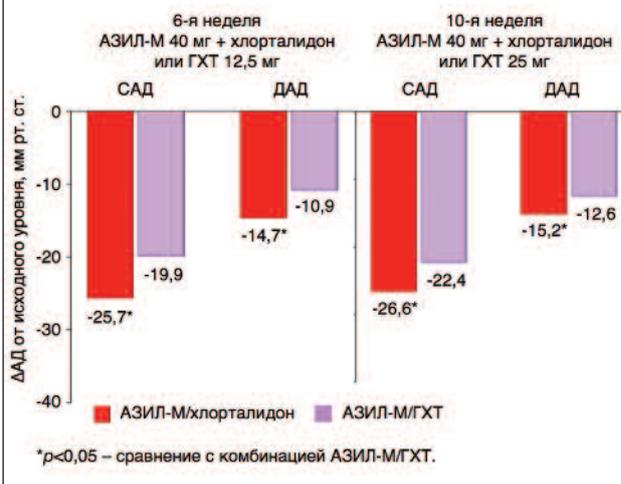
клиническую пользу хлорталидона при сравнении с ГХТ [30]. В данном крупном исследовании ($n=8102$) оценивали эффективность многофакторной профилактической программы, включавшей и антигипертензивное лечение (или ГХТ, или хлорталидон), в сравнении с обычной клинической практикой. Через 5 лет после рандомизации протокол лечения ТД был изменен и пациенты с терапии ГХТ переводились на прием хлорталидона. Причиной этого явились более высокие показатели смертности от ИБС (выше на 44,1%) у пациентов, принимавших ГХТ, в сравнении с группой пациентов на обычном лечении. В то же время у пациентов, принимавших хлорталидон, показатель смертности от ИБС был ниже на 58,2% [31].

В последующем после рекомендации заменить прием ГХТ на терапию хлорталидоном (максимальная доза 50 мг) показатели смертности от ИБС снизились до 7,9% (т.е. – 36,2% при сравнении с обычной группой лечения). Последующий ретроспективный когортный анализ данных из исследования MRFIT продемонстрировал, что лечение хлорталидоном более эффективно предотвращало развитие сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов с АГ (снижение ОР на 49%, $p < 0,0001$), чем ГХТ (снижение ОР на 35%, $p < 0,0001$) [32]. Итак, у пациентов с АГ лечение хлорталидоном вызывало дополнительное снижение риска ССО на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,68–0,92; $p = 0,0016$) при сравнении с пациентами, получавшими ГХТ.

В исследовании SHEP, в которое вошли 4376 пожилых (старше 60 лет) пациентов с изолированной систолической АГ (САД > 160 мм рт. ст. и ДАД < 90 мм рт. ст.), сравнивалось активное лечение (почти 46% получали монотерапию хлорталидоном в дозе 12,5–25 мг) с плацебо. Через 4,5 года терапия, основанная на приеме хлорталидона, предотвращала развитие левожелудочковой недостаточности – приблизительно 1 случай из 2 (ОР 0,46), МИ – 1 случай из 3 (ОР 0,75) и все ССС – 1 случай из 4 (ОР 0,75) [28].

G.Roush и соавт. выполнили системный анализ рандомизированных клинических исследований и два последующих сетевых анализа с поправкой на прием АПФ (n=50 946) и уровни офисного САД (n=78 350). Показано, что хлорталидон в сравнении с ГХТ снижал риск ХСН на 23% (95% ДИ 2–39, $p = 0,032$) и всех ССС на 21% (95% ДИ 12–28,

Рис. 5. Снижение (от исходного) уровня среднесуточного АД по данным СМАД через 6 и 10 нед терапии комбинациями АЗИЛ-М/хлорталидон и АЗИЛ-М/ГХТ.



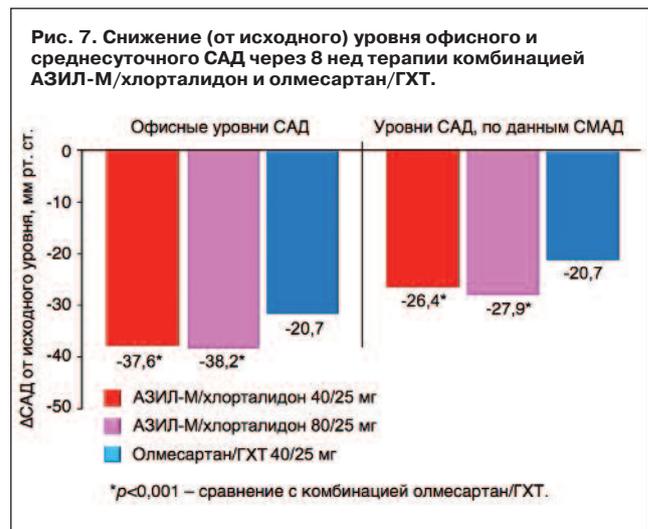
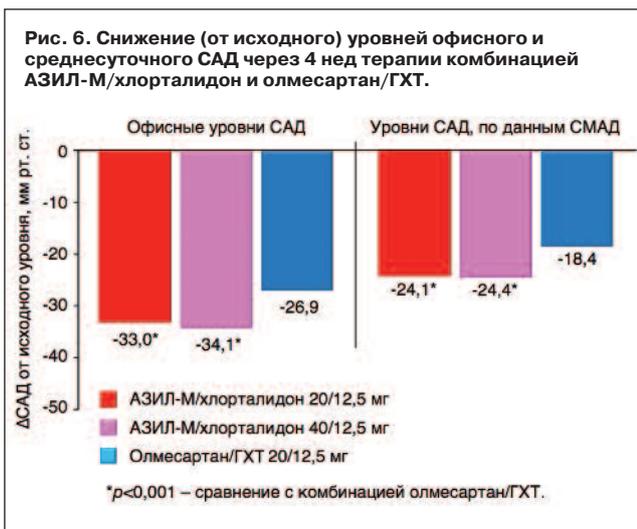
$p < 0,0001$), а с учетом поправки на исходные уровни офисного САД снижение риска ССС составило 18% (95% ДИ 3–30, $p = 0,024$) [33].

В 2015 г. был опубликован один из последних метаанализов, включивший 19 рандомизированных клинических исследований (56 802 пациента получали ТД и 55 311 пациента вошли в контрольную группу) [34]. Прием ТД против группы контроля был связан со снижением риска развития ССО на 14% ($p = 0,007$) и ХСН – на 38% ($p < 0,001$), но без разницы в рисках развития МИ (ОР 0,93, $p = 0,438$) или ИБС (ОР 0,95, $p = 0,378$). При сравнении хлорталидон + индапамид с ГХТ отмечалась положительная динамика в пользу первых, выражавшаяся в дополнительном снижении риска ССО на 22% ($p < 0,001$), ХСН – на 43% ($p < 0,001$) и МИ – на 18% ($p = 0,016$). Таким образом, результаты метаанализа подтвердили клиническую эффективность ТД у пациентов с АГ в снижении ССО, но особо подчеркнули лучшую превентивную способность у хлорталидона и индапамида, что делает их более предпочтительными к назначению при лечении АГ.

Благоприятные клинические эффекты хлорталидона перед ГХТ, связанные со снижением уровня АД, трансформируются в улучшение состояния пораженных органов-мишеней и в снижение сердечно-

Таблица 5. Снижение (от исходного) уровней офисного САД в процессе лечения комбинациями АЗИЛ-М/хлорталидон и оллмесартан/ГХТ.			
Визиты	АЗИЛ-М/хлорталидон 20/12,5 мг 40/12,5 мг 40/25 мг	АЗИЛ-М/хлорталидон 40/12,5 мг 80/12,5 мг 80/25 мг	Оллмесартан/ГХТ 20/12,5 мг 40/12,5 мг 40/25 мг
Исходное САД, мм рт. ст.	164,8±0,5	165,0±0,6	164,6±0,5
Снижение (Δ) уровней офисного САД от исходного, мм рт. ст.			
Δ через 4 нед	-34,7±0,5	-36,7±0,8	-29,7±0,8
Разница с комбинацией оллмесартан/ГХТ	-5,0* (95% ДИ от -7,1 до -2,9)	-7,0* (95% ДИ от -9,2 до -4,8)	
Δ через 8 нед	-39,1±0,8	-39,4±0,8	-33,5±0,8
Разница с комбинацией оллмесартан/ГХТ	-5,6* (95% ДИ от -7,8 до -3,5)	-5,9* (95% ДИ от -8,0 до -3,7)	
Δ через 12 нед	-42,5±0,8	-44,0±0,8	-37,1±0,8
Разница с комбинацией оллмесартан/ГХТ	-5,3* (95% ДИ от -7,6 до -3,1)	-6,9* (95% ДИ от -9,2 до -4,6)	

*p<0,001 – сравнение с комбинацией оллмесартан/ГХТ 40/25 мг.



сосудистого риска. Результаты влияния хлорталидона на ССС, по данным разных исследований, представлены на рис. 2 [28, 32, 33].

Клиническим эффектам хлорталидона, очевидно, содействует и его позитивная плеiotропная активность (в отличие от ГХТ), проявляющиеся в снижении массы миокарда левого желудочка, подавлении агрегации тромбоцитов, уменьшении альбуминурии, стимулировании ангиогенеза, улучшении функции эндотелия и оксидативного статуса [35, 36–38]. Обращают на себя внимание метаболическая нейтральность хлорталидона в отношении атерогенного холестерина липопротеидов низкой плотности, одного из основных участников атерогенеза, и минорное влияние на уровень глюкозы крови [15, 32].

В ряде международных рекомендаций, касающихся лечения АГ, констатируется большая эффективность хлорталидона по сравнению с ГХТ и указывается, что при назначении ТД предпочтение следует отдавать хлорталидону (12,5–25 мг 1 раз в день) или индапамиду (1,5 мг длительного высвобождения или 2,5 мг в обычной форме 1 раз в день), но не ГХТ (6,25–12,5 мг) [1, 39, 40].

В настоящее время в связи с выходом на фармацевтический рынок новых перспективных АГП, в частности нового БРА – АЗИЛ-М, появилась возможность выпуска новых комбинаций. Фармакологические и антигипертензивные особенности АЗИЛ-М, а также

его плеiotропные свойства были изложены в части I статьи*. В представленной статье хотелось бы обсудить перспективность применения в клинической практике новых комбинаций АЗИЛ-М с другими АГП.

Комбинация азилсартана медоксомила с другими АГП

В современной клинической практике имеется возможность использовать для лечения АГ новую фиксированную комбинацию АЗИЛ-М с хлорталидоном (препарат Эдарби® Кло, компания Такеда). Это первая комбинация БРА с хлорталидоном, зарегистрированная FDA (Food and Drug Administration, Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США). Учитывая рост позитивных клинических данных в отношении хлорталидона (при сравнении с наиболее употребляемым в комбинациях АГП – ГХТ), выбор данного ТД вполне оправдан. Фиксированная комбинация АЗИЛ-М/хлорталидон представлена в дозировках 40/12,5 мг и 40/25 мг соответственно.

В рандомизированном двойном слепом факторном исследовании оценивали эффективность фиксированной комбинации АЗИЛ-М/хлорталидон в сравнении с монотерапией каждым из препаратов (n=1714; исходный уровень клинического САД 160–190 мм рт. ст.) [41]. Пациенты были рандомизированы в группы монотерапии АЗИЛ-М в дозах 20, 40 и 80 мг, или в группы хлорталидона в дозах 12,5 и

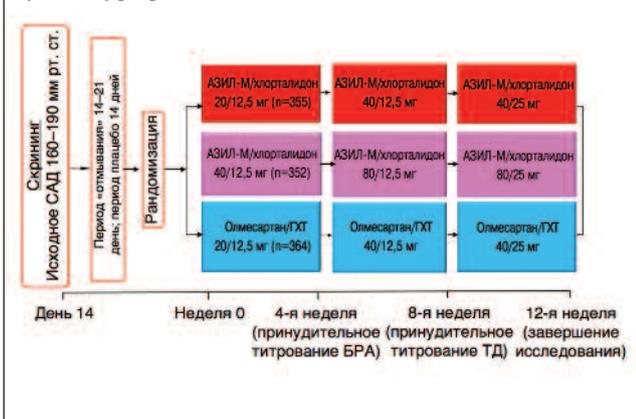
*Бубнова М.Г. Современные подходы к лечению и длительному контролю артериальной гипертензии в клинической практике. Фармакологические и клинические особенности блокаторов рецепторов ангиотензина II: фокус на азилсартана медоксомил. Часть I. Кардиосоматика. 2015; 2.

