

# CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

Научно - практический рецензируемый журнал РосОКР

## АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ

Гипотензивная и плейотропная активность антагониста кальция амлодипина у больных артериальной гипертензией и ожирением

Взаимосвязь показателей качества жизни и выраженности сезонных колебаний артериального давления в утренние часы у больных артериальной гипертензией

## НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА

Ассоциация полиморфизмов хромосомы 4q25 у больных с фибрилляцией предсердий

Снижение прогрессирования фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией при длительном лечении пропранололом

## СОЧЕТАННАЯ ПАТОЛОГИЯ

Клиническая эффективность сочетанного применения физических тренировок и фиксированной комбинации блокатора рецепторов к ангиотензину II – валсартана и антагониста кальция – амлодипина на амбулаторном (III) этапе реабилитации у курящих больных с коморбидной патологией (ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких)

Особенности применения зофеноприла и эналаприла у больных со стабильной ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией

## КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Феномен длительной приверженности (16 лет) больных физической реабилитацией после перенесенного острого инфаркта миокарда

Новая инициатива Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики и фармацевтической компании «Астра-Зенека»

## РАЗНОЕ

Современные подходы к стентированию ствола левой коронарной артерии

Самоконтроль как профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Клинические и психосоциальные особенности ведения пациентов с сахарным диабетом типа 2 пожилого и старческого возраста

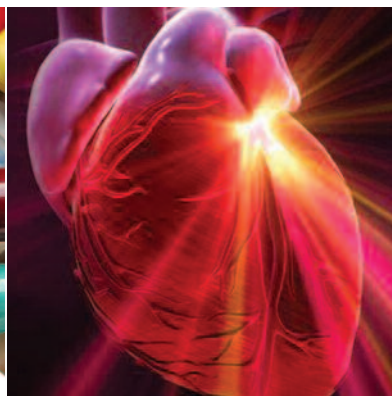
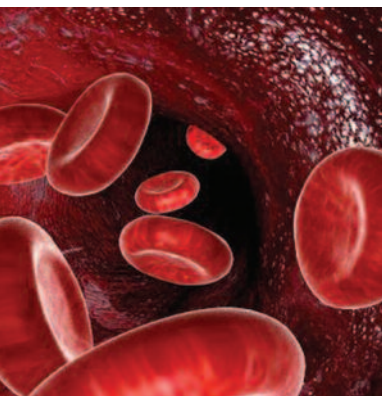
## ЛЕКТОРИЙ ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА

Введение к разделу «Лекторий практического врача»

Острый коронарный синдром: патогенез, диагностика, лечение, реабилитация (лекция 2)

## ПОЗДРАВЛЕНИЕ

Служение сердцу





135  
лет

со дня рождения  
В.Ф. Зеленина

- 31 марта-1 апреля, **Тула** XXII Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ  
[www.tula2016.rnmot.ru](http://www.tula2016.rnmot.ru)
- 21-22 апреля, **Ижевск** XXIII Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ  
[www.izhevsk2016.rnmot.ru](http://www.izhevsk2016.rnmot.ru)
- Даты уточняются, **Краснодар** XXIV Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ  
[www.krasnodar2016.rnmot.ru](http://www.krasnodar2016.rnmot.ru)
- 19-20 мая, **Ставрополь** III Съезд терапевтов Северо-Кавказского федерального округа  
[www.stavropol2016.rnmot.ru](http://www.stavropol2016.rnmot.ru)
- 26-27 мая, **Ярославль** XXV Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ  
[www.yaroslavl2016.rnmot.ru](http://www.yaroslavl2016.rnmot.ru)
- 9-10 июня, **Нальчик** XXVI Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ  
[www.nalchik2016.rnmot.ru](http://www.nalchik2016.rnmot.ru)
- 22-23 сентября, **Якутск** II Съезд терапевтов Республики Саха (Якутия)  
[www.yakutsk2016.rnmot.ru](http://www.yakutsk2016.rnmot.ru)
- 29-30 сентября, **Самара** XXVII Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ  
[www.samara2016.rnmot.ru](http://www.samara2016.rnmot.ru)
- 6-7 октября, **Новосибирск** V Съезд терапевтов Сибири и Дальнего Востока  
[www.novosibirsk2016.rnmot.ru](http://www.novosibirsk2016.rnmot.ru)
- 20-21 октября, **Саранск** XXVIII Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ  
[www.saransk2016.rnmot.ru](http://www.saransk2016.rnmot.ru)
- 27-28 октября, **Екатеринбург** III Съезд терапевтов Уральского федерального округа  
[www.ural2016.rnmot.ru](http://www.ural2016.rnmot.ru)
- 23-25 ноября, **Москва** XI Национальный конгресс терапевтов  
[www.congress2016.rnmot.ru](http://www.congress2016.rnmot.ru)

Подробности на сайте [www.rnmot.ru](http://www.rnmot.ru)

**Оргкомитет:**

117420, Москва, а/я 1  
телефон: (495) 518-26-70  
электронная почта: [mail@interforum.pro](mailto:mail@interforum.pro)  
[www.rnmot.ru](http://www.rnmot.ru)

**Конгресс-оператор:**

ООО «КТ Интерфорум»  
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57  
телефон: (495) 722-64-20  
электронная почта: [mail@interforum.pro](mailto:mail@interforum.pro)  
[www.rnmot.ru](http://www.rnmot.ru)

16+ Реклама

2016

**CardioСоматика**  
(КардиоСоматика)  
№2, том 7, 2016

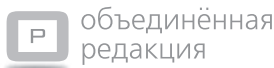
Журнал зарегистрирован в Государственном комитете  
Российской Федерации по печати.  
Рег. номер: ПИ № ФС77-64546

Общий тираж 10 тыс. экз.  
Учредитель ЗАО «Медицинские издания».  
Издание распространяется бесплатно.  
Каталог «Пресса России» 13100.

Авторы, присылающие статьи для публикации,  
должны быть ознакомлены  
с инструкциями для авторов  
и публичным авторским договором.  
Информация на сайте [www.hmpm.ru](http://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. 2016 г.



**«Объединённая редакция»**  
**«Ob'edinyonnaya redaktsiya»**  
Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83  
E-mail: [or@hmpm.ru](mailto: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) 926-29-83

E-mail: [media@con-med.ru](mailto:media@con-med.ru)

Электронная версия: [www.con-med.ru](http://www.con-med.ru)

#### Директор:

Т.Л. Скоробогат  
([tatiana@con-med.ru](mailto:tatiana@con-med.ru))

#### Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева ([nelly@con-med.ru](mailto:nelly@con-med.ru))

#### Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

#### Менеджеры по рекламе:

Т.А. Романовская, С.Ю. Шульгина,

Е.Д. Кандина, А.С. Барнинова

#### Работа с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-29-83 (доб. 125)

E-mail: [subscribe@con-med.ru](mailto: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.  
Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере  
связи, информационных технологий и массовых коммуникаций  
(Роскомнадзор)

## Общественная общероссийская организация All-Russian Public Organization

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

## CardioСоматика (КардиоСоматика) Kardiosomatika (Cardiosomatics)

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

### Главный редактор

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

### Заместитель главного редактора

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

### Редакционная коллегия

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

Бузиашвили Ю.И. (Москва) – 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

Задниченко 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

Болдueva 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.

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. (Анкаона, 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., MD, Associate Member  
of Russian Academy (Moscow)

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

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

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

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

Prof. Repin A.N. (Tomsk)

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

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](http://www.con-med.ru), [www.rosokr.ru](http://www.rosokr.ru) и на сайте научной электронной библиотеки [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

# СОДЕРЖАНИЕ

## АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ

Гипотензивная и плейотропная активность антагониста кальция амлодипина у больных артериальной гипертензией и ожирением М.Г.Бубнова, Д.М.Аронов, И.В.Кузнецова, В.А.Выгодин	5
Взаимосвязь показателей качества жизни и выраженности сезонных колебаний артериального давления в утренние часы у больных артериальной гипертензией Г.Ф.Андреева, А.Д.Деев, В.М.Горбунов, О.В.Молчанова	14

## НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА

Ассоциация полиморфизмов хромосомы 4q25 у больных с фибрилляцией предсердий В.А.Шульман, С.Ю.Никулина, Е.Е.Поплавская, В.Н.Максимов, Н.В.Аксютин, Б.В.Назаров	21
Снижение прогрессирования фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией при длительном лечении пропранололом А.И.Тарзиманова, В.И.Подзолков	24

## СОЧЕТАННАЯ ПАТОЛОГИЯ

Клиническая эффективность сочетанного применения физических тренировок и фиксированной комбинации блокатора рецепторов к ангиотензину II – валсартана и антагониста кальция – амлодипина на амбулаторном (III) этапе реабилитации у курящих больных с коморбидной патологией (ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких) М.Г.Бубнова, Ю.Н.Сулим, Д.М.Аронов, Н.К.Новикова, В.А.Выгодин, Н.Н.Мещерякова	29
Особенности применения зопеноприла и эналаприла у больных со стабильной ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией А.Г.Евдокимова, А.В.Сметанин, В.В.Евдокимов, Е.В.Коваленко, Е.В.Киякбаева	42

## КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Феномен длительной приверженности (16 лет) больных физической реабилитацией после перенесенного острого инфаркта миокарда М.Г.Бубнова, В.Б.Красницкий, Д.М.Аронов, Н.К.Новикова, Е.Б.Кадушина, И.Ф.Матвеева	47
Новая инициатива Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики и фармацевтической компании «Астра-Зенека»	54