Таблица 6. Преимущества 12-недельной терапии комбинацией АЗИЛ-М/хлорталидон в контроле 24-часового уровня АД в сравнении с комбинацией олмесартан/ГХТ.

АГП	Величина дополнительного снижения уровня АД (мм рт. ст.) на комбинации АЗИЛ-М/хлорталидон 40–80/25 мг против комбинации олмесартан/ГХТ 40/25 мг	
	АЗИЛ-М/хлорталидон 40/25 мг	АЗИЛ-М/хлорталидон 80/25 мг
24-часовой уровень АД		
САД	-6,4* (95% ДИ от -8,5 до -4,3)	-8,8* (95% ДИ от -11,0 до -6,7)
ДАД	-3,2* (95% ДИ от -4,5 до -2,0)	-4,5* (95% ДИ от -5,8 до -3,3)
АД через 22–24 ч после приема последней дозы препарата		
САД	-7,0* (95% ДИ от -9,4 до -4,7)	-9,0* (95% ДИ от -11,5 до -6,6)
ДАД	-3,9* (95% ДИ от -5,4 до -2,4)	-4,3* (95% ДИ от -5,8 до -2,7)

* $p < 0,05$ – сравнение с комбинацией олмесартан/ГХТ 40/25 мг.

Рис. 8. Дизайн многоцентрового рандомизированного 12-недельного сравнительного двойного слепого клинического в параллельных группах исследования у пациентов с АГ (n=1071) [46].



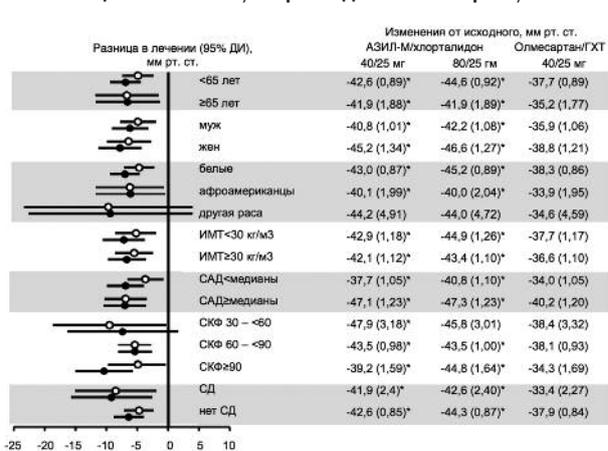
25 мг, или в группы их комбинаций. Наибольшее снижение уровней офисного АД через 8 нед наблюдалось на всех 6 комбинациях АЗИЛ-М/хлорталидон при сравнении с приемом каждого из препаратов (рис. 3). Такие же закономерности прослеживались при динамике среднесуточного уровня САД и ДАД по данным СМАД (табл. 3). Снижение АД, по данным офисного и 24-часового измерения, носило дозозависимый характер. Следует заметить, что на комбинации АЗИЛ-М/хлорталидон степень снижения АД оказалась сопоставимой на дозах 80/25 мг и 40/25 мг.

Не было получено данных о каких-либо различиях в антигипертензивном эффекте Эдарби® Кло в зависимости от возраста, пола, индекса массы тела (ИМТ), почечной функции и статуса сахарного диабета (СД).

Добавление АЗИЛ-М к хлорталидону уменьшало степень гипокалиемии в дозозависимом эффекте, т.е. чем выше была доза БРА, тем меньшее снижение содержания калия в сыворотке крови отмечалось (средние изменения составили на всех дозах АЗИЛ-М +0,08 ммоль/л, хлорталидона – 0,42 ммоль/л и комбинациях АЗИЛ-М/хлорталидон – 0,08 ммоль/л). Это подтверждает позитивное влияние ингибирования активности РААС в предупреждении развития НЭ на терапии ТД.

G.Vakris и соавт. в рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании у 609 пациентов со II стадией АГ (исходное среднее АД 164,6/95,4 мм рт. ст.) сравнивали фиксированную комбинацию АЗИЛ-М/хлорталидон с комбинацией АЗИЛ-М/ГХТ [44, 45]. Первые 2 нед пациенты получали лечение АЗИЛ-М в

Рис. 9. Сравнение снижения уровня клинического САД в разных группах пациентов через 12 нед терапии комбинациями АЗИЛ-М/хлорталидон и олмесартан/ГХТ.



(○) Разница в лечении между АЗИЛ-М/хлорталидон 40/25 мг и олмесартан/ГХТ 40/25 мг
 (●) Разница в лечении между АЗИЛ-М/хлорталидон 80/25 мг и олмесартан/ГХТ 40/25 мг
 * $p < 0,05$ – достоверность различий между АЗИЛ-М/хлорталидон vs олмесартан/ГХТ; СКФ – скорость клубочковой фильтрации в мл/мин/1,73м².

дозе 40 мг, далее (на 4 нед) к терапии добавлялся ТД (хлорталидон или ГХТ) в низкой дозе 12,5 мг. Через 4 нед при отсутствии достижения целевого уровня АД (менее 140/90 мм рт. ст. или менее 130/80 мм рт. ст. при СД или ХБП) доза ТД удваивалась до 25 мг/сут (общая продолжительность исследования 10 нед). Важно отметить, что удвоение дозы ТД пациентам из группы АЗИЛ-М/хлорталидон требовалось реже (только 30,8%) по сравнению с пациентами из группы АЗИЛ-М/ГХТ (45,9%, $p < 0,001$). Переход от монотерапии АЗИЛ-М к комбинациям АЗИЛ-М/хлорталидон и АЗИЛ-М/ГХТ обеспечил большее снижение уровня АД, по данным офисного измерения и СМАД (рис. 4, 5). Причем более заметное снижение уровня АД при разном измерении наблюдалось, если к терапии АЗИЛ-М добавлялся хлорталидон в дозе 12,5–25 мг при сравнении с присоединением ГХТ в тех же дозах. Разница в снижении уровня офисного САД составляла через 6 нед -5,6 мм рт. ст. и через 10 нед -5,0 мм рт. ст. в пользу комбинации АЗИЛ-М/хлорталидон ($p < 0,001$ для обоих значений vs АЗИЛ-М/ГХТ), как и для 24-часового САД -5,8 мм рт. ст. и -4,2 мм рт. ст. соответственно ($p < 0,0001$ для обоих значений vs АЗИЛ-М/ГХТ). Это отражалось и в достижении целей снижения уровня АД (менее 140/90 мм рт. ст. для всех, менее 130/80 мм рт. ст. при наличии ХБП или СД) большим числом па-

циентов, получавших фиксированную комбинацию АЗИЛ-М/хлорталидон vs АЗИЛ-М/ГХТ: через 6 нед 64,1% vs 45,9% соответственно ($p < 0,001$) и через 10 нед – 71,5% vs 62,3% соответственно ($p = 0,013$).

Было выполнено несколько исследований, оценивающих антигипертензивную активность фиксированной комбинации АЗИЛ-М/хлорталидон в сравнении с комбинацией олмесартан/ГХТ (олмесартан – один из наиболее эффективных гипотензивных препаратов в классе БРА).

В первом рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании 1085 пациентов с АГ распределялись в 3 группы: 1-я группа ($n = 372$) получила комбинацию АЗИЛ-М/хлорталидон в дозе 20/12,5 мг с последующей титрацией доз до 40/25 мг через 4 нед при отсутствии достижения целей снижения АД ($n = 143$), 2-я ($n = 357$) – комбинацию АЗИЛ-М/хлорталидон в дозе 40/12,5 мг с титрацией доз до 80/25 мг ($n = 124$), 3-я ($n = 356$) – комбинацию олмесартан/ГХТ в дозе 20/12,5 мг с титрацией доз до 40/25 мг ($n = 184$) [44, 45]. Общая продолжительность лечения составила 8 нед. Как через 4 нед, так и через 8 нед (при удвоении дозы БРА и ТД) снижение уровня АД при офисном измерении и СМАД было более заметным на комбинации АЗИЛ-М/хлорталидон, чем на олмесартан/ГХТ (рис. 6, 7, данные ДАД не представлены). Следует отметить, что через 4 нед титрация доз в составе комбинаций требовалось чаще (практически каждому второму) пациентам, получавшим олмесартан/ГХТ 20/12,5 мг (51,7%), чем пациентам на терапии АЗИЛ-М/хлорталидон 20/12,5 мг (38,4%) и АЗИЛ-М/хлорталидон 40/12,5 мг (34,7%).

W.Cushman и соавт. опубликовали результаты другого 12-недельного сравнительного исследования комбинаций АЗИЛ-М/хлорталидон и олмесартан/ГХТ, в рамках которого проводилось принудительное титрование доз как БРА, так и ТД у пациентов ($n = 1071$) с АГ 2-й степени [46]. Дизайн исследования представлен на рис. 8. Исходное клиническое АД было 165/96 мм рт. ст. и среднесуточное АД – 150/88 мм рт. ст. Антигипертензивный потенциал комбинации АЗИЛ-М/хлорталидон в разных дозах превосходил таковой комбинации олмесартан/ГХТ (табл. 5).

Изменения офисного ДАД через 12 нед по отношению динамики этого показателя к комбинации олмесартан/ГХТ 40/25 мг составило -2,3 мм рт. ст. (95% ДИ от -3,6 до -1,0, $p < 0,001$) на комбинации АЗИЛ-М/хлорталидон 40/25 мг и -4,1 мм рт. ст. (95% ДИ от -5,4 до -2,8, $p < 0,001$) на комбинации АЗИЛ-М/хлорталидон 80/25 мг. В табл. 6 представлены преимущества комбинации АЗИЛ-М/хлорталидон в контроле среднесуточного уровня АД по данным СМАД и через 22–24 ч после приема последней дозы препарата.

Процент пациентов, достигших уровень АД < 140/90 мм рт. ст., был достоверно выше на терапии АЗИЛ-М/хлорталидон 80/25 мг (83,9%), чем на комбинации олмесартан/ГХТ 40/25 мг (74,6%, $p < 0,05$), но оказался сопоставим с комбинацией АЗИЛ-М/хлорталидон 40/25 мг (81,4%, $p > 0,04$).

Субанализ, выполненный в разных подгруппах пациентов с АГ, показал большее снижение уровня САД на терапии комбинацией АЗИЛ-М/хлорталидон в дозах 40/25 и 80/25 мг, чем на комбинации олмесартан/ГХТ (рис. 9). При этом не отмечено статистически значимых различий в снижении уровня САД на терапии АЗИЛ-М/хлорталидон в зависимости от пола, возраста, расовой принадлежности, исходного значения САД, ИМТ, почечной функции и наличия СД ($p > 0,10$).

Таким образом, антигипертензивная эффективность комбинации АЗИЛ-М/хлорталидон в дозах 40/25 мг и 80/25 мг оказалась сравнимой, но с лучшей переносимостью дозы 40/25 мг. При этом АД-снижающий эффект на комбинациях АЗИЛ-М/хлорталидон в обеих дозах превосходил таковой на комбинации олмесартан/ГХТ и был зафиксирован у большего процента больных АГ.

Следует заметить, что в клиническом исследовании у пациентов с систолической АГ (исходный средний уровень САД ≥ 160 мм рт. ст.) лечение комбинацией олмесартан/ГХТ в дозе 40/25 мг вело к снижению уровня САД на 34,5 мм рт. ст. (в упомянутом исследовании W.Cushman и соавт. на аналогичной дозе – 37,1 мм рт. ст.), и это меньше, чем при назначении больным комбинации АЗИЛ-М/хлорталидон 40/25 мг в исследовании W.Cushman и соавт. (-42,5 мм рт. ст.) [46, 47]. В клиническом исследовании, где оценивалась гипотензивная эффективность комбинации валсартан/ГХТ с титрацией доз до максимальной – 320/25 мг, у пациентов 70 лет и старше со средним исходным уровнем САД 164,4 мм рт. ст. (подобно исследованию Cushman WC с соавт.) снижение среднего офисного САД составило лишь 17,3 мм рт. ст. [46, 48]. В еще одном клиническом исследовании у пациентов с систолической АГ на комбинации ирбесартан/ГХТ снижение уровня офисного САД было 21,5 мм рт. ст. (хотя исходный уровень САД был ниже, т.е. 154,0 мм рт. ст., чем в исследовании W.Cushman и соавт. с комбинацией АЗИЛ-М/хлорталидон) [46, 49]. Эти данные дают дополнительное представление о мощности гипотензивного потенциала комбинации АЗИЛ-М/хлорталидон.