## РАЗНОЕ

Современные подходы к стентированию ствола левой коронарной артерии В.Ю.Власов, Б.А.Руденко, А.С.Шаноян, В.П.Мазаев, А.Ш.Ахадова, Ф.Б.Шукуров	56
Самоконтроль как профилактика сердечно-сосудистых заболеваний Ю.А.Мануйлова	60
Клинические и психосоциальные особенности ведения пациентов с сахарным диабетом типа 2 пожилого и старческого возраста М.М.Петрова, Е.А.Пронина, Е.В.Крижановская	64

## ЛЕКТОРИЙ ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА

Введение к разделу «Лекторий практического врача» Н.Б.Перепеч	69
Острый коронарный синдром: патогенез, диагностика, лечение, реабилитация (лекция 2) Н.Б.Перепеч	70

## ПОЗДРАВЛЕНИЕ

Служение сердцу	82
-----------------	----

# CONTENTS

## ARTERIAL HYPERTENSION

Antihypertensive and pleiotropic activity of the calcium antagonist amlodipine in patients with arterial hypertension and obesity M.G.Bubnova, D.M.Aronov, I.V.Kuznetsova, V.A.Vygodin	5
Correlation of quality of life and significant seasonal fluctuations blood pressure in the morning hours in patients with arterial hypertension G.F.Andreeva, A.D.Deev, V.M.Gorbunov, O.V.Molchanova	14

## CARDIAC ARRHYTHMIAS

Association of polymorphisms of chromosome 4q25 in patients with atrial fibrillation V.A.Shulman, S.Yu.Nikulina, E.E.Poplavskaya, V.N.Maksimov, N.V.Aksyutina, B.V.Nazarov	21
Reduced progression of atrial fibrillation in hypertensive patients with long-term treatment of propafenone A.I.Tarzmanova, V.I.Podzolkov	24

## COMORBIDITY

Clinical efficacy of combined use of physical training and a fixed combination of an angiotensin receptor blocker II – valsartanum- and the calcium antagonist – amlodipine on ambulatory (III) stage of rehabilitation in smoking patients with comorbid diseases (coronary heart disease, hypertension and chronic obstructive pulmonary disease) M.G.Bubnova, Yu.N.Sulim, D.M.Aronov, N.K.Novikova, V.A.Vygodin, N.N.Meshcheryakova	29
Features of zofenopril and enalapril in patients with stable ischemic heart disease in combination with arterial hypertension A.G.Evdokimova, A.V.Smetanin, V.V.Evdokimov, E.V.Kovalenko, E.V.Kyakbaeva	42

## CARDIO-REHABILITATION AND SECONDARY PREVENTION

The phenomenon of long-term commitment (16 years) patients with physical rehabilitation after acute myocardial infarction M.G.Bubnova, V.B.Krasnitskii, D.M.Aronov, N.K.Novikova, E.B.Kadushina, I.F.Matveeva	47
The new initiative of the Russian Society of Cardiosomatic rehabilitation and secondary prevention and the “Astra-Zeneca” pharmaceutical company	54

## MISCELLANEOUS

Current representation of endovascular treatment of patients with left main coronary artery disease V.Yu.Vlasov, B.A.Rudenko, A.S.Shanoyan, V.P.Mazaev, A.Sh.Akhadova, F.B.Shukurov	56
Self-control as prevention of cardiovascular disease Yu.A.Manuylova	60
Clinical and psychosocial features of the management of elderly patients with type 2 diabetes mellitus M.M.Petrova, E.A.Pronina, E.V.Krizhanovskaya	64

## PRACTITIONER'S LYCEUM

Practitioner's lyceum: introduction N.B.Perepech	69
Acute coronary syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, rehabilitation (lecture 2) N.B.Perepech	70

## CONGRATULATIONS

Heart service	82
---------------	----

# Гипотензивная и плейотропная активность антагониста кальция амлодипина у больных артериальной гипертензией и ожирением

М.Г.Бубнова<sup>✉</sup>, Д.М.Аронов, И.В.Кузнецова, В.А.Выгодин

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины

Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

**Цель** – изучение влияния амлодипина на уровни артериального давления (АД), выраженность гипертензивной реакции в условиях изометрической нагрузки, показатели липидного и углеводного обмена, тромбоцитарный гемостаз, качество жизни (КЖ) и психологический статус у больных артериальной гипертензией (АГ), страдающих ожирением абдоминального типа.

**Материал и методы.** В исследование были включены 30 пациентов с АГ 1 и 2-й степени в возрасте от 37 до 72 лет (средний возраст 56,6±7,9 года) с ожирением абдоминального типа. После 2-недельного периода «отмывания» пациентам назначался амлодипин в начальной дозе 5 мг с ее увеличением через 2 нед до 10 мг при отсутствии достижения целевого АД (менее 140/90 мм рт. ст.). Общая продолжительность лечения составила 6 нед. В исследовании проводились клиническое обследование и суточное мониторирование АД, выполнялась ручная изометрическая проба, определялись концентрация липидов и липопротеидов, глюкозы и инсулина, оценивалась агрегация тромбоцитов спонтанная и под воздействием аденозиндифосфорной кислоты и адреналина в разных концентрациях, применялись опросники качества жизни, госпитальная шкала тревоги и депрессии.

**Результаты.** На фоне 6 нед терапии амлодипином отмечалось снижение уровней АД, измеряемого в сидячем положении больного (на 21,7±8,2/12,3±4,6 мм рт. ст.,  $p<0,001$ ) и в положении стоя (на 19,8±6,9/11,5±5,5 мм рт. ст.,  $p<0,001$ ). Назначение амлодипина больным АГ с ожирением привело к позитивным изменениям в суточном профиле АД. Это сочеталось с уменьшением частоты сердечных сокращений в положении больного сидя (на 4,2±6,4 уд/мин,  $p=0,002$ ) и стоя (на 2,6±5,9 уд/мин,  $p=0,03$ ). После 6 нед приема амлодипина на пике изометрической нагрузки выявлялось снижение средних уровней АД (20,2±11,6/10,2±5,2 мм рт. ст.,  $p<0,001$ ), частоты сердечных сокращений (на 4,2±6,6 уд/мин,  $p=0,002$ ) и величины «двойного произведения» (на 30,2%,  $p<0,05$ ). В ответ на изометрическую нагрузку произошло уменьшение прироста уровня диастолического АД (на 6,9%,  $p=0,012$ ) и величины «двойного произведения» (на 21,9%,  $p<0,05$ ). На фоне терапии амлодипином наблюдалось снижение уровней общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности. Концентрация глюкозы и инсулина крови оставалась стабильной на терапии. Имелась позитивная направленность к снижению агрегации тромбоцитов под воздействием аденозиндифосфата. Показатели КЖ у больных АГ и ожирением достоверно улучшились через 6 нед приема амлодипина.

**Заключение.** У больных АГ и ожирением продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность амлодипина, в том числе в условиях изометрической нагрузки, индуцирующей гипертензивную реакцию.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ожирение, изометрическая нагрузка, артериальное давление, амлодипин.

✉mbubnova@gnicpm.ru

**Для цитирования:** Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Кузнецова И.В., Выгодин В.А. Гипотензивная и плейотропная активность антагониста кальция амлодипина у больных артериальной гипертензией и ожирением. КардиоСоматика. 2016; 7 (2): 5–13.

## Antihypertensive and pleiotropic activity of the calcium antagonist amlodipine in patients with arterial hypertension and obesity

M.G.Bubnova<sup>✉</sup>, D.M.Aronov, I.V.Kuznetsova, V.A.Vygodin

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 goal lies in the study of amlodipine effects on levels of blood pressure (BP), hypertensive reaction under isometric exercise, lipid and carbohydrate metabolism, platelet hemostasis, quality of life (QoL) and psychological status in patients with arterial hypertension (AH), obese abdominal type.

**Material and methods.** The study included 30 patients with hypertension of the 1st and 2nd degree in age from 37 to 72 years (mean age 56.6±7.9 years) with abdominal obesity type. After a 2-week period "cleanse" of patients, amlodipine was administered at an initial dose of 5 mg, with an increase up to 2 weeks in the absence of 10 mg of achieving target blood pressure (less than 140/90 mm Hg). The total duration of treatment took 6 weeks. In a study conducted, the clinical examination and ambulatory BP monitoring were also included, and a manual isometric test was taken, to determine the concentration of lipids and lipoproteins, glucose and insulin platelet aggregation (spontaneous and under the influence of adenosine acid) was evaluated, as well as adrenaline in different concentrations. The questionnaires on quality of life, Hospital Anxiety and Depression Scale were used as well.