Во многом такое превосходство АЗИЛ-М можно объяснить необратимой (непреодолимой) блокадой ангиотензиновых рецепторов 1-го типа и полным антагонизмом эндогенного ангиотензина II даже через 24 ч после приема, т.е. в период снижения концентрации препарата в крови [51, 52]. Накопление в среде и повторное связывание АЗИЛ-М с ангиотензиновыми рецепторами 1-го типа обеспечивается за счет медленной диссоциации АЗИЛ-М из связи с этими рецепторами [52].

В рандомизированных клинических исследованиях показано, что монотерапия АЗИЛ-М в сравнении с монотерапией такими сильными по своей антигипертензивной активности БРА, как олмесартан и валсартан, а также ИАПФ рамиприл, имеет явные клинические преимущества в контроле офисного и 24-часового АД, позволившие пациентам с АГ чаще достигать цели снижения уровня АД [53–56].

В настоящее время представляет интерес не только комбинация АЗИЛ-М/хлорталидон, но и комбинация АЗИЛ-М с дигидропиридиновым АК амлодипином. Среди первых были опубликованы результаты двойного слепого рандомизированного клинического исследования M.Weber и соавт. с включением 566 пациентов с АГ II стадии [57]. Пациентов рандомизировали в 3 группы: плацебо + амлодипин 5 мг ($n = 189$) или свободным комбинациям АЗИЛ-М и амлодипина: АЗИЛ-М/амлодипин 40/5 мг ($n = 189$) и АЗИЛ-М/амлодипин 80/5 мг ($n = 188$) при исходном уровне офисного АД 166/94, 166/95 и 165/95 мм рт. ст. соответственно и исходном среднесуточном АД 154/93, 153/93 и 154/93 мм рт. ст. соответственно. Через 6 нед терапии снижение уровня 24-часового АД составило в группе плацебо + амлодипин 5 мг -13,6/7,8 мм рт. ст., в группе АЗИЛ-М/амлодипин 40/5 мг – -24,8/15,3 мм рт. ст. ($p < 0,001$ vs плацебо +

амлодинин) и в группе АЗИЛ-М/амлодипин 80/5 мг – -24,5/15,4 мм рт. ст. ($p < 0,001$ vs плацебо + амлодипин). Величина офисного АД снижалась значительно больше: на комбинации АЗИЛ-М/амлодипин 40/5 мг на -15,9/7,1 мм рт. ст. и АЗИЛ-М/амлодипин 40/5 мг на -27,0/12,0 мм рт. ст. vs плацебо + амлодипин 5 мг на -25,5/12,7 мм рт. ст. ($p < 0,001$ для обеих комбинаций vs монотерапия).

Таким образом, снижение уровня АД на комбинации АГП было на -10/7 мм рт. ст. больше, чем на монотерапии. Подобная положительная динамика проявлялась в дневной и ночной периоды времени контроля уровня АД. Так, снижение АД на комбинациях АЗИЛ-М/амлодипин составило днем ~-25/16 мм рт. ст. и ночью -23/14 мм рт. ст., тогда как эти параметры в группе плацебо + амлодипин уменьшались в меньшей степени: днем -14/8 и ночью -13/8 мм рт. ст. ($p < 0,001$ для каждого сравнения). В результате на фоне приема плацебо + амлодипин только 25,1% достигало цели АД (менее 140/90 мм рт. ст.), что практически в 2 раза меньше, чем на комбинации АЗИЛ-М/амлодипин 40/5 мг (49,2%, $p < 0,001$), и в 1,8 раза меньше, чем на комбинации АЗИЛ-М/амлодипин 80/5 мг (46,4%, $p < 0,001$). Следует отметить, что в составе комбинаций АГП была использована не максимальная доза амлодипина (только 5 мг).

Любые НЭ встречались у 47% пациентов на плацебо + амлодипин, у 48% пациентов – на комбинации АЗИЛ-М/амлодипин 40/5 мг и у 40% – на АЗИЛ-М/амлодипин 80/5 мг. Отеки нижних конечностей чаще фиксировались в группе плацебо + амлодипин (у 7,6%), чем на фоне двух комбинаций (2,6–2,7%). Полученные результаты не являются сюрпризом, поскольку предыдущие исследования амлодипина (в стартовой дозе 5 мг) с другими БРА или ИАПФ показали хороший антигипертензивный эффект.

Итак, назначение АЗИЛ-М в составе фиксированной комбинации с ТД хлорталидоном в низких дозах (12,5–25 мг) или свободной комбинации с АК амлодипином в стартовой дозе (5 мг) у пациентов с АГ обеспечивает дополнительный хороший контроль АГ в течение суток при благоприятной их переносимости.

Заключение

Сегодня назначение БРА для лечения АГ становится оправданно популярной стратегией из-за их выраженного и длительного снижения АД (особенно на терапии АЗИЛ-М), сочетающегося с хорошим профилем безопасности, сравнимым с плацебо. Использование хлорталидона в составе комбинации с БРА базируется на принципах доказательной медицины и имеет явный приоритет перед ГХТ. Фиксированная комбинация АГП – БРА с ТД (хлорталидоном) или свободной комбинации с АК (амлодипином) у большего числа пациентов обеспечивает достижение целевого значения АГ, ассоциированного с наименьшим риском развития ССО. Применение рациональных новых комбинаций АГП позволит существенно улучшить контроль АГ в клинической практике.

Литература/References

1. Mancía 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.

2. 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.
3. Barrios V, Escobar C. Is a new crash coming? *J Hypertens Open Access* 2012; 1: e105.
4. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A; International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008; 371 (9623): 1513–8.
5. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertens*. 2009; 27 (5): 963–75.
6. Wijesundera HC, Machado M, Farabati F et al. Association of temporal trends in risk factors and treatment uptake with coronary heart disease mortality, 1994–2005. *JAMA* 2010; 303 (18): 1841–7.
7. Flores-Mateo G, Grau M, O'Flaherty M et al. Analyzing the coronary heart disease mortality decline in a Mediterranean population: Spain 1988–2005. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64 (11): 988–96.
8. Cifkova R, Skodova Z, Bruthans J et al. Longitudinal trends in cardiovascular mortality and blood pressure levels, prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the Czech population from 1985 to 2007/2008. *J Hypertens* 2010; 28 (11): 2196–203.
9. Escobar C, Barrios V. Combined therapy in the treatment of hypertension. *Fundam Clin Pharmacol* 2010; 24 (1): 3–8.
10. Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination Therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 Participants from 42 Trials. *Am J Med* 2009; 112: 290–300.
11. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326: 1427–34.
12. Dezii CM. A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. *Manag Care* 2000; 9 (Suppl. 9): 2–6.
13. 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.
14. 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. Published online: December 18, 2013. doi:10.1001/jama.2013.284427*
15. Barrios V, Escobar C. Which thiazide to choose as add-on therapy for hypertension? *Integr Blood Press Control* 2014; 7: 35–47.
16. Motuani JG. Combining renin-angiotensin-aldosterone system blockade with diuretic therapy for treatment of hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2002; 3 (2): 72–8.
17. McAlister FA, Wilkins K, Joffres M et al. Changes in the rates of awareness, treatment and control of hypertension in Canada over the past two decades. *CMAJ* 2011; 183 (9): 1007–13.
18. Messerli FH, Bangalore S. Half a century of hydrochlorothiazide: facts, fads, fiction, and follies. *Am J Med* 2011; 124: 896–9.
19. Kurtz TW. Chlorthalidone: don't call it "thiazide-like" anymore. *Hypertension*. 2010; 56: 335–7.

20. Carter BL, Ernst ME, Coben JD. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability. *Hypertension* 2004; 43: 4–9.
21. Materson BJ, Oster JR, Michael UF et al. Dose response to chlorthalidone in patients with mild hypertension, efficacy of a lower dose. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 24: 192–8.
22. Finnerty FA. A double-blind study of chlorthalidone and hydrochlorothiazide in an outpatient population of moderate hypertensive's. *Angiology* 1976; 27: 738–44.
23. Ernst M, Carter B, Goerd C. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension* 2006; 47: 352–8.
24. Peterzan MA, Hardy R, Chaturvedi N, Hughes AD. Meta-analysis of dose-response relationships for hydrochlorothiazide, chlorthalidone, and bendroflumethiazide on blood pressure, serum potassium, and urate. *Hypertension* 2012; 59: 1104–9.
25. Matthews KA, Brenner MJ, Brenner AC. Evaluation of the efficacy and safety of a hydrochlorothiazide to chlorthalidone medication change in veterans with hypertension. *Clin Ther* 2013; 35 (9): 1423–30.
26. Flack J, Sica D, Nesbitt S. Chlorthalidone versus hydrochlorothiazide as a preferred diuretic: is there a verdict yet? *Hypertension* 2011; 57: 665–6.
27. The ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
28. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991; 265: 3255–64.
29. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887–98.
30. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. I. reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *JAMA* 1979; 242 (23): 2562–71.
31. Mortality after 10 1/2 years for hypertensive participants in the Multiple Risk Factor Intervention trial. *Circulation* 1990; 82 (5): 1616–28.
32. Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR et al. Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis. *Hypertension* 2011; 57 (4): 689–94.
33. Roush GC, Holford TR, Guddati AK. Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analysis. *Hypertension* 2012; 59: 1110–7.
34. Chen P, Changai S, Zhao F, Wang DW. Cardioprotective effect of thiazide-like diuretics: A meta-analysis. *Am J Hypertens* 2015. doi:10.1093/ajh/hpv050
35. Savage PJ, Pressel SL, Curb JD et al. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension: The Systolic Hypertension in the Elderly Program. SHEP Cooperative Research Group. *Arch Intern Med* 1998; 158: 741–51.
36. Ernst ME, Neaton JD, Grimm RH Jr et al. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Long-term effects of chlorthalidone versus hydrochlorothiazide on electrocardiographic left ventricular hypertrophy in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Hypertension* 2011; 58 (6): 1001–7.
37. Woodman R, Brown C, Lockette W. Chlorthalidone decreases platelet aggregation and vascular permeability and promotes angiogenesis. *Hypertension* 2010; 56 (3): 463–70.
38. Roush GC, Buddharaju V, Ernst ME. Is chlorthalidone better than hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events in hypertensives? *Curr Opin Cardiol* 2013; 28 (4): 426–32.
39. McManus RJ, Caulfield M, Williams B; National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Hypertension guideline 2011: evidence-based evolution. *BMJ* 2012; 344: e181.
40. NICE clinical guideline 127 Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. 2013; www.nice.org.uk/guidance/CG127
41. Sica D, Bakris GL, White WB et al. Blood pressure-lowering efficacy of the fixed-dose combination of azilsartan medoxomil and chlorthalidone: a factorial study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14: 284–92.
42. Sbuster JE, Bleske BE, Dorsch MP. Clinical utility of azilsartan-chlorthalidone fixed combination in the management of hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2012; 8: 381–7.
43. Clinical trials.gov. Efficacy and safety of azilsartan medoxomil co-administered with chlorthalidone in participants with essential hypertension. Study NCT00591773. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00591773?term=NCT00591773&rank=1>. Accessed December 13, 2011.
44. Bakris G, Sica D, White WB et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide vs chlorthalidone combined with azilsartan medoxomil. *Am J Med* 2012; 125: 1229e1–1229.e10.
45. Pierini D, Anderson KV. Azilsartan Medoxomil/Chlorthalidone: A new Fixed-Dose Combination Antihypertensive. *Ann Pharmacother* 2013; 47: 694–703.
46. Cushman WC, Sica D, Bakris GL et al. Efficacy and safety of azilsartan medoxomil/chlorthalidone vs olmesartan/HCTZ combinations in Stage 2 systolic hypertension. American Society of Hypertension. Twenty-Sixth Annual Scientific Meeting and Exposition [featured posters, poster 162]. *J Clin Hypertens* 2011; 13 (S1): A12–A163. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1751-7176.2011.00459.x/abstract>
47. Cushman WC, Bakris GL, White WB et al. Azilsartan medoxomil plus chlorthalidone reduces blood pressure more effectively than olmesartan plus hydrochlorothiazide in Stage 2 systolic hypertension. *Hypertension* 2012; 60: 310–8.
48. Izzo JL Jr, Neutel JM, Silfani T et al. Efficacy and safety of treating stage 2 systolic hypertension with olmesartan and olmesartan/HCTZ: results of an open-label titration study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9: 36–44.
49. Izzo JL Jr, Weintraub H, Duprez D et al. Treating systolic hypertension in the very elderly with valsartan-hydrochlorothiazide vs either monotherapy: ValVET primary results. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13: 722–30.
50. Neutel JM, Saunders E, Bakris GL et al. on behalf of the INCLUSIVE Investigators. The efficacy and safety of low- and high-dose fixed combinations of irbesartan/HCTZ in patients with uncontrolled systolic blood pressure on monotherapy: the INCLUSIVE Trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005; 7: 578–86.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. Pottboff S, Gitt A, Braumgart 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.
57. Weber MA, White WB, Sica D et al. Effects of combining azilsartan medoxomil with amlodipine in patients with stage 2 hypertension. *Blood Pressure Monitoring* 2014, 19: 90–7.

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

— * —

Клинический случай ревматоидного артрита с антифосфолипидным синдромом

Г.Г.Арабидзе^{✉1}, А.В.Шапченко¹, О.В.Муслимова², О.Ю.Ларина³, А.М.Сороколетов³

¹ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

²ФГБУ Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России. 127051, Россия, Москва, Петровский б-р., д. 8;

³ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П.Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы. 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр-д., д. 5

В статье представлен клинический случай развития вторичного антифосфолипидного синдрома (АФС) на фоне раннего активного ревматоидного полиартрита с осложнением в виде острого тромбоза глубоких вен предплечья слева и хронического тромбоза вен нижней конечности слева. У больного на фоне лечения метотрексатом развилось инфекционное осложнение, что привело к необходимости перейти на терапию лефлуномидом с положительным эффектом. В результате обследования у пациента выявлена достаточно редкая форма феохромоцитомы надпочечника, подтвержденная при компьютерной томографии и исследовании на норметанефрин в плазме крови, не сопровождающаяся повышением артериального давления. В статье приведены современная классификация АФС, патогенез, клинические и лабораторные диагностические критерии, методы терапии как ревматоидного артрита, так и АФС.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела, волчаночный антикоагулянт, антикардиолипиновые антитела, сосудистый тромбоз, антикоагулянты, ревматоидный артрит.

✉arabidze@mail.ru

Для цитирования: Арабидзе Г.Г., Шапченко А.В., Муслимова О.В. и др. Клинический случай ревматоидного артрита с антифосфолипидным синдромом. КардиоСоматика. 2015; 6 (3):

Clinical case of rheumatoid arthritis with antiphospholipid antibody syndrome

G.G.Arabidze^{✉1}, A.V.Shapchenko¹, O.V.Muslimova², O.YU.Larina³, A.M.Sorokoletov³

¹A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

²Scientific Center for Expertise of Pharmaceuticals for Medical Use of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127051, Russian Federation, Moscow, Petrovskii b-r., d. 8;

³S.P.Botkin City Clinical Hospital of the Department of Health of the Russian Federation. 125284, Russian Federation, Moscow, 2-i Botkinskii pr-d., d. 5

The article presents a clinical case of development of secondary antiphospholipid syndrome (APS) with early active rheumatoid polyarthritis, complication in the form of acute deep vein thrombosis of forearm on the left and chronic left vein thrombosis of the lower extremity. Patient treatment with methotrexate has developed an infectious complication and resulting in the need to go to therapy of leflunomide. This therapy have positive effect. In a survey of the patient revealed a rare form of adrenal pheochromocytoma confirmed by computed tomography and measurements of plasma normetanephrine, but not accompanied an increase of blood pressure. This article discusses the modern classification of APS, pathogenesis, clinical and laboratory diagnostic criteria, methods of therapy as rheumatoid arthritis, and APS.

Key words: antiphospholipid syndrome, measured antibodies, lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, vascular thrombosis, anticoagulants, rheumatoid arthritis.

✉arabidze@mail.ru

For citation: Arabidze G.G., Shapchenko A.V., Muslimova O.V. et al. Clinical case of rheumatoid arthritis with antiphospholipid antibody syndrome. CardioSomatics. 2015; 6 (3):

Введение

В настоящее время системные заболевания приобретают все большее распространение в популяции. Одним из синдромов, осложняющих течение данных заболеваний, является антифосфолипидный синдром (АФС). В данном контексте мы представляем клинический случай вторичного АФС на фоне ревматоидного артрита (РА), редко встречающийся в практике врача-терапевта, что может быть интересно клиницистам.

АФС – невоспалительное аутоиммунное заболевание, обусловленное наличием в плазме пациентов антифосфолипидных антител (АФЛА) и проявляющееся венозными и артериальными тромбозами, патологией беременности и другими клиническими признаками [18].

АФС, названный первоначально «антикардиолипиновым синдромом», был описан в 1983–1986 гг. G.Hughes, и в 1994 г. на VI Международном симпозиуме по антифосфолипидным антителам было предложено называть АФС «синдромом Hughes» [18].

Патогенез АФС

Одной из причин артериальных и венозных тромбозов, особенно у лиц молодого и среднего возраста, является выработка АФЛА. Эти антитела представляют собой гетерогенную группу аутоантител, направленных к комплексу, образованному фосфолипидом (кардиолипин – КЛ, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилхолин) и кофакторным белком (b2-гликопротеин 1 – β_2 -ГП 1, протромбин, тромбомодулин, протеин С, аннексин, кининоген и др.).

В клинической практике наиболее часто определяются антитела к КЛ (АКЛ) и волчаночный антикоагулянт (ВА).

Под термином ВА объединена группа иммуноглобулинов (Ig) классов G и M, которые *in vitro* ингибируют фосфолипидзависимые коагуляционные тесты, что характеризуется удлинением времени свертывания плазмы. Несмотря на то что *in vitro* ВА, который также обозначается как приобретенный ингибитор свертывания крови, вызывает удлинение времени свертывания, *in vivo* его присутствие ассоциируется с развитием тромбозов. Это обусловлено особенностями механизмов действия ВА *in vivo*, которые определяются его взаимодействием с эндотелием и тромбоцитами. В связи с этим необходимо помнить, что название «антикоагулянт» имеет условное значение, отражающее лабораторный феномен, а не патологическую сущность этого вида антител. Происхождение второй половины термина «волчаночный» связано с обнаружением его впервые у лиц с системной красной волчанкой (СКВ), хотя, как было показано впоследствии, чаще всего они выявляются у пациентов, не имеющих этого заболевания [2].

Причиной образования АФЛА может быть воздействие на восприимчивых индивидуумов агентов окружающей среды, прежде всего инфекции. Ведущим в данном случае становится механизм молекулярной мимикрии. Вирусный белок, β_2 -ГП 1, имитируя β_2 -ГП 1-фосфолипидсвязанный домен, вызывает образование β_2 -ГП 1-антител. АФС таким образом представляет собой невоспалительную тромботическую васкулопатию, при которой в патологический процесс вовлекаются сосуды любого калибра и локализации: вены, артерии, капилляры и аорта [4]. Поскольку многие АФЛ реагируют с комплексом анионный фосфолипид– β_2 -ГП 1 или самим β_2 -ГП 1, может происходить блокада этого белка и как следствие – развитие гиперкоагуляции. В связи с возникающим тромбозом сосудов появляются клинические признаки поражения разных органов. Развитие геморрагических осложнений наблюдается редко и, как правило, связано с сопутствующим дефектом специфических факторов свертывания крови, патологией почек или передозировкой антикоагулянтов.

Выделяют 3 основные формы АФС: 1) первичный; 2) вторичный, связанный с СКВ или каким-либо другим заболеванием; 3) катастрофический АФС, характеризующийся распространенным тромбозом, приводящим к полиорганной недостаточности и смерти пациентов, несмотря на проводимую терапию [7, 19].

Распространенность АФС в общей популяции составляет 2–4%. Примерно 1/2 больных имеют первичный АФС. Пациенты с СКВ составляют около 30%. Заболевание обычно развивается в молодом и среднем возрасте, но может встречаться у пожилых людей и детей, даже новорожденных. Вторичный АФС чаще обнаруживается у женщин, в то время как первичный АФС наблюдается у лиц обоего пола [7].

Диагностические критерии АФС (согласно Международным критериям, принятым в 2006 г.) [7].

Клинические критерии:

1. *Сосудистый тромбоз*. Один клинический эпизод (или более) артериального, венозного тромбоза или тромбоза мелких сосудов, кровоснабжающих любой орган и ткань. Наличие тромбов должно быть подтверждено методами визуализации, или доплеровским исследованием, или патогистологически, за исключением тромбоза поверхностных вен. При подтверждении диагноза патогистологическим исследованием тромбоз должен присутствовать без существенной выраженности воспаления в стенке сосуда. Существование наследственных или приобретенных факторов, приводящих к возникновению тромбоза, не противоречит диагнозу АФС. Однако должны быть выделены 2 подгруппы лиц с АФС: а) с присутствием; б) отсутствием дополнительных факторов риска тромбозов. Таким образом, пациенты, удовлетворяющие указанным критериям, должны быть разделены на группы в соответствии с наличием факторов, способствующих развитию тромбоза.
2. *Патология беременности*. Преждевременные роды, спонтанные аборт до 10-й недели беременности.

Лабораторные критерии:

АКЛ IgG- и/или IgM-изотипов в сыворотке или плазме крови, присутствующие в среднем или высоком титре (более 40 GPL или MPL, или более 99 перцентилей, или более среднего значения + 3 SD для 40 здоровых лиц), установленные в 2 измерениях или более в течение 12 нед стандартизированным методом иммуноферментного анализа.

ВА в плазме крови, обнаруженный в 2 случаях или более с интервалом в течение 12 нед методом, соответствующим указаниям Международного общества тромбоза и гемостаза – International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH; Научная подкомиссия по ВА/фосфолипидзависимым антителам).

Антитела к β_2 -ГП 1 IgG- и/или IgM-изотипов, выявленные в сыворотке или плазме крови в 2 случаях или более в течение 12 нед стандартизированным методом иммуноферментного анализа в соответствии с рекомендованными методиками [7].

Для исключения ошибочной диагностики АФС необходимы многократные исследования АФЛА, так как результаты одного исследования могут быть отрицательными, а другого – положительными. Определенный АФС диагностируется при наличии одного клинического и одного серологического критерия. АФС исключается, если менее 12 нед или более 5 лет обнаруживаются АФЛА без клинических проявлений или клинические проявления без АФЛА. Наличие врожденных или приобретенных факторов риска тромбозов не исключает АФС. Больные должны быть стратифицированы: а) с наличием; б) отсутствием факторов риска тромбозов. В зависимости от позитивности по АФЛА рекомендовано разделять пациентов с АФС по следующим категориям:

- I. Выявление более одного лабораторного маркера (в любой комбинации).
- IIa. Только ВА.
- IIb. Только АКЛ; только β_2 -ГП 1-антитела [22]. АКЛ, β_2 -ГП 1-антитела и антитела фосфатидилсерину наиболее часто обнаруживаются у пациентов с клиническими проявлениями АФС [19, 26]. АКЛ присутствуют у 77% лиц с первичным АФС.

Несмотря на то что IgA-антитела к β_2 -ГП 1 и КЛ не включены в лабораторные критерии диагностики АФС, АФЛА этого класса часто выявляются у пациентов с данным заболеванием и могут быть полезны для диагностики у разных этнических групп [15].

На 13-й Международном конгрессе по АФЛА, состоявшемся в Галвестоне (Техас, США) в апреле 2010 г., был определен высокий и низкий риск наличия разных АФЛА для последующих тромбозов [16]. *Высокий риск* – позитивность по ВА; позитивность 3 типов АФЛА (ВА + АКЛ + β_2 -ГП 1-антитела); изолированная постоянная позитивность по АКЛ в высоких и средних уровнях. *Низкий риск* – изолированное периодически повышение каждого из АФЛА в средних и низких уровнях.

Клиническая картина АФС Артериальные тромбозы

Наиболее частыми проявлениями АФС, связанными с возникновением артериального тромбоза, становятся инсульт и транзиторная ишемическая атака, которые являются дебютом заболевания в 23% случаев. Рецидивирующие инсульты могут вести к деменции. Возможны как повреждение крупных артерий, включая аорту, с развитием артериальной окклюзии, так и вовлечение в патологический процесс периферических сосудов. Поражение брыжеечных артерий приводит к ишемии кишечника, периферических артерий – развитию гангрены пальцев или конечности. Окклюзия сосудов глаз может вести к преходящей слепоте или потере зрения.

Венозные тромбозы

Самая распространенная форма венозной окклюзии – тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей, который часто сопровождается тромбоэмболиями легочной артерии. Тромбоэмболия как клиническое проявление АФС наблюдается у 32% пациентов в начале заболевания. У лиц с АФС может развиваться легочная артериальная гипертензия вследствие рецидивирующих тромбоэмболий, а также тромбоза мелких сосудов легких. Возможно вовлечение в патологический процесс глазных, почечных, селезеночных, порталных или брыжеечных вен, а также вен сагитального синуса. Тромбоз печеночных вен приводит к синдрому Бадда–Киари, тромбоз надпочечниковой вены – надпочечниковой недостаточности.