**Results.** Against the background of 6 weeks of therapy with amlodipine, a decrease in blood pressure levels, as measured by the patient in a sitting position (21.7±8.2/12.3±4.6 mm Hg,  $p<0.001$ ) and in the standing position (19.8±6.9/11.5±5.5 mm Hg,  $p<0.001$ ). Appointment of amlodipine to patients with hypertension obesity has led to positive changes in the diurnal blood pressure profile. This was combined with a decrease in the heart rate of the patient in the sitting position (at 4.2±6.4 beats / min,  $p=0.002$ ) and standing (at 2.6±5.9 beats/min,  $p=0.03$ ). After 6 weeks of receiving amlodipine at the peak of isometric exercise were detected decrease in average blood pressure levels (20.2±11.6/10.2±5.2 mm Hg,  $p<0.001$ ), heart rate (at 4.2±6.6 beats / min,  $p=0.002$ ) and the value of the "double work" (30.2%,  $p<0.05$ ). In response to isometric exercise there was a decrease in diastolic blood pressure level of growth (6.9%,  $p=0.012$ ) and the value of the "double work" (21.9%,  $p<0.05$ ). The therapy with amlodipine was observed

decrease in total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol. The concentration of blood glucose and insulin therapy remained stable. There was a positive trend to a decrease in platelet aggregation under the action of adenosine. QoL in patients with hypertension and obesity was significantly improved after 6 weeks of receiving amlodipine.

**Conclusion.** In patients with hypertension and obesity demonstrated high antihypertensive efficacy of amlodipine, including the conditions of isometric exercise, inducing hypertensive reaction.

**Key words:** arterial hypertension, obesity, isometric exercise, blood pressure, amlodipine.

✉ mbubnova@gnicpm.ru

**For citation:** Bubnova M.G., Aronov D.M., Kuznetsova I.V., Vygodin V.A. Antihypertensive and pleiotropic activity of the calcium antagonist amlodipine in patients with arterial hypertension and obesity. *Cardiosomatics*. 2016; 7 (2): 5–13.

**А**ртериальная гипертония (АГ) в современном мире стала проблемой глобального масштаба. Опасность повышенных уровней артериального давления (АД) заключается в развитии неблагоприятных поражений органов-мишеней (сердца, сосудов, мозга, почек), высоком риске сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда, мозговой инсульт, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек с возможным исходом в хроническую почечную недостаточность. С повышенным уровнем АД связано как минимум 7,6 млн смертей в мире ежегодно [1]. Скрининг АГ, проводимый в рамках исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний (ЭССЕ-РФ)» в 9 регионах России (n=15 300), показал, что в целом по России распространенность АГ составляет 44% [2].

Предположительно к 2025 г. распространенность АГ составит 60% населения Земли, т.е. 4,56 млрд [3]. Во многом это следствие глобального старения населения планеты [4]. Но среди других причин называют избыточное потребление населением поваренной соли и надвигающуюся эпидемию ожирения.

У лиц, страдающих ожирением, АГ встречается в 2,9 раза чаще, чем у лиц с нормальной массой тела. У 80% мужчин и 61% женщин во Фремингемском исследовании именно нарастание массы тела являлось причиной развития АГ [5]. Значительно чаще АГ сочетается с абдоминальным типом ожирения. АГ и нарушенный жировой обмен потенцируют друг друга в отношении неблагоприятного влияния на функцию и структуру сердца и сосудов, а также на факторы, вовлеченные в атеротромбогенез. Присоединение ожирения к АГ приводит к более выраженному подъему АД, требует больших доз антигипертензивных препаратов (АП) и ухудшает приверженность терапии.

При выборе АП для эффективного лечения и контроля АГ у больных с ожирением следует учитывать длительность и выраженность гипотензивного действия лекарства, профиль безопасности, органопротективные свойства, позитивное влияние на метаболические факторы и маркеры атеротромбогенеза.

Для лечения АГ у тучных больных в качестве 1-й линии могут применяться все пять групп АП: антагонисты кальция (АК),  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, диуретики [6]. В то же время обсуждается вопрос первого выбора АП для лечения АГ, ассоциированной с нарушенным жировым обменом.

В настоящее время для лечения АГ широко применяются дигидропиридиновые АК. Явным преимуществом аmlодипина – дигидропиридинового АК III поколения являются высокая биодоступность и тканевая селективность, обеспечивающие сверхдлитель-

ное действие (24–36 ч), стабильное и равномерное снижение АД в течение суток при сохранении его нормального суточного ритма и частоты сердечных сокращений (ЧСС) [7, 8]. Оценка выраженности антигипертензивного эффекта и проявлений доказанных плейотропных свойств аmlодипина при нарушенном жировом обмене позволит уточнить возможности применения лекарственного средства у больных АГ с ожирением.

Повышение АД – одно из основных характерных проявлений гиперсимпатикотонии, которой отводится важная роль в генезе как АГ, так и ожирения [9]. Известно, что активация симпатико-адреналовой системы (САС) достигает максимальной степени в условиях физиологического стресса. Применяемое антигипертензивное лечение у больных АГ и ожирением должно быть направлено не только на эффективное снижение АД в условиях покоя, но и на подавление нейроадренергической активности, участвующей в поддержании повышенного уровня АД и определяющей АД-снижающий эффект [10, 11]. В связи с этим актуальным является исследование антигипертензивных эффектов фармакологических средств на фоне провокационных тестов, моделирующих условия развития гипертензивной реакции, например, посредством изометрической нагрузки.

Целью исследования было изучение влияния аmlодипина (Норваск, Pfizer) на уровни АД, выраженность гипертензивной реакции в условиях нагрузочного теста, показатели липидного и углеводного обмена, тромбоцитарный гемостаз, качество жизни (КЖ) и психологический статус у больных АГ, страдающих ожирением абдоминального типа.

## Материал и методы

В исследование были включены 30 пациентов с АГ (уровень АД  $\geq 140/90$  и  $< 180/110$  мм рт. ст.) в возрасте от 37 до 72 лет (средний возраст  $55,6 \pm 7,4$  года). У всех пациентов выявлялось ожирение абдоминального типа с окружностью талии более 94 см для мужчин и более 80 см для женщин. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенты, включенные в исследование, в течение 2 нед не принимали АП, но в период повышения АД им разрешался прием короткодействующих препаратов (период «отмывания»). Далее пациентам назначался аmlодипин (Норваск, Pfizer) в начальной дозе 5 мг 1 раз в сутки (визит 1). Через 2 нед производился контроль АД (визит 2). В связи с неэффективностью начальной дозы препарата – сохранением систолического АД (САД) 140 мм рт. ст. и более и/или диастолического АД (ДАД) 90 мм рт. ст. и более (в положении сидя при трехкратном измерении с интервалом в 2 мин) у 12 пациентов – доза аmlодипина была увеличена до 10 мг/сут. В последующие 4 нед лечения

# НОРВАСК®

(АМЛОДИПИНА БЕЗИЛАТ)



## ЧТО ИХ ОБЪЕДИНЯЕТ?



## УВЕРЕННОСТЬ В ВЫБОРЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ



Н  
О  
Р  
В  
А  
С  
К

НАДЕЖНЫЙ

ОРИГИНАЛЬНЫЙ АМЛОДИПИН

РАЗУМНАЯ ЦЕНА

ВЫСОКОЭФФЕКТИВЕН В ЛЕЧЕНИИ

АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ<sup>1, 2</sup> И

СТЕНОКАРДИИ<sup>3</sup>

КАЧЕСТВО «ПФАЙЗЕР»

Реклама

WURUNORAD15094

**Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата НОРВАСК®.** Норваск® (амлодипин) — производное дигидропиридина, блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК), оказывает гипотензивное и антиангинальное действие. Блокирует «медленные» кальциевые каналы, снижает трансмембранный переход ионов кальция в клетку (в большей степени в гладкомышечные клетки сосудов, чем в кардиомиоциты). **Показания к применению:** артериальная гипертензия. Стабильная стенокардия и вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала). Применяется как в монотерапии, так и в сочетании с другими антиангинальными и гипотензивными средствами. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к амлодипину и другим производным дигидропиридина, а также вспомогательным веществам, входящим в состав препарата. Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст). Обструкция выносящего тракта левого желудочка (включая, тяжелый аортальный стеноз). Шок (включая кардиогенный). Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). С осторожностью применять у пациентов с печеночной недостаточностью, ХСН неишемической этиологии III–IV функционального класса по классификации NYHA, нестабильной стенокардией, аортальным стенозом, митральным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, острым инфарктом миокарда (и в течение 1 мес после), синдромом слабости синусового узла (выраженная тахикардия, брадикардия), артериальной гипотензией, при одновременном применении с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4. Безопасность применения препарата Норваск® во время беременности не установлена, поэтому применение во время беременности возможно только в случае, когда польза для матери превышает риск для плода и новорожденного. При необходимости применения препарата Норваск® в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания. **Способ применения и дозы:** внутрь, один раз в сутки. Начальная доза 5 мг, максимальная — 10 мг. Коррекция дозы пожилым пациентам и пациентам с почечной недостаточностью и нарушенной функцией печени обычно не требуется. **Побочное действие:** при приеме препарата Норваск® наиболее часто встречаются следующие нежелательные явления: периферические отеки (лодыжек и стоп), сердцебиение, «приливы» крови к коже лица; головокружение, головная боль, повышенная утомляемость, сонливость, тошнота, боли в животе. **Срок годности:** 4 года. Условия отпуска: отпускают по рецепту. **Форма выпуска:** Таблетки по 5 и 10 мг. По 10 или 14 таблеток в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги. 3, 4 или 9 блистеров по 10 таблеток или 1 блистер по 14 таблеток с инструкцией по применению в картонной пачке, на лицевой стороне которой с целью контроля первого вскрытия наносится перфорированная строчка.

**Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. Регистрационный номер: П N015567/01-160915.**

**Список литературы:** 1. Neaton J.D., Grimm R.H., Prineas R.J. et al. Treatment of Mild Hypertension Study: final results - JAMA, 1993; 270:713-724. 2. Levine C et al. Effect of Amlodipine on Systolic Blood Pressure. Clin Ther. 2003; 25:35-57.

3. Deanfield J.E. et al. Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE Trial). J Am Coll Cardiol. 1994 Nov 15; 24(6):1460-7.

ООО «Пфайзер»: 123317, Москва, Пресненская наб., 10. БЦ «Башня на Набережной» (блок С). Тел.: +7 (495) 287 50 00, факс: +7 (495) 287 53 00. [www.pfizerprofi.ru](http://www.pfizerprofi.ru)



**Таблица 1. Влияние терапии амлодипином на ЧСС и уровни «офисного» АД, измеряемые у больных АГ и ожирением в положении сидя и стоя**

Показатели, M±SD	Положение больного	Визит 1 (0 нед)	Визит 2 (2 нед)	Визит 3 (6 нед)	Достоверность (p), визит 1 – визит 3
ЧСС, уд/мин	сидя	74,6±8,9	72,4±6,2	70,4±6,4	0,002
	стоя	79,5±9,5	78,8±7,5	76,9±8,5	0,03
САД, мм рт. ст.	сидя	153,3±9,3	138,4±0,53*	131,6±8,7	<0,001
	стоя	155,3±8,9	141,3±9,3*	135,4±8,8	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	сидя	94,6±5,7	86,2±6,9*	82,3±6,9	<0,001
	стоя	96,1±6,1	87,4±5,9*	84,6±6,2	<0,001

\*p&lt;0,001 – сравнение показателей между визитом 1 и визитом 2.

доза препарата не изменялась. Общая продолжительность лечения составила 6 нед, и средняя доза амлодипина в исследовании была 7,1±2,1 мг. После завершения курса терапии пациентам проводилось повторное обследование (визит 3).

Методы обследования пациентов включали определение роста (м), массы тела (кг), окружности талии (см), индекса массы тела (кг/м<sup>2</sup>) и ЧСС (уд/мин). Измерение АД проводилось после 10 мин отдыха по методу Н.С.Короткова с помощью ртутного сфигмоманометра в сидячем положении больного трижды с интервалом 2 мин и однократно через 2 мин в положении стоя. Во время первого визита больного в клинику измерение АД проводилось на обеих руках с последующим выбором руки (с более высоким значением АД) для дальнейшего контроля АД. Дополнительные измерения АД по описанной схеме выполнялись также в положении пациента стоя. Суточное (24-часовое) мониторирование АД (СМАД) проводилось с помощью аппарата CardioTens (Meditech, Венгрия). АД и ЧСС измерялись в «дневной» период (7:00–23:00) с интервалами в 15 мин и в «ночной» период (23:00–7:00) с интервалами в 30 мин.

Все пациенты выполняли ручную изометрическую пробу с помощью динамометра, определяющего максимальную силу в «доминантной» руке пациента. Далее пациент в течение 3 мин сжимал динамометр с силой, составляющей 30% от максимальной. АД и ЧСС регистрировались непосредственно перед пробой и в конце 3-й минуты непрерывного сжимания динамометра (значение на пике нагрузки); прирост этих параметров представлял разницу между значениями на пике нагрузки и перед нагрузкой. Рассчитывали параметр «двойного произведения» – ДП (у.е.) по формуле САД×ЧСС/100.

КЖ оценивали по анкете Д.М.Аронова и В.П.Зайцева (2002 г.). Оценка психологического статуса больных проводилась по Госпитальной шкале депрессии и тревоги (HADS).

Для определения биохимических параметров из локтевой вены в утренние часы после 12-часового голодания и воздержания от курения брали кровь исходно (визит 1) и через 6 нед терапии амлодипином (визит 3). Сыворотку крови получали центрифугированием в течение 20 мин при 2500 об/мин и температуре 4°C. Концентрация липидов (ммоль/л) в крови – общего холестерина (ХС) и триглицеридов определялась на автоанализаторе Airone-200 фирмы Crony S.r.l. (Италия) диагностическими наборами фирмы DiaSys Diagnostic Systems (Германия), концентрация ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) – тем же методом после осаждения из сыворотки апоВ-содержащих липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) фосфовольфраматом натрия с 0,5 М хлорида магния. Уровень ХС ЛПНП вычислялся по формуле W.Friedwald и соавт., 1972.

Содержание глюкозы в сыворотке крови (мг/дл) определялось глюкозооксидазным методом на автоанализаторе Airone-200 (Италия) посредством диагностических наборов Диаком Глюкоза ГО 200 ЗАО «Диаком ВНЦМДЛ», а концентрация иммунореактивного инсулина (мкЕ/мл) – радиоиммунологическим методом посредством стандартных наборов РИО-ИНС-ПГ 12-5 I производства ХОП ИБОХ (Беларусь) на γ-счетчике Minigamma 1275 фирмы LKB.

Для получения цитратной плазмы венозную кровь быстро смешивали с цитратом натрия (0,1 М) в соотношении 9:1 и центрифугировали в течение 15 мин при 1000 об/мин для получения плазмы, богатой тромбоцитами, и затем в течение 15 мин при 3000 об/мин для получения плазмы, бедной тромбоцитами, которая использовалась для разведения плазмы, богатой тромбоцитами, и калибровки прибора. Агрегацию тромбоцитов регистрировали графически на автоматическом двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов (модель 220А НПФ БИОЛА). Для исследования спонтанной агрегации тромбоцитов анализировалась агрегационная кривая, записанная в течение 5 мин без индукторов. В качестве индуктора агрегации тромбоцитов использовали раствор аденозиндифосфорной кислоты (АДФ) в концентрациях 0,5 мкМ и 2,0 мкМ, а также адреналин в концентрациях 0,5, 2,5 и 5,0 мкМ. Оценивалась максимальная агрегация тромбоцитов (в %).

Переносимость терапии оценивалась по выраженности симптомов (боли в грудной клетке, сердцебиение, перебои в работе сердца, тошнота, рвота, запоры, панкреатит, головокружение, парестезии, сонливость, бессонница, заложенность носа, насморк, сухой кашель, бронхоспазм, фарингит, зуд, крапивница, покраснение кожных покровов, неприятный привкус во рту, ощущение жжения во рту, глоссит, нарушение зрения, боли в суставах) по баллам: не беспокоит совсем (0 баллов); беспокоит, но не сильно (1 балл); беспокоит сильно (2 балла).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы SAS (версия 6.12). Применялись как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, ранговых статистик и т.д.), так и известные критерии значимости ( $\chi^2$ , t-критерий Стьюдента, F-критерий Фишера). Непрерывные величины представлены в виде среднего показателя и стандартного отклонения (M±SD). Различия, при которых p<0,05, рассматривали как статистически значимые.

## Результаты

### Влияние на основные факторы

В исследование вошли 11 (36,7%) мужчин и 19 (63,3%) женщин, из которых 20 (66,7%) человек стра-



**Таблица 2. Влияние терапии амлодипином на динамику ЧСС и уровни «офисного» АД при изометрической нагрузке у больных АГ и ожирением**

Показатели, М±SD	Точка измерения по отношению к нагрузке	Визит 1 (0 нед)	Визит 3 (6 нед)	p
ЧСС, уд/мин	перед нагрузкой	75,3±8,2	71,9±7,6	0,009
	на пике нагрузки	90,7±8,5	86,5±8,4	0,002
САД, мм рт. ст.	перед нагрузкой	151,0±8,4	131,7±8,2	<0,001
	на пике нагрузки	169,7±11,9	149,5±8,7	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	перед нагрузкой	94,6±5,2	81,7±6,4	<0,001
	на пике нагрузки	101,6±6,4	91,3±6,5	<0,001
ДП, у.е.	перед нагрузкой	113,7±10,3	94,7±6,7	Недостаточно
	на пике нагрузки	153,9±15,1	107,5±8,5	<0,05

**Таблица 3. Динамика показателей СМАД на фоне терапии амлодипином у больных АГ и ожирением**

Показатель, М±SD		Визит 1 (0 нед)	Визит 3 (6 нед)	Δ, %	p	
АД максимальное, мм рт. ст.	сутки	САД	171,5±18,3	160,9±18,3	-10,6±14,6	<0,001
		ДАД	110,5±11,1	103,3±11,0	-7,2±10,1	<0,001
	день	САД	169,4±17,8	158,3±15,1	-11,1±13,4	<0,001
		ДАД	104,4±11,4	102,1±10,4	-7,3±10,5	<0,001
	ночь	САД	161,2±18,5	154,2±18,1	-7,0±14,3	<0,05
		ДАД	104,0±13,5	97,8±11,4	-6,2±9,9	<0,01
АД среднее, мм рт. ст.	сутки	САД	136,6±14,9	129,8±10,8	-6,8±10,5	<0,01
		ДАД	84,3±11,7	79,5±8,4	-4,8±7,3	<0,01
	день	САД	139,2±14,5	133,2±11,1	-7,1±10,3	<0,001
		ДАД	87,6±11,3	82,5±8,9	-5,1±7,3	<0,01
	ночь	САД	132,2±16,2	126,8±11,5	-6,4±12,0	<0,01
		ДАД	80,1±12,7	75,6±8,7	-4,6±7,6	<0,01

дали АГ 1-й степени и 10 (33,3%) – АГ 2-й степени. Длительность АГ составила в среднем 9,6±6,8 года. Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям имелась у 7 (23,3%) пациентов, и 9 (30%) пациентов курили.