Неврологические проявления

Несмотря на то что ишемический инсульт и/или транзиторная ишемическая атака составляют 50% неврологических осложнений АФС, имеют место и другие, менее частые неврологические проявления, которые включают хорею, поперечный миелит и мигрень.

Поражение почек

При АФС может возникнуть тромбоз сосудов почек любой локализации: почечной артерии, мелких внутривисцеральных артерий, гломерулярных капилляров и почечных вен.

Кожные проявления

Livedo reticularis (напоминающий сетку рисунок поверхностных вен кожи) – наиболее общее кожное проявление АФС. В то же время этот симптом не патогномоничен для АФС и может быть вариантом нормы. Другие кожные проявления включают по-

верхностный некроз кожи, образование язв, напоминающих пиодермию, подногтевые геморрагии и анетодермию (пятнистую атрофию кожи).

Сердечно-сосудистая патология

Наиболее частой формой поражения сердца у лиц с первичным и вторичным АФС является поражение клапанов сердца. Эта форма патологии встречается у 32–82% пациентов с АФЛА и обнаруживается при ультразвуковом исследовании, особенно с применением трансэзофагеального датчика. Наблюдаются разные изменения от утолщения клапанов до узелковых образований (эндокардит Либмана–Сакса), митральной и аортальной регургитации, тяжелой деформации и дисфункции клапанов сердца. Стенозы клапанов встречаются нечасто. У некоторых больных описаны внутрисердечные тромбы, имитирующие миксому с эмболическими проявлениями. АФЛА рассматриваются как фактор риска поражения коронарных артерий с развитием инфаркта миокарда, особенно в молодом и среднем возрасте. Пациенты с АФЛА имеют повышенный риск развития атеросклероза и окклюзии шунта коронарной артерии.

Гематологические проявления

Включают тромбоцитопению, Кумбс-положительную гемолитическую анемию, синдром Эванса (сочетание тромбоцитопении и гемолитической анемии) и микроангиопатию [7].

Клинический случай АФС

Нами наблюдался больной Г. 57 лет, находившийся на лечении в терапевтическом отделении филиала №3 ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П.Боткина с 15.10.14 по 30.10.14. При поступлении пациент предъявлял жалобы на боли, отечность, скованность по утрам в мелких суставах кистей, локтевых, коленных, голеностопных суставах; боли в шейном отделе позвоночника; выраженную слабость, отеки голеней. Из анамнеза: с января 2014 г. у больного впервые появились боли и отечность в шейном отделе позвоночника, коленных и локтевых суставах, утренняя скованность. После консультации в ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой был поставлен диагноз: ревматоидный полиартрит на ранней стадии, серопозитивный – обнаружены повышенные уровни антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП+), положительный ревматоидный фактор (РФ+). Было рекомендовано начать терапию метотрексатом 10 мг/нед, фолиевой кислотой 5 мг/сут, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). С апреля 2014 г. после повторной консультации и подтверждения диагноза начата терапия препаратом Методжект 15 мг/нед внутримышечно, фолиевой кислотой 5 мг/сут, НПВП. На фоне лечения с 02.08.14 появились выраженные отек, гиперемия и боль в области левого локтевого сустава, покраснение левой кисти. Был проконсультирован хирургом, рекомендованы срочное обследование и терапия в отделении гнойной хирургии. Пациент в тот же день был госпитализирован в отделение гнойной хирургии ГБУЗ Городская клиническая больница №13 (Москва), где был поставлен диагноз: гнойный бурсит левого локтевого отростка; острый ТГВ предплечья слева. После вскрытия гнойного бурсита и проведения его дренирования у больного в отделении 05.09.14 был обнаружен острый ТГВ левой нижней конечности с верхушкой тромба в общей подвздошной вене. Проведена тромболитическая, анти-

бактериальная, противовоспалительная терапия (дексаметазон 4 мг/сут). 15 октября в связи с появлением указанных жалоб был госпитализирован в ГБУЗ ГKB им. С.П.Боткина.

При осмотре обнаруживаются отеки пястно-фаланговых и запястных суставов симметрично на обеих руках, болезненность при пальпации плечевого сустава слева, скованность перечисленных суставов, голеностопных и коленных суставов в течение часа. Кожные покровы: точечные геморрагические высыпания, местами сливные по внутренней поверхности верхних и нижних конечностей. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений – 16 в минуту. Границы сердца не расширены. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Живот мягкий, безболезненный. Частота сердечных сокращений – 86 уд/мин. Артериальное давление (АД) – 130/80 мм рт. ст. (в анамнезе артериальной гипертонии не отмечал). Печень не увеличена, безболезненная. Селезенка не увеличена, безболезненная. Стул – склонность к запорам. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Отеков вне суставов нет. В дальнейшем геморрагические высыпания на фоне терапии исчезли. АД оставалось в пределах 140/85 мм рт. ст. при утреннем и вечернем измерении ежедневно, все время наблюдения. На электрокардиограмме при поступлении 15.10.14 – ритм синусовый, очаговой патологии нет; без динамики при повторных снятиях электрокардиограммы. В связи с наличием у пациента остро возникшего тромботического поражения у него был заподозрен АФС на фоне РА и проведено комплексное инструментально-лабораторное обследование.

Данные дополнительного обследования

Результаты дуплексного сканирования вен нижних конечностей. Справа: общая бедренная, бедренная, проксимальный отдел глубокой вены, подколенная, заднетибальные вены не расширены, проходимы на всем видимом протяжении, стенки обычной эхогенности, эластичные, просвет однородный, полностью сжимаемый при компрессии. Тромбов нет. Клапаны глубоких вен состоятельны. Вены-перфоранты бедра не визуализируются. Поверхностные вены: большая (БПВ) и малая подкожные вены (МПВ), сафено-фemorальное соустье (СФС) и сафено-подколенное соустье (СПС) не расширены, клапаны СФС и СПС состоятельны. Стволы БПВ и МПВ не расширены, имеют прямолинейный ход без признаков варикозных изменений. Вены проходимы, просвет однородный, при давлении датчиком просвет полностью компрессируется. В режиме цветового доплеровского картирования просвет окрашивается равномерно, кровотоков фазный. Тромбов нет. Клапаны стволов состоятельны на всем протяжении. Дополнительные стволы БПВ не визуализируются, притоки БПВ не изменены.

Слева: в анамнезе тромбоз от сентября 2014 г., общая бедренная, бедренная, подколенная, заднетибальные вены не расширены, стенки обычной эхогенности, туго эластичные, просвет неоднородный за счет эхопозитивных тромботических масс, не сжимаем при компрессии. Протяженность тромбоза до наружной подвздошной вены, признаков флотации тромба не обнаружено. Кровоток по глубокой вене бедра сохранен. Вены-перфоранты бедра не визуализируются. Поверхностные вены: БПВ и МПВ, СФС и СПС не расширены, клапаны СФС и СПС состоятельны. Стволы БПВ и МПВ не расширены, имеют

прямолинейный ход без признаков варикозных изменений. Вены проходимы, просвет однородный, при давлении датчиком просвет полностью компрессируется. В режиме цветового доплеровского картирования просвет окрашивается равномерно, кровотоков фазный. Тромбов нет. Клапаны стволов состоятельны на всем протяжении. Дополнительные стволы БПВ не визуализируются, притоки БПВ не изменены.

Ультразвуковое исследование брюшной полости 20.10.14:

Печень: контуры ровные. Размеры незначительно увеличены +0,5–1 см. Левая доля 70 мм. Правая доля: ранио-каудальный размер – 130 мм, косой вертикальный размер – 153 мм. Паренхима однородная. Эхогенность равномерно повышена. Сосудистый рисунок обеднен, ангиоархитектоника не нарушена. Очаговой патологии не обнаружено. Внутривенные желчные протоки лоцируются, не расширены до 3 мм.

Воротная вена не расширена – 10 мм (норма до 13 мм). Нижняя полая вена 19 мм (норма 20 мм). Печеночные вены: 6–7 мм (норма до 13 мм). Брюшной отдел аорты не расширен – до 18,5 мм.

Желчный пузырь: увеличен, форма – овоидная, с перегибом в шейке. Размеры 90×26 мм. Стенка – 2,5 мм (норма 3 мм). Содержимое анэхогенное, однородное. Конкрементов не выявлено. Хоledох 4 мм (норма до 6 мм).

Поджелудочная железа: контуры ровные четкие, не увеличена. Размеры: головка 20 мм, тело 12 мм, хвост 19 мм. Структура однородная. Эхогенность равномерно повышена. Проток поджелудочной железы не расширен.

Селезенка: контуры ровные. Размеры 112×45 мм, не увеличена. Структура паренхимы однородная. На фоне однородной паренхимы в нижнем полюсе лоцируется аваскулярное анэхогенное образование с симптомом дистального псевдоусиления. Диаметр 12 мм (киста).

Селезеночная вена в воротах не расширена – 8 мм. Свободная жидкость в брюшной и плевральных полостях не лоцируется.

Заключение: эхо-признаки диффузных изменений печени с незначительной гепатомегалией, увеличение желчного пузыря, диффузных изменений поджелудочной железы, мелкой кисты селезенки.

Мультиспиральная компьютерная томография №162-14Р (27.10.14)

Исследование органов брюшной полости проведено в два этапа: до и после внутривенного введения контрастного вещества – 50 мл Йопамиро: в артериальную, венозную и паренхиматозную фазы.

Правый надпочечник обычной формы и размеров, однородной структуры.

В медиальной ножке левого надпочечника определяется образование овальной формы с ровными и четкими контурами, однородной структуры, средней плотностью нативно 3 едН. Размеры образования 35×28×29 мм. После внутривенного контрастирования накопления контрастного вещества не определяется.

Правая и левая почки обычной формы, размеров и положения. В субкапсульных отделах средних сегментов правой и левой почек определяются образования в диаметре 11 и 5 мм, соответственно, деформируя контур почки, не накапливающие контраст-

ный препарат. После контрастного усиления в паренхиме верхнего и среднего сегментов правой почки определяются образования жидкостной плотности 8 и 5 мм в диаметре, без признаков накопления контрастного препарата. Расширение чашечно-лоханочных систем не установлено. Конкрементов в почках не обнаружено.

Брюшной отдел аорты с ровными и четкими контурами, кальцинатами в стенках, без аневризматических выпячиваний. Увеличенных лимфатических узлов брюшной полости не выявлено. Сводной жидкости в брюшной полости не обнаружено. Участков патологической плотности в костях на уровне исследования не установлено. Обращает на себя внимание киста в нижнем полюсе селезенки размерами 12×9 мм.

Заключение: компьютерно-томографическая картина объемного образования левого надпочечника; киста почек; киста селезенки.

Рентгенография плечевых суставов 21.10.14.: на рентгенограмме плечевого сустава травматических изменений не выявлено. Суставные щели не сужены. Отмечаются признаки остеопороза костей плечевого пояса с истончением компактного слоя, наличием единичных кистовидных просветлений в структуре.

Рентгенография локтевых суставов в 2 проекциях 21.10.14.: на рентгенограммах локтевых суставов травматических, деструктивных изменений не обнаружено. Отмечаются признаки равномерного сужения суставной щели. Замыкательные пластинки утолщены, склерозированы. Окружающие мягкие ткани не утолщены, без патологических рентгенопозитивных образований.

Рентгенография шейного отдела позвоночника в 2 проекциях 21.10.14.: на рентгенограммах шейного отдела позвоночника физиологический шейный лордоз выпрямлен, смещений тел позвонков не обнаружено. Высота тел позвонков не снижена. Отмечается неравномерное снижение высоты позвонковых дисков на уровне С3–С6. Явлений унковертебрального артроза нет. Вытянуты передние углы тел позвонков С2–С6. Топографо-анатомические соотношения в краниовертебральной области не нарушены.

Рентгенография органов грудной клетки в 2 проекциях 21.10.14. (передней и правой боковой): в легких свежих очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Легочный рисунок прослеживается во всех отделах, несколько усилен за счет интерстициального компонента в прикорневых отделах. В нижней доле правого легкого участок линейного пневмофиброза. Корни легких структурны, не расширены. Диафрагма расположена обычно. Синусы свободны. Тень средостения умеренно расширена влево. Аорта уплотнена.

Рентгенологическое исследование лучезапястных суставов 21.10.14. с захватом кистей в прямой проекции: на рентгенограмме обеих кистей и лучезапястных суставов травматических изменений не обнаружено. Отмечаются признаки изменений в межпястнофаланговых сочленениях в виде неравномерного сужения суставных щелей, субхондрального склероза суставных поверхностей. В лучезапястных суставах суставные щели прослежены полностью, равномерно сужены. Замыкательные пластинки костей склерозированы.

Рентгенография коленных суставов 21.10.14. в 2 проекциях: на рентгенограмме обоих коленных суставов травматических, деструктивных изменений не выявлено. Определяется равномерное сужение

суставной щели с обеих сторон менее чем на 1/3. Замыкательные пластинки большеберцовых и бедренных костей уплотнены. Межмышечковые возвышения удлинены, заострены. В дистальных отделах отмечается обызвествление собственной связки надколенника правого коленного сустава (размерами 1,8×0,7 мм).

Клинический анализ крови от 16.10.14.: лейкоциты 4100/мкл, эритроциты 3400/мкл, цветовой показатель 0,95, гемоглобин 108 г/л, гематокрит 32,4, средний объем эритроцита 95 фл, среднее содержание гемоглобина 31,8 пг, тромбоциты 249 000/мкл, палочкоядерные 2,0%, сегментоядерные 53%, эозинофилы 0%, базофилы 0%, лимфоциты 40%, моноциты 5,0%, СОЭ 46,00 мм/ч.

Клинический анализ крови от 26.10.14.: лейкоциты 11 700/мкл, эритроциты 4070/мкл, цветовой показатель 0,96, гемоглобин 130 г/л, гематокрит 41,1%, средний объем эритроцита – 96 фл, среднее содержание гемоглобина 31,9 пг, тромбоциты 274 000/мкл, палочкоядерные лейкоциты 8,0%, сегментоядерные 53%, эозинофилы 1,0%, базофилы 0%, лимфоциты 35%, моноциты 3,0%, СОЭ 32,00 мм/ч.

Биохимический анализ крови от 16.10.14.: белок общий 66 г/л, альбумин 35 г/л, билирубин общий 12,90 мкмоль/л, билирубин связанный 3,16 мкмоль/л, холестерин 3,7 ммоль/л, глюкоза 7,3 ммоль/л, триглицериды 0,91 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности 1,24 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности 3,1 ммоль/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) 122 ед/л, аспаратаминотрансфераза (АСАТ) 10 ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛАТ) 21 ед/л, креатинкиназа 22 ед/л, креатинкиназа-МВ 12,7 ед/л, лактатдегидрогеназа 525 ед/л, α-амилаза 31 ед/л, креатинин 65 мкмоль/л, мочевая кислота 215 мкмоль/л, антистрептолизин-О 97 МЕ/мл, РФ 39,56 Ме/мл, железо 11,9 мкмоль/л, индекс атерогенности 1,94.

Коагулограмма: отношение активированного частичного тромбопластинового времени 0,91, активированное частичное тромбопластиновое время 28,3 с, протромбиновая активность 85% по Квику, протромбиновое время 12,2 с, тромбиновое время 21,2 с, международное нормализованное отношение (МНО) 1,11.

Биохимический анализ крови от 17.10.14.: С-реактивный белок (СРБ) 86,70 мг/л.

Биохимический анализ крови от 26.10.14.: триглицериды 1,63 ммоль/л.

Биохимический анализ крови от 27.10.14.: глюкоза 5,2 ммоль/л, АСАТ 14 ед/л, АЛАТ 28 ед/л, креатинин 73 мкмоль/л.

Биохимический анализ крови от 29.10.14.: белок общий 65 г/л, альбумин 35 г/л, билирубин общий 10,95 мкмоль/л, билирубин связанный 4,06 мкмоль/л, холестерин 4,9 ммоль/л, триглицериды 0,77 ммоль/л, АСАТ 18 ед/л, АЛАТ 22 ед/л, креатинин 71 мкмоль/л.

Иммунологический анализ крови от 07.11.2014.: антитела к β₂-ГП 1, IgG + IgA + IgM 84,75 отн. ед/мл (норма менее 20), антинуклеарный фактор – титр 1:160 (норма менее 1:160), мелкогранулярный тип свечения при иммунофлюорисцентном анализе, АКЛ, IgG – 3,6 GPL – Ед/мл (норма менее 12); АКЛ, IgM – 0,04 MPL – Ед/мл (норма менее 12); АФЛА, IgM – 11,2 Ед/мл (норма менее 10); АФЛА, Ig G – 3,0 Ед/мл (норма менее 10); антинейтрофильные цитоплазматические антитела IgG, непрямая реакция иммунофлюоресценции – титр 1:40 (норма менее 1:40); ВА – положительный (норма – отрицательный).

Биохимический анализ крови от 07.11.14: кортизол 49 нмоль/л (норма 138–635); β -субъединица хорионического гонадотропина человека общая менее 1,2 мЕД/мл (норма менее 5); α -фетопротеин 2,20 МЕ/мл (норма менее 7,29).

Анализ мочи от 16.10.14: цвет желтый, прозрачность полная, глюкоза в норме, уробилиноиды в норме, рН 6,5, лейкоциты 25/л, эпителий плоский 12–14 в поле зрения (п/зр.), лейкоциты 10–12 в п/зр., измененные эритроциты 1–3 в п/зр., слизи много, бактерий немного.

Анализ мочи по Нечиторенко от 22.10.14: белок 0, лейкоциты 2000, эритроциты 600, цилиндры 0.

Биохимический анализ крови на метаболиты норадреналина и адреналина: норметанефрин – 1081 пг/мл (норма – 35–445); метанефрин – 395 пг/мл (норма – 25–319).

В данном клиническом случае у пациента с подтвержденным РА с постоянной активностью суставного синдрома, серопозитивного по РФ и АЦЦП, произошел острый ТГВ левой нижней конечности (05.09.14), и в течение 12 нед (07.11.14) обнаружены повышенные титры β_2 -ГП 1-антител, IgG + IgA + IgM 84,75 отн. ед/мл (норма менее 20); ВА – положительный (норма – отрицательный); АФЛА, IgM – 11,2 Ед/мл (норма менее 10), что соответствует диагностическим критериям АФС. В классификации, принятой в 2006 г., АФС, возникающий на фоне системного заболевания, в данном случае РА, рассматривается как вторичный [16].

На основании обнаружения при компьютерной томографии объемного образования левого надпочечника и положительного биохимического анализа крови на метаболиты норадреналина – повышение норметанефрина в 2,5 раза – до 1081 пг/мл (норма – 35–445) – был подтвержден диагноз «феохромоцитомы надпочечника слева». Уровень норметанефрина в плазме может не коррелировать с уровнем АД.

На основании жалоб, анамнеза, данных объективного и инструментально-лабораторного обследования был поставлен диагноз: ревматоидный полиартрит, серопозитивный, средней степени активности, II стадия клинко-рентгенологическая; ревматоидный васкулит; вторичный АФС; тромбоз общей бедренной, бедренной, подколенной, заднегибальной вен слева; феохромоцитомы надпочечника слева.

Терапия РА и АФС

Согласно Международным рекомендациям и рекомендациям Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) по лечению ревматоидного артрита, главная цель терапии – максимально возможное стойкое улучшение связанного со здоровьем качества жизни за счет подавления симптомов заболевания, предотвращения структурного повреждения, нормализации функционального статуса и социальной активности [30]. Пока не достигнута желаемая выбранная цель, лечение следует корректировать не реже чем каждые 3 мес. По данным критериев эффективности терапии ACR (American College of Rheumatology) – снижение показателей менее 20% соответствует неудовлетворительному результату лечения, 20% улучшение – ACR20 – минимальному, 50% улучшение – ACR50 – хорошему и 70% – ACR70 – очень хорошему эффекту проводимой терапии. По критериям ACR20, у пациента должно быть улучшение на 20% по крайней мере в 3 из следующих 5 показателей: самостоятельная оценка состояния здоровья больного по визуальной анало-

говой шкале, оценка состояния пациента врачом, оценка пациентом болевого синдрома в суставах, оценка пациентом физической активности, а также результаты измерения СОЭ или СРБ. Шкалы оценки эффективности терапии ACR50 и ACR70 применяют те же критерии, но требуют 50 и 70% улучшения соответственно [20].

Рекомендуется для подавления воспалительного синдрома и активности заболевания применение НПВП – неселективных по циклооксигеназе-2 – Вольтарен (Ортофен – диклофенак) 50 мг 3 раза в сутки внутрь до 3 нед, возможно предварительно введение 3 мл – 75 мг внутримышечно 1 раз в сутки – 5 дней); Лорноксикам (ксефокам) 4–8 мг 2 раза в сутки внутрь или 8 мг внутримышечно в те же сроки; селективных по циклооксигеназе-2 – Мелоксикам 7,5–25 мг/сут или 15 мг внутримышечно 1 раз в день; Нимесулид 100 мг 2 раза в сутки в те же сроки; Эторикоксиб 90 мг 1 раз в сутки внутрь 2 нед или, по показаниям, – глюкокортикоиды (низкие дозы преднизолона 5–10 мг/сут или метилпреднизолона 4–8 мг/сут), а в качестве базисной терапии иммунодепрессант Метотрексат 7,5–25 мг/нед внутрь дробно [25] или подкожно (Методжект 10 мг/мл 2,5–25 мг/нед; максимально 25 мг/нед) + фолиевая кислота 1–5 мг/сут [10]. При неэффективности Метотрексата в течение 6 нед или появлении осложнений терапии замена на препарат лефлуномид. Применение с лефлуномидом увеличивает (взаимно) риск поражения печени (т.е. сочетанное применение не рекомендуется). Лекарственные препараты с иммуносупрессивным действием могут делать пациента более восприимчивым к инфекциям, включая оппортунистические. Может незначительно возрасти частота возникновения ринита, бронхита и пневмонии.

Побочные действия и осложнения при использовании Метотрексата достаточно обширны – со стороны нервной системы и органов чувств: энцефалопатия, головокружение, головная боль, нарушение зрения, сонливость, афазия, боль в области спины, ригидность мышц задней части шеи, судороги, паралич, гемипарез; со стороны сердечно-сосудистой системы и систем кроветворения и гемостаза: анемия, лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения, лимфопения (особенно Т-лимфоциты), гипогаммаглобулинемия, геморрагия, септицемия вследствие лейкопении; редко – перикардит, экссудативный перикардит, гипотензия, тромбоэмболические изменения (артериальный тромбоз, церебральный тромбоз, ТГВ, тромбоз почечной вены, тромбофлебит, легочная эмболия); со стороны респираторной системы: редко – интерстициальный пневмонит, фиброз легких, обострение легочных инфекций; со стороны органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): поражение печени, фиброз и цирроз печени (вероятность повышена у лиц, получающих непрерывную или длительную терапию) [9].

Препарат лефлуномид (Арава, Элафра) принадлежит к классу базисных противоревматических препаратов и обладает антипролиферативными, иммуномодулирующими, иммуносупрессивными и противовоспалительными свойствами. Дозировка 10–20 мг/сут (100 мг/сут первые 3 сут). В случае плохой переносимости 20 мг возможно снижение дозы до 10 мг 1 раз в сутки (поэтому в наличии имеются таблетки по 10 и 20 мг). Терапевтический эффект обычно проявляется через 4–6 нед и может нарастать в дальнейшем на протяжении 4–6 мес.

Побочные действия: часто – повышение АД; со стороны ЖКТ: часто – диарея, тошнота, рвота, анорек-

сия, поражение слизистой оболочки полости рта (например, афтозный стоматит, изъязвление слизистой оболочки полости рта), боли в животе; со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение, парестезии; нечасто – беспокойство; очень редко – периферическая нейропатия; со стороны иммунной системы: часто – легкие аллергические реакции, включая макулопапулярную сыпь и другие виды сыпи; очень редко – васкулит, в том числе кожный некротизирующий васкулит (из-за основного заболевания причинная взаимосвязь с лечением лефлуномидом не может быть установлена); инфекционные и паразитарные заболевания; со стороны крови и лимфатической системы: часто – лейкопения (лейкоциты менее 2000/мкл); нечасто – анемия, небольшая тромбоцитопения (тромбоциты менее 100 000/мкл) редко – панцитопения (вероятно, за счет антипролиферативного действия), эозинофилия; со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышение активности печеночных трансаминаз (особенно АЛАТ, реже – γ -глутамилтранспептидазы и ЩФ), гипербилирубинемия; редко – гепатит, желтуха/холестаз; очень редко – тяжелые поражения печени, такие как печеночная недостаточность, острый некроз печени, которые могут быть фатальными [8].