Индекс массы тела у пациентов, включенных в исследование, варьировал от 30,7 до 39,2 кг/м<sup>2</sup> (средняя величина 31,5±2,9 кг/м<sup>2</sup>). К концу исследования этот параметр не изменился (средняя величина через 6 нед – 31,5±3,1 кг/м<sup>2</sup>). Показатель абдоминального ожирения – величина окружности талии оставалась стабильной в течение 6 нед терапии и составляла в среднем по группе на 1-м визите 98,4±6,7 см и на 3-м визите 99,1±6,5 см (*p*>0,05).

ЧСС и уровни «офисного» АД в исследовании измерялись в положении больного сидя и стоя (табл. 1). Если ЧСС, оцениваемая в сидячем положении больного, через 2 нед терапии амлодипином не изменялась, то к 6-й неделе приема препарата она достоверно уменьшалась на 4,2±6,4 уд/мин (-5,6%, *p*=0,002 к исходному значению). ЧСС, определяемая в положении больного стоя, также к 6-й неделе терапии амлодипином достоверно снижалась на 2,6±5,9 уд/мин (-3,3%, *p*=0,03 к исходному значению).

Уже через 2 нед терапии амлодипином наблюдалось снижение уровней АД (от исходного значения): в сидячем положении больного – САД на 14,9±5,2 мм рт. ст. (-9,7%, *p*<0,001) и ДАД на 8,4±5,9 мм рт. ст. (-8,9%, *p*<0,001), а в положении больного стоя – САД на 13,9±5,4 мм рт. ст. (-9,0%, *p*<0,001) и ДАД на 8,7±5,6 мм рт. ст. (-9,1%, *p*<0,001); см. табл. 1. К 6-й неделе терапии снижение уровней АД (к исходному значению) было более выраженным: в сидячем положении больного САД уменьшилось на 21,7±8,2 мм рт. ст. (-14,2%, *p*<0,001) и ДАД – на 12,3±4,6 мм рт. ст. (-13,0%, *p*<0,001), а в положении больного стоя – САД на 19,8±6,9 мм рт.

ст. (-12,7%, *p*<0,001) и ДАД на 11,5±5,5 мм рт. ст. (-11,5%, *p*<0,001); см. табл. 1.

У больных АГ и ожирением изучалась способность амлодипина контролировать ЧСС и уровни АД в условиях ручной изометрической нагрузки. Через 6 нед терапии амлодипином ЧСС, измеряемая перед и на пике изометрической нагрузки, достоверно уменьшилась на 3,3±6,5 уд/мин (-4,4%, *p*=0,009) и на 4,2±6,6 уд/мин (-4,6%, *p*=0,002) соответственно (табл. 2). В то же время ни до начала терапии, ни после него не выявлялось какой-либо разницы в приросте ЧСС в ответ на изометрическую нагрузку: прирост ЧСС на 1-м визите составил 15,4±5,9 уд/мин (20,5%) и на 3-м визите – 14,6±5,4 уд/мин (16,9%, *p*>0,05 – разница между визитами).

После 6-месячного курса амлодипина (препарат Норваск) произошло достоверное снижение (к значению на 1-м визите) как среднего преднагрузочного уровня САД на 19,3±7,4 мм рт. ст. (-12,8%, *p*<0,001), так и пикового нагрузочного уровня САД на 20,2±11,6 мм рт. ст. (-11,9%, *p*<0,001); см. табл. 2. Такая же позитивная направленность выявлялась и в отношении динамики средних уровней ДАД (относительно значения на 1-м визите): снижение преднагрузочного ДАД составило 12,9±3,9 мм рт. ст. (-13,6%, *p*<0,001) и пикового нагрузочного ДАД – на 10,2±5,2 мм рт. ст. (-10,0%, *p*<0,001).

Анализ прироста уровня САД в ответ на изометрическую нагрузку до и после 6 мес терапии амлодипином показал отсутствие разницы: 18,6±6,4 мм рт. ст. (11,1%) на 1-м визите и 17,8±5,4 мм рт. ст. (11,9%) на 3-м визите. В то же время было обнаружено достоверное снижение прироста уровня ДАД в ответ на изометрическую нагрузку. Если на 1-м визите прирост ДАД составил 9,7±4,1 мм рт. ст. (10,6%), то на 3-м визите – 7,0±2,9 мм рт. ст. (6,9%, *p*=0,012 между визитами).

Параметры М±SD	Визит 1 (0 нед)	Визит 3 (6 нед)	p
Общий ХС, ммоль/л	6,3±0,7	5,7±0,9	0,03
Триглицериды, ммоль/л	1,5±0,8	1,6±0,7	Недостаточно
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,4±0,9	3,8±0,9	0,03
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,2	1,3±0,2	Недостаточно

Показатель, М±SD	Оценка тревоги, баллы	Оценка депрессии, баллы
Визит 1 (0 нед)	6,9±5,1	5,4±4,5
Визит 3 (6 нед)	6,8±4,7	4,9±4,1
p	Недостаточно	Недостаточно

Позитивное снижение средних нагрузочных величин САД и ЧСС после 6 нед приема амлодипина привело к уменьшению средней пиковой величины ДП на 30,2% ( $p<0,05$ ); см. табл. 2. При этом наблюдалось благоприятное снижение и прироста величины ДП в ответ на изометрическую нагрузку: до лечения прирост ДП был 35,4%, а после терапии достоверно меньше – 13,5% ( $p<0,05$ ).

#### Динамика показателей СМАД

Назначение амлодипина больным АГ с ожирением привело к позитивным изменениям в суточном профиле АД (табл. 3). Достоверное снижение уровня САД и ДАД (максимальных и средних) выявлялись как в период бодрствования больного (днем), так и ночью.

#### Динамика биохимических показателей в исследовании

В исследовании изучалось влияние 6-недельной терапии амлодипином на показатели липидного спектра крови. У больных АГ и ожирением на фоне терапии амлодипином отмечалось небольшое, но достоверное снижение уровня общего ХС сыворотки крови (на 9,5%,  $p=0,03$ ) за счет уменьшения концентрации ХС ЛПНП (на 13,6%,  $p=0,03$ ); табл. 4. Эффект влияния амлодипина на уровни триглицеридов и ХС ЛПВП был нейтральным. В то же время показатель атерогенности сыворотки крови – величина отношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП – достоверно уменьшился (на 14,7%,  $p=0,04$ ) через 6 нед приема амлодипина.

Концентрация глюкозы и инсулина в сыворотке крови на терапии амлодипином у больных АГ и ожирением оставалась стабильной.

В исследовании изучалось влияние амлодипина на агрегацию тромбоцитов спонтанную и индуцированную как АДФ, так и адреналином в разных концентрациях. Спонтанная агрегация тромбоцитов на 1-м визите была 1,2±0,2% и оставалась таковой на 3-м визите (1,2±0,2%,  $p>0,05$  между визитами). Отмечалась позитивная направленность в снижении агрегационной активности тромбоцитов под воздействием индуктора АДФ в концентрациях 0,5 мкМ (на 1-м визите 3,0±0,7% и на 3-м визите 1,9±0,6%,  $p=0,05$ ) и 2,0 мкМ (32,5±22,1% и 23,9±13,8%,  $p=0,06$ , соответственно). Следует отметить отсутствие отрицательного влияния курса терапии амлодипином на динамику агрегационной кривой тромбоцитов, стимулируемых раствором адреналина в разных концентрациях: 0,5 мкМ на 1-м визите 1,4±0,4% и на 3-м визите 1,6±0,9% ( $p>0,05$ ), 2,5 мкМ 18,9±23,5% и 17,4±18,4% ( $p>0,05$ ) соответственно и 5 мкМ 35,6±27,4% и 26,5±21,9% ( $p>0,05$ ) соответственно.

Динамика показателей КЖ у больных в исследовании оценивалась методом анкетного опроса. Каждый полученный ответ соответствовал определенному количеству баллов, которые суммировались и сравнивались между 1 и 3-м визитами. До лечения больные хуже оценивали свое КЖ (в -4,8±3,4 балла), но через 6 нед приема амлодипина ситуация благоприятно изменилась. Наблюдалось увеличение количества баллов на 21,9% (до -3,4±2,6,  $p<0,05$  к показателю на 1-м визите), указывающее на улучшение показателей КЖ у больных АГ, страдающих ожирением.

Для оценки тревожно-депрессивной симптоматики в динамике на фоне приема амлодипина у больных АГ с ожирением использовалась шкала HADS. Как видно из табл. 5, средний балл по уровню тревоги и депрессии у больных как исходно, так и через 6 нед терапии не выходил за границы нормы.

#### Переносимость терапии

Выраженность нежелательных симптомов на терапии амлодипином оценивалась в баллах: 0 баллов – отсутствие симптомов (не беспокоит), 1 балл – умеренная выраженность симптомов (беспокоит, но не сильно) и 2 балла – сильная выраженность симптомов (беспокоит сильно). Терапия амлодипином (препарат Норваск) в течение 6 нед переносилась больными хорошо. В целом выраженность симптомов к концу терапии варьировала в пределах от 0 до 1 балла (средний балл 0,38±0,5). В исследовании не было зафиксировано каких-либо серьезных побочных явлений. Все пациенты принимали амлодипин в назначенной им дозе (5–10 мг) регулярно, и изменений терапии не требовалось.