В дальнейшем, при отсутствии ремиссии через 3 мес терапии (по критериям ACR) необходима комбинированная терапия в сочетании с Сульфасалазином 0,5 г/сут внутрь с постепенным увеличением до 2–3 г/сут в 2 приема во время еды и/или Гидроксихлорохином 400 мг/сут (6 мг/кг/сут) внутрь в 2 приема после еды с наблюдением в течение 3 мес. При неэффективности данной терапии – комбинированное лечение с генно-инженерными биологическими препаратами – ингибиторами фактора некроза опухоли α (ФНО- α) – Адалимумабом, Цертолизумаба пэголом, Голимумабом, блокаторами рецепторов ФНО- α – Этарнецептом; или ингибитором рецептора интерликина-6 – Тоцилизумабом; или модулятором взаимодействия CD-80 и CD-86 на антигенпрезентирующих клетках с CD-28 на Т-лимфоцитах – Абатацептом; или анти-CD20 IgG1-моноклональным анти телом, блокирующим эффект захватывания антигена с помощью Ig В-лимфоцитом, – Ритуксимабом [10]. Серопозитивность по АЦЦП и высокий уровень данного маркера могут использоваться в качестве предиктора хорошего ответа на терапию Ритуксимабом; ингибиторы ФНО- α , напротив, менее эффективны у таких пациентов [31]. В последнее время активно применяется Тофацитиниб – ингибитор JAK-киназ 1, 2, 3 и тирозинкиназы-2 в дозе 5 мг, 2 раза в день, снижающий функционирование и передачу сигнала активации лимфоцитов, т.е. уменьшающий количество циркулирующих лимфоцитов натуральных киллеров CD16/56+–клеток [20]. Также у лиц с РА применяется в качестве болезньюмодифицирующего средства препарат Миноцин (миноциклин) – антибиотик тетрациклиновой группы 100 мг 2 раза в день внутрь в течение минимум 3 мес (максимальный эффект после 1 года применения) [14].

Основные направления в лечении пациентов с АФС включают проведение антикоагулянтной терапии при тромбозах и профилактику невынашивания беременности у женщин.

До сих пор окончательно не решен вопрос о необходимости терапии пациентов без предшествующих тромбозов, у которых были случайно найдены АФЛА. По единодушному мнению специалистов, для

профилактического лечения бессимптомных АФЛА-положительных больных предлагается применять низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (75–100 мг/день).

Лицам с АФС с тромбозами показана активная антикоагулянтная терапия высокими дозами Варфарина с достижением уровня МНО, равного 3,0–4,0. Терапия нетромботических осложнений АФС (например, поражений клапанов сердца или когнитивной дисфункции), как правило, ограничивается назначением низкой дозы ацетилсалициловой кислоты. Тромбоцитопения с количеством тромбоцитов более чем 100,0 10⁹/л вследствие АФС вообще не требует лечения [7]. При количестве тромбоцитов менее 50,0 10⁹/л начинают терапию кортикостероидами и/или внутривенным Ig [7]. Ig для внутривенного введения: Ig человека нормальный Габриглобин-IgG (Россия), Иммуновенин, Октагам 10% (Австрия), Интратект (Германия), Гамунакс (США) [11].

Высокий риск развития ишемической болезни сердца при АФС – основание для назначения статинов пациентам с этим заболеванием [28]. Возможно применение ингибиторов аденозиндифосфат-рецепторов – Клопидогрела, Прасугрела, Тикагрелол) и ингибиторов тромбоцитарных ГП-рецепторов (ГП IIb/IIIa) – Эптифибатида, антител к данным ГП – Монофрама, а также новых антикоагулянтов – прямых ингибиторов тромбина (Дабигатран 150 мг 2 раза в сутки), ингибиторов фактора свертывания крови X (Ривароксабан 15 мг/сут, Аписаксан 5 мг 2 раза в сутки, Эндоксабан 60 мг 1 раз в сутки) [7], антагониста протеаз активированного рецептора-1 (PAR-1) – препарат Варопаксар («Зонгвители») 2,5 мг в 1 раз в сутки при повышенном риске тромбозов [23]. Подключение к лечению подобных пациентов с АФС гидроксихлорохина (Плаквенила) считается также оправданным [7, 28].

В случае катастрофического АФС смертность снижается при проведении комбинированной терапии прямыми антикоагулянтами, глюкокортикоидами и внутривенным Ig в сочетании с плазмаферезом. Экспертами по АФЛА также рекомендовано [16, 21] при тромбоцитопении (клинически значимой) – Ритуксимаб; резистентности – спленэктомия; антикоагулянты при мерцательной аритмии или наличии других факторов риска тромбоза с учетом профиля риска по АФЛА; нефропатии – антикоагулянты и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

В нашем случае больному проводилась в стационаре терапия препаратом Арава в таблетках по 100 мг 3 дня, затем 20 мг/сут, глюкоза 200,0 + новокаин 30,0 + дексаметазон 8 мг внутривенно капельно в течение 15 дней, цефтриаксон 2,0 внутривенно струйно в течение 11 дней, Азитромицин в таблетках 500 мг 2 раза в день в течение 11 дней, Ксефокам 8 мг внутримышечно 1 раз на ночь 5 дней, Ксарелто (ривароксабан) в таблетках 15 мг 1 раз в сутки. Препарат Методжект был отменен до поступления в стационар из-за развития на фоне его применения инфекции – гнойного бурсита. Антибиотикотерапия проводилась с целью лечения гнойного бурсита и профилактики септических осложнений на фоне отмечавшегося в анализах крови лейкоцитоза с палочкоядерным сдвигом.

Больной был выписан из отделения 30.10.14 в удовлетворительном состоянии с уменьшением отечности суставов и болевого синдрома на фоне терапии, отсутствием лихорадки. Кожные покровы были чистые. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Ча-

стога дыхательных движений – 17 в минуту. Границы сердца не расширены. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Частота сердечных сокращений – 78 уд/мин. АД 130/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, безболезненная. Селезенка не увеличена, безболезненная. Стул – ежедневный, оформленный. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Периферических внесуставных отеков не было.

Пациенту рекомендовано амбулаторно контроль общего анализа крови, РФ, СРБ. В связи с непереносимостью метотрексата в анамнезе и побочным действием в виде инфекционного осложнения, больному рекомендовано продолжить лечение лефлуномидом (Арава или Элафра) в дозе 10 мг/сут с консультацией у ревматолога после выписки для решения вопроса об эффективности терапии и перехода к комбинированному лечению; антикоагулянтная терапия препаратом Ксарелто в таблетках 15 мг 1 раз в сутки.

Обсуждение АФС при РА

По данным российских авторов, АФЛА обнаруживаются от 7 до 50% случаев при РА при анализе отечественных и международных публикаций [4]. В польском исследовании, опубликованном в 2012 г., присутствие одного из АФЛА наблюдалось у 27 пациентов (27,8%), 2 АФЛА – у 7 (7,2%), 3 АФЛА – у 1 (1%) с РА: при этом АКЛ были у 20 больных, β_2 -ГП 1-антитела – у 12 и ВА – у 1. При корреляционном анализе была установлена отрицательная связь между АКЛ и β_2 -ГП 1 IgM с АЦЦП ($r=-0,315$, $p=0,006$), но у данных пациентов отсутствовал ВА, и не было связи с клиническими проявлениями АФС [17]. В другом исследовании, проведенном в Чили в 2006 г., не было установлено связи между наличием АФС, а именно АКЛ, β_2 -ГП 1-антител, антител к протромбину, и развитием тромбозов, а также другими клиническими проявлениями АФС у лиц с РА (84 пациента). АФЛА были обнаружены в 19,1% (16 из 84) у пациентов с РА, и их выявляемость была достоверно выше по сравнению с контрольной группой ($p<0,003$) здоровых лиц, в которой АФЛА были обнаружены только у 3,6% (3 из 82). У всех обследованных пациентов также не был обнаружен ВА, хотя анализ на его выявление проводился, что может объяснять отсутствие тромбозов у этих больных при наличии других АФЛА [24].

В исследовании, проведенном в Университете в Женеве, АФЛА были обнаружены в 18% случаев у лиц с РА (30 из 168 женщин) с высокой концентрацией АКЛ и ВА [29]. Полученные данные по распространенности АФС у пациентов с РА были проверены в работе R.Cervera и соавт, опубликованной в 2002 г. [27]. Измерение активности ВА проводилось согласно рекомендациям ISTH [12]. Пациентов с РА было выявлено только 18 человек из 1 тыс. обследованных с подтвержденным АФС (1,8%), что говорит об их редком сочетании. В том же исследовании в общей группе лиц с АФС было установлено только 7 человек с геморрагическим синдромом в области нижних конечностей (0,7%) [27], при этом тромбоцитопения ($\leq 100\ 000$ /мкл) была обнаружена у гораздо большего числа пациентов с АФС, а именно у 219 (21,9%), что может говорить об отсутствии прямой зависимости между тромбоцитопенией и геморрагическими проявлениями.

В связи с отсутствием тромбоцитопении и нарушениями в свертывающей системе крови при контрольной коагулограмме геморрагический синдром, вы-

явленный у нашего пациента, можно объяснить васкулитом, не редко осложняющим течение РА, особенно на фоне повышенного уровня АФЛА. По данным исследования, опубликованного еще в 1994 г., у 42% пациентов с ревматоидным васкулитом была обнаружена повышенная концентрация АФЛА, но только у 11 и 15% этих больных авторы выявили клинические признаки, соответственно, определенного и вероятного АФС [13]. По данным российских авторов, АФЛА при ревматоидный васкулите обнаруживаются в 20–42% случаев, и их патогенетическое значение в развитии васкулита может быть связано с их воздействием на целостность и функцию эндотелия сосудов [4].

Обнаружение у пациента феохромоцитомы надпочечника без повышения АД в анамнезе и при наблюдении в стационаре является инструментально-лабораторной находкой. По данным отечественной и зарубежной научной литературы, бессимптомное течение феохромоцитомы надпочечника с нормальным или пограничным АД встречается в 16–32% случаев [6]. Отмеченное повышение уровня норметанефрина в 2,5 раза говорит о возможном развитии гипертонического синдрома в ближайшее время, что требует активного наблюдения за пациентом, а также осторожности при применении инотропных средств во время оперативных вмешательств. В анализах крови могут отмечаться повышение лейкоцитов и ускорение СОЭ с необходимостью дифференциальной диагностики с другими заболеваниями как в нашем случае.

Заключение

1. По данным литературы, у пациентов с РА наличие ВА по сравнению с другими АФЛА встречается на много реже.
2. Проявление тромбозов у лиц с ранним РА может быть тесно связано с наличием ВА и, особенно, при низких уровнях АКЛ и/или высоких уровнях β_2 -ГП 1-антител, как в приведенном нами клиническом случае, что требует дальнейшего изучения.
3. Сочетание активного раннего РА и АФС с клиническими проявлениями сосудистого тромбоза требует длительной терапии непрямыми антикоагулянтами (Варфарин, Ривароксабан, Апиксабан, Эндоксабан и др.) в сочетании с базисной, болезнью модифицирующей терапией препаратами метотрексат или лефлуномид в комбинации с гидроксихлорохином и/или сульфасалазином, а в дальнейшем – и с генно-инженерными биологическими препаратами, особенно Ритуксимабом.