#### Обсуждение

В основе связи АГ с нарушенным жировым обменом лежат различные патогенетические механизмы (увеличение объема циркулирующей крови, задержка натрия, повышение концентрации внутриклеточного кальция  $Ca^{2+}$ , активация САС и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, инсулинорезистентность, гиперпродукция лептина), которые необходимо учитывать при подборе АП. Известно, что сердце тучного пациента, испытывая чрезмерные нагрузки, пытается компенсировать повышенные метаболические запросы организма за счет увеличения ударного объема и сердечного выброса. При этом развивается тахикардия и соответственно укорачивается диастола, т.е. уменьшается время на расслабление и отдых миокарда. При сочетании АГ с ожирением эти патологические процессы усугубляются.

Основной механизм действия амлодипина связан с уменьшением поступления  $Ca^{2+}$  через кальциевые

L-каналы в клетку. Модулируя эти каналы, амлодипин изменяет клеточный кальциевый ток. L-каналы имеют прямое отношение к лечению АГ [12]. От концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазме зависит сокращение гладкомышечных клеток сосудов, поэтому при подавлении трансмембранного входа ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и его количества в цитоплазме клетки готовность гладкомышечных клеток к сокращению уменьшаются.

Хорошая эффективность АК при лечении АГ показана в многочисленных плацебо-контролируемых и сравнительных исследованиях. Известно, что антигипертензивный эффект АК дозозависимый. В нашем исследовании применение амлодипина (Норваск, Pfizer) в дозе 5–10 мг/сут в течение 6 нед у больных АГ 1 и 2-й степени с ожирением привело к значимому снижению уровней САД (на  $21,7 \pm 8,2$  мм рт. ст.) и ДАД (на  $12,3 \pm 4,6$  мм рт. ст.), измеряемых в сидячем положении пациента. При этом отмечен хороший стабильный гипотензивный эффект 5 мг амлодипина, выявляемый уже ко 2-й неделе приема препарата (40% больным потребовался прием 10 мг амлодипина).

Под влиянием амлодипина позитивные изменения произошли и в суточном профиле АД, что выразилось в достоверном снижении максимальных и средних уровней САД и ДАД в течение суток, днем и ночью.

По данным сравнительных исследований АК снижают уровни АД, по крайней мере, столь же эффективно, как  $\beta$ -адреноблокаторы, диуретики и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [13]. P.Trenkwalder и соавт. (2005 г.) исследовали гипотензивную эффективность амлодипина в сравнении с блокатором рецепторов ангиотензина II кандесартаном у больных АГ ( $n=294$ ) [14]. Контрольное исследование АД производилось в поликлинике в сидячем положении больного через 12 нед. Оказалось, что амлодипин и кандесартан снизили уровни АД в одинаковой степени: САД на  $24,4$  мм рт. ст. и  $22,3$  мм рт. ст. ( $p>0,05$ ) соответственно, а ДАД – на  $14,9$  мм рт. ст. и  $14,8$  мм рт. ст. ( $p>0,05$ ). Однако самоконтроль уровней АД больным показал большее его снижение под влиянием амлодипина, чем при кандесартане (САД на  $-7,2$  мм рт. ст. и ДАД на  $-4,8$  мм рт. ст.,  $p<0,05$ ).

При лечении дигидропиридиновыми АК постоянно обсуждается вопрос рефлекторного повышения симпатического тонуса. В представленной работе была проанализирована динамика уровней АД и ЧСС, измеряемых у больного в положении стоя. Известно, что при переходе пациента в вертикальное положение происходит торможение парасимпатических влияний на сердце и наблюдается повышение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы, что может приводить к некоторому учащению ЧСС и кратковременному росту САД (хотя у здоровых лиц возможно и снижение АД) [15].

У больных АГ и ожирением, включенных в исследование, переход из сидячего положения в положение стоя сопровождался также некоторым достоверным ростом уровня АД и ЧСС как до начала терапии, так и после 6-недельного приема амлодипина. Но при этом средние уровни САД и ДАД после лечения оставались в пределах рекомендуемых целевых значений (ниже  $140/90$  мм рт. ст.). В положении больного стоя снижение уровней АД на терапии амлодипином составило  $19,8 \pm 6,9/11,5 \pm 5,5$  мм рт. ст.

Амлодипин взаимодействует с кальциевыми ионными каналами путем ассоциации/диссоциации в месте связывания с рецептором, что обеспечивает постепенное начало его действия, благодаря чему

снижается вероятность развития рефлекторных изменений сердечного ритма. В отличие от многих других АК амлодипин не увеличивает концентрацию катехоламинов в плазме крови и не стимулирует активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что имеет большое значение в предупреждении рефрактерной тахикардии [16, 17]. Это особенно актуально для больных АГ, страдающих ожирением.

В представленном исследовании прием амлодипина в дозах 5–10 мг/сут не только обеспечил устойчивую нормализацию АД, но и приводил к достоверному уменьшению ЧСС к 6-й неделе терапии (но не ко 2-й неделе), измеряемой в положениях пациента сидя ( $-4,2 \pm 6,4$  уд/мин) и стоя ( $-2,6 \pm 5,9$  уд/мин). Очевидно, что положительное (снижение) влияние амлодипина на ЧСС – суррогатный маркер симпатической активности сердца, проявляется при более длительном применении препарата (в нашем исследовании это 6 нед) [18].

В настоящем исследовании у больных АГ и ожирением изучалась способность амлодипина контролировать гипертензивную реакцию организма, развивающуюся в ответ на изометрическую нагрузку. Изометрическое напряжение мышц есть статическая работа без укорочения мышечного волокна (сжатие, удержание тяжести, попытка сдвинуть с места тяжелый предмет, поддержание тела в разных позах, особенно в напряженных). Установлено, что изометрические (статические) нагрузки в отличие от динамических являются энергетически неэкономичными. Но несмотря на то, что при изометрической нагрузке мышечная работа не выполняется, происходят значительные траты энергии и оказывается отрицательное воздействие на сердечно-сосудистую систему. Изометрические нагрузки провоцируют неадекватное повышение АД и наибольшее возрастание постнагрузки на сердце в условиях практически не меняющегося общего периферического сосудистого сопротивления [19, 20]. При изометрическом напряжении повышается концентрация катехоламинов в крови [21].

Из-за резкого возрастания внутримышечного давления при изометрическом сокращении частично или полностью может блокироваться кровоснабжение напряженных мышц, что создает условия для раннего развития молочнокислого ацидоза [22, 23]. Это означает, что энергообеспечение изометрической нагрузки (30% от максимальной), выполняемой больными АГ и ожирением, происходит преимущественно по анаэробному пути с образованием кислородного долга. Поэтому в период выполнения изометрической нагрузки в значительной степени увеличивается потребность миокарда в кислороде, что выражается в том числе в учащении ЧСС и росте величины ДП. У больных АГ и ожирением такая реакция в ответ на изометрическую нагрузку наблюдалась как до начала лечения, так и после. При этом в ответ на изометрическую нагрузку до начала и после терапии не имелось различий в приросте ЧСС ( $15,4$  уд/мин и  $14,6$  уд/мин соответственно) и уровня САД ( $18,6$  и  $17,8/$  мм рт. ст.). Однако следует подчеркнуть, что терапия амлодипином привела к сдерживанию роста средних величин ЧСС и САД на пике изометрической нагрузки: эти показатели были достоверно ниже, чем до начала терапии, соответственно на  $4,6\%$  ( $p=0,002$ ) и  $11,9\%$  ( $p<0,001$ ).

Важный момент: прием амлодипина не только обеспечил достоверное снижение среднего уровня ДАД на пике изометрической нагрузки (на  $10,2$  мм рт. ст.), но

и приостановил его прирост в ответ на статическую нагрузку (на -6,9%). Известно, что изометрические нагрузки сопровождаются в большей степени неадекватным повышением именно ДАД [19, 20].

Показатель ДП, объединяя САД и ЧСС, наиболее четко отражает величину гемодинамической нагрузки на сердечно-сосудистую систему у больных АГ. Динамика величины ДП является косвенным отражателем потребления кислорода миокардом, а также, по мнению отдельных авторов, связана с нейрогуморальным статусом, эндотелиальной дисфункцией, тромбообразованием у больных АГ и ишемической болезнью сердца и отражает эффективность сердечно-сосудистой терапии [24]. После 6 нед лечения амлодипином у больных АГ и ожирением отмечалось достоверное снижение средней величины ДП на пике изометрической нагрузки (на 30,2%,  $p < 0,05$ ), сочетающееся с меньшим (на 21,9%,  $p < 0,05$ ) приростом этого параметра в ответ на изометрическое сокращение мышц (с интенсивностью 30% от максимального). Это может указывать на возможность препарата Норваск снижать потребность миокарда в кислороде в ответ на физическую нагрузку, а не только увеличивать коронарный кровоток.

В условиях активации САС, характерной для АГ и ожирения абдоминального типа, увеличивается реактивность клеток, в частности тромбоцитов, на адренергические воздействия. Имеется прямая взаимосвязь активации метаболизма катехоламинов с увеличением агрегационной способности тромбоцитов. Идентичность  $\alpha^2$ -адренорецепторов тромбоцитов и сосудистой стенки позволяет рассматривать тромбоциты в качестве модели для оценки состояния реактивности клеток, опосредованной через переносимые рецепторы в условиях антигипертензивной терапии у больных АГ и ожирением.

В настоящем исследовании не было зафиксировано отрицательного влияния лечения амлодипином на динамику агрегации тромбоцитов, индуцированной адреналином – стимулятором  $\alpha_2$ -адренорецепторов тромбоцитов, что можно расценивать как положительный факт. В то же время у больных АГ и ожирением отмечалась позитивная направленность в снижении агрегационной активности тромбоцитов под воздействием индуктора АДФ.

Известно, что  $\text{Ca}^{2+}$  играет определенную роль в функциональной активности тромбоцитов, включая процессы их адгезии и агрегации [25]. В литературе имеются указания на способность амлодипина замедлять агрегацию тромбоцитов, а также обеспечивать вазопротекцию [26]. Установлено, что одним из механизмов такого позитивного влияния амлодипина может быть его способность угнетать синтез тромбоксана  $\text{A}_2$ , а также стимулировать активность эндотелиальной синтазы оксида азота и продукцию оксида азота [27].

В исследовании выявлялось достоверное снижение уровня общего ХС (на 9,5%,  $p = 0,03$ ) и ХС ЛПНП (на 13,6%,  $p = 0,03$ ) сыворотки крови. К настоящему времени имеется достаточное количество экспериментальных (в опытах *in vitro* и на животных) и клинических данных, подтверждающих способность АК тормозить процессы атерогенеза, в том числе на раннем этапе. Реализация этого возможна в том числе через антиоксидативный (торможение окисления частиц ЛПНП) и противоатерогенный (уменьшение захвата эфиров ХС макрофагами и снижение внутриклеточной аккумуляции липидов) механизмы [26].

Известно, что амлодипин нормализует инсулиновый ответ на нагрузку глюкозой у инсулинорезистентных пациентов с АГ. В нашем исследовании у больных АГ, ассоциированной с ожирением, концентрация глюкозы и инсулина в сыворотке крови, взятой натощак, на терапии амлодипином оставалась стабильной.

Благоприятные результаты 6-недельного лечения амлодипином больных АГ и ожирением были сопряжены с улучшением показателей КЖ и стабильностью параметров психологического статуса.

Метаанализ 2014 г. однозначно продемонстрировал преимущество применения амлодипина при длительном лечении АГ ( $n = 87\ 257$ ) в сравнении с лечебными режимами, не использующими этот препарат [28]. Снижение частоты развития основных конечных точек у больных АГ при применении амлодипина в сравнении с другими препаратами составляло: инфаркта миокарда -9% ( $p = 0,03$ ), инсульта -16% (0,00001), всех серьезных сердечно-сосудистых осложнений -10% ( $p = 0,02$ ) и общей летальности -5% ( $p = 0,01$ ) без отрицательного влияния на развитие случаев сердечной недостаточности.

## Заключение

Таким образом, у больных АГ и ожирением была продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность амлодипина (Норваск, Pfizer). Показано, что амлодипин обладал способностью контролировать гипертензивную реакцию, развивающуюся в ответ на изометрическую нагрузку (т.е. в условиях стресс-тестирования), что может приводить к снижению гемодинамической нагрузки на органы-мишени и в конечном итоге к улучшению прогноза при АГ. Следует отметить, что амлодипин может активно применяться для коррекции и контроля уровня АД при гиперсимпатикотонии, являющейся отличительной характеристикой АГ, ассоциированной с ожирением абдоминального типа.

## Литература/References

1. Levy D, Larson MG, Vasan RS et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557–62.
2. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2014; 14 (4): 4–14. / Boitsov SA, Balanova YuA, Sha'lnova SA. i dr. ot imeni uchastnikov issledovaniia ESSE-RF. Arterial'naiia gipertoniiia sredi lits 25–64 let: rasprostranennost', osvedomlennost', lechenie i kontrol'. Po materialam issledovaniia ESSE. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2014; 14 (4): 4–14. [in Russian]
3. Laugesen CM, Hoorn SV, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008; 371 (Issue 9623): 1513–8.
4. Falaschetti E, Chaudhury M, Mindell J et al. Continued Improvement in Hypertension Management in England: Results From the Health Survey for England 2006. *Hypertension* 2009; 53: 480–6.
5. Vasan RS, Larson MG, Leip EP et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1682–6.
6. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 31 (7): 1281–357.

7. Toyo-Oka T, Nayler WG. Third generation calcium entry blocker. *Blood Pressure* 1996; 5: 206–8.
8. Epstein M. Role of a third generation calcium antagonists in the management of hypertension. *Drugs* 1999; 57 (Suppl. 1): 1–10.
9. Julius S. Sympathetic hyperactivity and coronary risk in hypertension. *Hypertension* 1993; 21: 886–93.
10. Brook RD, Julius S. Automatic imbalance, hypertension and cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2000; 13: 112s–22s.
11. Esler M. The sympathetic system and hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 13: 99s–105s.
12. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: Медицинское информационное агентство, 2005. / Metelitsa V.I. *Spravochnik po klinicheskoi farmakologii serdechno-sosudistykh lekarstvennykh sredstv*. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2005. [in Russian]
13. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists` Collaboration. Effects of ACE-inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2000; 356: 1949–54.
14. Trenkwalder P, Regourd E, Kluth-Pepper B, Sauerbrey-Wullkoff N. Amlodipine besylate versus candesartan cilexetil in hypertensive patients-office and self-measured blood pressure: a randomized, double-blind, comparative, multicenter trial. *Clin Drug Investig* 2005; 25 (9): 567–77.
15. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. М.: МЕДпресс-информ, 2002; с. 295. / Aronov D.M., Lupanov V.P. *Funktsional'nye proby v kardiologii*. M.: MEDpress-inform, 2002; s. 295. [in Russian]
16. Minami J, Isbimitsu T, Kawano Y, Matsuoka H. Effects of amlodipine and nifedipine retard on autonomic nerve activity in hypertensive patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998; 25 (7–8): 572–6.
17. Siche JP, Baguet JP, Fagret D et al. Effects of amlodipine on baroreflex and sympathetic nervous system activity in mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14 (5 Pt 1): 424–8.
18. Milovanovic B, Trifunovic D, Milicevic N et al. The significance of amlodipine on Autonomic Nervous System Adjustment (ANSA Method): A new approach in the treatment of hypertension. *Srp Arb Celok Lek* 2009; 137 (7–8): 371–8.
19. Wilke NA. Weight carrying handgrip exercise testing in men with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1989; 64: 736–40.
20. Perez-Conzales JF, Schiller NB. Direct and noninvasive evaluation of the cardiovascular responses to isometric exercise. *Circ Res* 1981; 48 (Suppl. II): II138–II148.
21. Kozlowski S, Brzezinska Z, Nasar K et al. Plasma catecholamines during sustained isometric exercise. *Clin Sci* 1973; 45: 723–31.
22. Belardinelli R, Barstow J. Skeletal muscle oxygenation during constant work rate exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27: 512–9.
23. Petrofski J. The influence of body fat on isometric exercise performance. *Ergometrics* 1981; 24: 215–22.
24. Ольбинская Л.И., Хапаев Б.А. Анализ профилей «двойного произведения» в оценке эффективности и безопасности антигипертензивных лекарств. *Рос. кардиол. журн.* 2000; 4 (24): 52–5. / Ol'binskaia L.I., Khabaev B.A. *Analiz profilei «dvojnogo proizvedeniia» v otsenke effektivnosti i bezopasnosti antigipertenziivnykh lekarstv*. *Ros. kardiol. zhurn.* 2000; 4 (24): 52–5. [in Russian]
25. Hjemdahl P, Wallen NH. Calcium antagonist treatment, sympathetic activity and platelet function. *Eur Heart J* 1997; 18 (Suppl. A): A36–A50.
26. Аронов Д.М. Значение амлодитина (норваска) в кардиологии. *КардиоСоматика.* 2014; 5 (2): 15–21. / Aronov D.M. *Znachenie amlodipina (norvaska) v kardiologii*. *Cardiosomatics.* 2014; 5 (2): 15–21. [in Russian]
27. Zhang X, Kichuk MR, Mital S et al. Amlodipine promotes kinin-mediated nitric oxide production in coronary microvessels of failing human hearts. *Am J Cardiol* 1999; 84: 27L–33L.
28. Lee SA, Choi HM, Park HJ et al. Amlodipine and cardiovascular outcomes in hypertensive patients: meta-analysis comparing amlodipine-based versus other antihypertensive therapy. *Korean J Intern Med* 2014; 29 (3): 315–24.