Литература/References

1. Каратеев Д.Е., Олюнин Ю.А., Лучихина Е.Л. Новые классификационные критерии ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 – шаг вперед к ранней диагностике. *Научно-практ. ревматология*. 2011; 49: 10–5. / Karateev D.E., Oliunin Yu.A., Luchikhina E.L. Novye klassifikatsionnye kriterii reumatoidnogo artrita ACR/EULAR 2010 – sbag vpered k rannei diagnostike. *Nauchno-prakt. revmatologija*. 2011; 49: 10–5. [in Russian]
2. Калашникова Л.А., Сергеева Е.В., Суворов А.В. и др. *Диагностика волчаночного антикоагулянта. Методическое руководство*. М.: Принт, 2013. / Kalashnikova L.A., Sergeeva E.V., Suvorov A.V. i dr. *Diagnostika volchanochnogo antikoagulyanta. Metodicheskoe rukovodstvo*. М.: Print, 2013. [in Russian]
3. Кондратьева Л.В., Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: диагностика и профилактика тромбозов. *Доктор.Ру*. 2010; 3 (54): 52–6. / Kondrat'eva L.V., Reshetniak T.M. Antifosfolipidnyi sindrom: diagnostika i profilaktika trombozov. *Doktor.Ru*. 2010; 3 (54): 52–6. [in Russian]

4. Насонов ЕЛ, Баранов АА, Шилкина Н.П. и др. Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме. М.–Ярославль. 1994; с. 29–55. / Nasonov E.L., Baranov A.A., Shilkina N.P. i dr. *Patologiya sosudov pri antifosfolipidnom sindrome. M.–Yaroslavl. 1994; s. 29–55. [in Russian]*
5. Насонов ЕЛ, Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. Научно-практ. ревматология. 2013; 51 (6): 8–26. / Nasonov E.L., Karateev D.E., Chichasova N.V. *Novye rekomendatsii po lecheniiu revmatoidnogo artrita (EULAR, 2013): mesto metotreksata. Nauchno-prakt. revmatologiya. 2013; 51 (6): 8–26. [in Russian]*
6. Николаев О.В., Меньшиков В.В., Калинин А.П. и др. Феохромочитомы. М.: Медицина, 1965; с. 92. / Nikolaev O.V., Men'shikov V.V., Kalinin A.P. i dr. *Feokhromotsitoma. M.: Meditsina, 1965; s. 92. [in Russian]*
7. Пиманов С.И., Макаренко У.И. Антифосфолипидный синдром. Справ. поликлин. врача. 2007; 8: 4–10. / Pimanov S.I., Makarenko U.I. *Antifosfolipidnyi sindrom. Sprav. poliklin. vracha. 2007; 8: 4–10. [in Russian]*
8. Регистр лекарственных средств России. Доктор: Дерматовенерология. 2011; 15: 111–9. / Registr lekarstvennykh sredstv Rossii. Doktor: Dermatovenerologiya. 2011; 15: 111–9. [in Russian]
9. Регистр лекарственных средств России. Доктор: Дерматовенерология. 2011; 15: 281–90. / Registr lekarstvennykh sredstv Rossii. Doktor: Dermatovenerologiya. 2011; 15: 281–90. [in Russian]
10. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. 2014; 15: 429 / Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv. 2014; 15: 429 [in Russian]
11. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. 2014; 15: 936 / Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv. 2014; 15: 936. [in Russian]
12. Brandt JT, Triplett DA, Alving B, Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1185–90.
13. Filipowicz-Sosnowska A, Carwolinska H, Stanislawski-Biernat E et al. Clinical, immunological, morphological and immunofluorescent studies in rheumatoid vasculitis patients. *Clin Rheumatol* 1994; 13: 372 (Abstr).
14. Genovese MC. Treatment of rheumatoid arthritis. In G.S. Firestein et al. (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology, 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009; 2: 1119–43.*
15. Gould T et al. Prevalence and clinical correlates of anti-phospholipid antibodies in South Africans with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2006; 35 (1): 29–34.
16. Erkan D, Pierangeli SS. (eds). *Antiphospholipid Syndrome: Insights and Highlights from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. Doi 10.1007/978-1-4614-3194-7_17, ©Springer Science + Business Media New York 2012.*
17. Jeleniewicz R, Majdan M, Targo ska-St pniak B, Dryglewska M. Prevalence of antiphospholipid antibodies in rheumatoid arthritis patients and relationship with disease activity. *Pol Arch Med Wewn* 2012; 122 (10): 480–6.
18. Khamashta ME et al. Antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Autoimmunity* 2004; 37 (4): 309–12.
19. Levine JS et al. Catastrophic Antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346 (10): 752–63.
20. Lesley J. Tofacitinib: A Review of its Use in Adult Patients with Rheumatoid Arthritis. *Drugs* 2013; 73: 857–74.
21. Mebdi A, Utbman I, Khamashta M. Treatment of antiphospholipid syndrome. *Int J Clin Rheumatol* 2010; 5 (2): 241–54.
22. Miyakis S, Lockshin M, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295–306.
23. Montoya RC, Gajra A. Current status of new anticoagulants in the management of venous thromboembolism. *Advances in Hematol* 2012. Article ID 856341. Doi:10.1155/2012/856341.
24. Palomo I, Pinochet C, Alarcón M et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies in Chilean patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Lab Anal* 2006; 20 (5): 190–4.
25. Pincus T, Cronstein B, Braun J. Methotrexate – the anchor drug – an introduction. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: S1–S2.
26. Radway-Bright EL. Antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus and their relatives and spouses. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39 (4): 427–31.
27. Cervera R, Piette J-C, Font J et al. Antiphospholipid Syndrome Clinical and Immunologic Manifestations and Patterns of Disease Expression in a Cohort of 1,000 Patients. *Arthr Rheum* 2002; 4 (46): 1019–27.
28. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado M, Ruiz-Arzuza I et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th international congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2011; 20: 206–18.
29. Serio B, Fasciolo D, Sulli A, Cutolo M. Homocysteine and antiphospholipid antibodies in rheumatoid arthritis patients: relationships with thrombotic events. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19 (5): 561–4.
30. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW et al. T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (4): 631–7.
31. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010. Doi:10.1136/ard.2009.

Сведения об авторах

Арабидзе Григорий Гурамович – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: arabidze@mail.ru

Шапченко Анна Валерьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии №2 ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Муслимова Ольга Валерьевна – мл. науч. сотр. Института клинической фармакологии ФГБУ НЦЭСМП

Ларина Ольга Юрьевна – зав. отд-нием терапии филиала №3 ГБУЗ ГКБ им. С.П.Боткина Сороколетов Алексей Михайлович – д-р мед. наук, зам. гл. врача по филиалам ГБУЗ ГКБ им. С.П.Боткина

* —————

ООО «ММА «МедиаМедика»



«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.



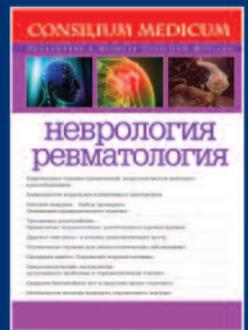
Болезни органов дыхания – приложения к журналу «Consilium Medicum»
 1 номер в год. Тираж 20 000 экз.



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.



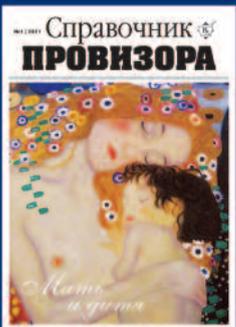
«Психические расстройства в общей медицине»
 • для психиатров и терапевтов
 • 4 номера в год
 • гл. редактор проф. А.Б.Смулевич
 • тираж 20 000 экз.



«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.



«Первостольник» (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.

ГОРДОСТЬ ВРАЧА – СПАСЕННЫЕ ЖИЗНИ



**1 ТАБЛЕТКА
РАЗ В ДЕНЬ
ГОД**

Плавикс® / Коплавикс®

- ♥ **Универсальный антиагрегант при любой стратегии лечения ОКС^{1,2}**
- ♥ **Двойная защита от повторного сердечно-сосудистого события²**

¹ CURE Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with Acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001; 345: 494–502.

² Sabatine M et al. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. N Engl J Med 2005; 352: 1179–1189.

Плавикс®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ. Клопидогрел. **ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО.** Клопидогрел гидросульфат в форме II. Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство. Код АТХ: B01AC04. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.** Клопидогрел представляет собой пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Активный метаболит клопидогрела селективно ингибирует связывание АДФ с P2Y12-рецепторами тромбоцитов и последующую АДФ-опосредованную активацию комплекса GPIIb/IIIa, приводя к подавлению агрегации тромбоцитов. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Предотвращение атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с инфарктом миокарда, ишемическим инсультом или с диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий, у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом. Предотвращение атеротромботических и тромбозомболических осложнений при фибрилляции предсердий. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к клопидогрелу или любому из вспомогательных веществ препарата; тяжелая печеночная недостаточность; острое кровотечение, например кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние; редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. **БЕРЕМЕННОСТЬ.** Не рекомендуется прием клопидогрела во время беременности, за исключением тех случаев, когда, по мнению врача, его применение настоятельно необходимо. **ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ.** Лечащий врач, исходя из важности приема препарата Плавикс® для матери, должен рекомендовать ей прекратить прием препарата или принимать препарат, отказать от грудного вскармливания. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Клопидогрел следует принимать внутрь независимо от приема пищи. Инфаркт миокарда, ишемический инсульт и диагностированная окклюзионная болезнь периферических артерий: препарат принимается по 75 мг 1 раз в сутки. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST: лечение клопидогрелом должно быть начато с однократного приема нагрузочной дозы, составляющей 300 мг, а затем продолжено приемом дозы 75 мг 1 раз в сутки (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в дозах 75–325 мг в сутки). Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST: клопидогрел следует принимать однократно в сутки в дозе 75 мг с первоначальным однократным приемом нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в сочетании с тромболитиками или без сочетания с тромболитиками. У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приема его нагрузочной дозы. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Кровотечения и кровоизлияния; нарушения со стороны крови; диспепсия, абдоминальные боли, диарея. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** При появлении кровотечения требуется проведение соответствующих лечебных мероприятий. Антитид клопидогрела не установлен. Если необходима быстрая коррекция удлинившегося времени кровотечения, то рекомендуется проведение переливания тромбоцитарной массы. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг. По 7, 10 или 14 таблеток в блистер из ПВХ/ПВД и фольги алюминиевой или ПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой. По 1, 2 или 3 блистера по 7 или 14 таблеток; по 1, 2, 3 или 10 блистеров по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. **Условия хранения:** хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА.** Отпускается по рецепту. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР.** П №015542/01. Дата регистрации 05.03.2009. Дата последних изменений 15.06.2016. С подробной информацией о препарате ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

Коплавикс®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ. Ацетилсалициловая кислота + клопидогрел. **ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО.** Клопидогрел гидросульфат в форме II, ацетилсалициловая кислота. Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство. Код АТХ: B01AC30. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.** Клопидогрел представляет собой пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Его активный метаболит необратимо связывается с тромбоцитарными АДФ-рецепторами (рецепторами аденозиндифосфата) и селективно ингибирует связывание АДФ с АДФ-рецепторами тромбоцитов и последующую активацию комплекса GPIIb/IIIa под действием АДФ, благодаря чему подавляется АДФ-индуцируемая агрегация тромбоцитов. Ацетилсалициловая кислота (АСК) подавляет агрегацию тромбоцитов за счет необратимого ингибирования простагландиновой циклооксигеназы-1 и вследствие этого уменьшения образования тромбоксана А2. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Показан для применения у пациентов, которые уже получают одновременно клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту. Предотвращение атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом. Предотвращение атеротромботических и тромбозомболических осложнений при фибрилляции предсердий. Повышенная чувствительность к любому из вспомогательных веществ препарата; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность; острое кровотечение; бронхиальная астма, индуцируемая приемом салицилатов и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); синдром бронхиальной астмы, ринита и рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, гиперчувствительность к НПВП; мастоцитоз; редкие наследственные состояния: непереносимость галактозы; непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы; синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. **БЕРЕМЕННОСТЬ.** В качестве меры предосторожности препарат Коплавикс® не следует принимать в течение первых двух триместров беременности, за исключением случаев, когда клиническое состояние женщины требует лечения клопидогрелом в комбинации с АСК. В связи с наличием в составе препарата АСК он противопоказан в 3-м триместре беременности. **ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ.** Грудное вскармливание в случае лечения препаратом Коплавикс® следует прекратить. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Препарат Коплавикс® следует принимать 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи. Острый коронарный синдром (ОКС): прием препарата Коплавикс® начинают после однократной нагрузочной дозы клопидогрела в комбинации с АСК в виде отдельных препаратов, а именно — клопидогрел в дозе 300 мг и АСК в дозах 75–325 мг в сутки. Фибрилляция предсердий: препарат Коплавикс® следует принимать 1 раз в сутки, после начала лечения клопидогрелом 75 мг и АСК 100 мг в виде отдельных препаратов. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Кровотечения и кровоизлияния; диспепсия, абдоминальные боли, диарея. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** При появлении кровотечения требуется проведение соответствующего лечения. Антитид клопидогрела не установлен. Если необходима быстрая коррекция удлинившегося времени кровотечения, то рекомендуется переливание тромбоцитарной массы. При выявлении симптомов тяжелой передозировки АСК требуется госпитализация. При умеренной интоксикации можно попытаться искусственно вызвать рвоту, в случае неудачи показано промывание желудка. **ФОРМА ВЫПУСКА.** По 7 таблеток в ПА/Ал/ПВХ/алюминиевый блистер. По 1, 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. По 10 таблеток в ПА/Ал/ПВХ/алюминиевый блистер. По 10 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. **Условия хранения:** хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 2 года. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА.** Отпускается по рецепту. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР.** ЛП-000163. Дата регистрации 15.12.2014. Дата последних изменений 06.07.2015. С подробной информацией о препарате ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

SARU.CO.15.06.0403

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).

125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников.

С ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ О ПРЕПАРАТЕ МОЖНО ОЗНАКОМИТЬСЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

РЕКЛАМА.

SANOFI