#### 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

**Аронов Давид Меерович** – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. кардиологической реабилитации ФГБУ ГНИЦ ПМ

**Кузнецова Ирина Владимировна** – зав. терапевтическим отд-нием ФГБУ ГНИЦ ПМ

**Выгодин Владимир Анатольевич** – вед. науч. сотр. ФГБУ ГНИЦ ПМ

# Взаимосвязь показателей качества жизни и выраженности сезонных колебаний артериального давления в утренние часы у больных артериальной гипертензией

Г.Ф.Андреева<sup>✉</sup>, А.Д.Деев, В.М.Горбунов, О.В.Молчанова  
ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины  
Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

*Цель* представленного исследования – выявить взаимосвязи между качеством жизни больных с артериальной гипертензией (АГ) и степенью выраженности сезонных колебаний артериального давления (АД) в утренние часы у этих больных, а также проследить сезонную динамику средних утренних уровней АД у этой группы пациентов. Нами была проанализирована база данных различных исследований, проведенных в нашем центре за период с 1996 по 2011 г., которая содержала данные 953 суточных мониторингов АД. Анализировались данные суточного мониторинга АД у больных АГ без серьезных сопутствующих заболеваний, которые проводили мониторинг АД на фоне недельной отмены антигипертензивной терапии.

*Результаты исследования.* Было показано, что диастолическое АД в утренние часы (ДАД<sub>у</sub>) было максимальным зимой ( $83,5 \pm 13,7$  мм рт. ст.), минимальным – летом ( $80,2 \pm 11,5$  мм рт. ст.), что было типично для сезонной динамики АД в целом. Для систолического АД<sub>у</sub> (САД<sub>у</sub>) был характерен наибольший уровень АД осенью ( $133,3 \pm 18,7$  мм рт. ст.), наименьший – зимой ( $131,8 \pm 17,6$  мм рт. ст.). Различия между сезонами недостоверны. При анализе результатов при помощи обобщенной линейной модели (Generalized Linear Models) и расчета критерия Фишера (F) были выявлены следующие закономерности. Выраженность сезонных повышений АД (по сравнению со среднегодовым уровнем АД) находилась в обратной зависимости от уровня социальной поддержки друзей, сослуживцев, родственников (шкала VI опросника качества жизни): для ДАД  $F=4,29$  ( $p<0,04$ ), для САД  $F=11,29$  ( $p<0,001$ ). Кроме того, у мужчин и у людей старшего возраста сезонные колебания САД<sub>у</sub> более выражены:  $F=5,01$  ( $p<0,03$ ) и  $F=5,05$  ( $p<0,03$ ) соответственно.

*Выводы.* Таким образом, степень выраженности сезонных колебаний амбулаторных уровней ДАД<sub>у</sub>, САД<sub>у</sub> находилась в обратной зависимости от социальной поддержки больных АГ. Кроме того, для сезонных колебаний САД<sub>у</sub> были значимы возраст и пол. Сезонная динамика ДАД<sub>у</sub> была типичной: зимой уровни АД были максимальны, летом – минимальны. Вместе с тем для САД<sub>у</sub> наибольший уровень АД отмечался осенью, наименьший – зимой.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, сезонная динамика артериального давления, качество жизни.

<sup>✉</sup>gandreeva@gnicpm.ru

**Для цитирования:** Андреева Г.Ф., Деев А.Д., Горбунов В.М., Молчанова О.В. Взаимосвязь показателей качества жизни и выраженности сезонных колебаний артериального давления в утренние часы у больных артериальной гипертензией. КардиоСоматика. 2016; 7 (2): 14–20.

## Correlation of quality of life and significant seasonal fluctuations blood pressure in the morning hours in patients with arterial hypertension

G.F.Andreeva<sup>✉</sup>, A.D.Deev, V.M.Gorbunov, O.V.Molchanova  
State Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101990, Russian Federation, Moscow, Petroverigsky per., d. 10, str. 3

*The aim* of the present study was to identify the relationship between the quality of life of patients with arterial hypertension (AH) and the degree of seasonal fluctuations in blood pressure (BP) in the morning hours in these patients, as well as to trace the seasonal dynamics of the average morning levels of blood pressure in this group of patients. We analyzed the database of various studies carried out in our center between 1996 and 2011, which contained data 953 ambulatory BP monitoring (ABPM). ABPM data were analyzed in patients with hypertension, without serious comorbidities, who conducted blood pressure monitoring on a weekly background of antihypertensive therapy.

*Results of the study.* It has been shown that diastolic blood pressure (DBP) in the morning (at) was the highest in winter ( $83.5 \pm 13.7$  mm Hg), at the lowest – in summer ( $80.2 \pm 11.5$  mm Hg), which was typical of the seasonal dynamics of blood pressure generally. The systolic blood pressure (SBP) was characterized by the highest level of the fall in blood pressure ( $133.3 \pm 18.7$  mm Hg). The smallest – in the winter ( $131.8 \pm 17.6$  mm Hg). The differences between the seasons are not reliable. When analyzing the results by using generalized linear models (Generalized Linear Models) and calculating the Fisher's exact test (F) The following patterns were identified. Intensity of seasonal increases in blood pressure (compared with the average level of blood pressure) was inversely related to the level of social support of friends, colleagues, relatives (Scale VI Quality of Life Questionnaire) (for F DBP was 4.29 ( $p<0.04$ ), for SBP –  $F=11.29$  ( $p<0.001$ )). In addition, men and older people, seasonal fluctuations in the garden are more pronounced ( $F=5.01$  ( $p<0.03$ ) and  $F=5.05$  ( $p<0.03$ ), respectively).

*Conclusion.* Thus, the severity of seasonal fluctuations outpatient SBP and DBP was inversely related to social support of patients with hypertension. In addition to seasonal fluctuations in the garden was a significant age and gender. Seasonal dynamics of DBP was typical: BP levels were maximal in winter, in the summer – are minimal. At the same time, with the SDP of the highest level of blood pressure was observed in the fall, the lowest – in the winter.

**Key words:** arterial hypertension, blood pressure, seasonal dynamics, quality of life.

<sup>✉</sup>gandreeva@gnicpm.ru

**For citation:** Andreeva G.F., Deev A.D., Gorbunov V.M., Molchanova O.V. Correlation of quality of life and significant seasonal fluctuations blood pressure in the morning hours in patients with arterial hypertension. *Cardiosomatics*. 2016; 7 (2): 14–20.

Общеизвестно, что климатические факторы оказывают огромное влияние на человека. В частности, периодическая смена сезонов вызывает характерные изменения деятельности многих органов и систем человека, его поведения и строения [1–3]. Особый интерес представляют исследования, оценивающие сезонные изменения артериального давления (АД) у больных с артериальной гипертензией (АГ). В многочисленных исследованиях, проведенных в Европе в последние годы, были выявлены сезонные колебания не только клинических уровней АД [4], но и амбулаторных показателей АД, полученных при помощи автоматических приборов для суточного мониторирования (СМАД) и самоконтроля АД (СКАД) [5–8].

Вместе с тем, если анализировать сезонную динамику показателей АД отдельно для ночных и дневных промежутков, то сезонные изменения показателей для них будут различаться. Во многих работах было показано, что средние ночные уровни АД максимальны не зимой, а летом, и в то же время минимальны в зимний период [5–7]. Кроме того, степень ночного снижения (СНС) АД также была наибольшей в зимний сезон, а наименьшей – в летний [9]. В другом крупном исследовании было показано, что утренний уровень АД (в период перед пробуждением и 2 ч спустя после пробуждения) был наиболее высоким в холодное время [9].

В представленном исследовании мы оценивали сезонную динамику средних значений утреннего уровня АД за период с 6 до 8 ч. Необходимо напомнить, что показатели, характеризующие выраженность нарастания утреннего уровня АД, имеют прогностическое значение в отношении кардиоваскулярных осложнений и смертности, поражения органов мишеней, увеличения толщины комплекса интима–медиа каротидных артерий [10–17]. Вместе с тем в некоторых работах не удалось воспроизвести результаты предыдущих исследований и доказать некоторые предиктивные свойства показателей, характеризующих степень нарастания АД в утренние часы [18, 19]. Возможно, это связано с тем, что существует множество способов оценки нарастания АД в утренние часы и не выработана унифицированная методика оценки этого показателя [15–17]. В целом представленные способы оценивают в основном скоростные характеристики утреннего подъема АД и дают лишь косвенное представление об абсолютных уровнях АД утром. Между тем в исследовании Ohasama [20] было показано, что абсолютные цифры утреннего давления также могут носить предиктивный характер. В недавних работах исследователи уже оценивают абсолютные средние уровни утреннего АД (АДУ) в различные временные промежутки [21]. В представленной работе мы предложили оценивать уровень АДУ как средний уровень АД между 6 и 8 ч. Это связано с тем, что именно в этот период зафиксирован первый в течение суток пик или максимальный пик общей и сердечно-сосудистой смертности [22, 23]. Безусловно, для утренних уровней АД характерны сезонные изменения, однако нет достаточного количества работ, оценивающих сезонную динамику средних абсолютных показателей АДУ, в основном в исследованиях оцениваются скоростные характеристики АД. Кроме того, следовало бы определить факторы, которые указывают на то, что пациенту необходимо провести СМАД, для выявления утреннего повышения АД в определенный сезон. Одним из основных факторов, взаимосвязанных с уровнем АД,

является качество жизни (КЖ) пациентов. Во многих исследованиях было показано, что клинические уровни АД [24–27] а также некоторые амбулаторные показатели АД (СНС, вариабельность АД) связаны с КЖ больных [28–30]. Поэтому целью нашего исследования было проследить сезонную динамику абсолютных средних утренних уровней АД, оцененных по нашей методике (средний уровень АД между 6 и 8 ч), а также выявить взаимосвязи между КЖ пациентов и степенью выраженности сезонных колебаний АД в утренние часы у больных с АГ Московского региона.

## Материал и методы

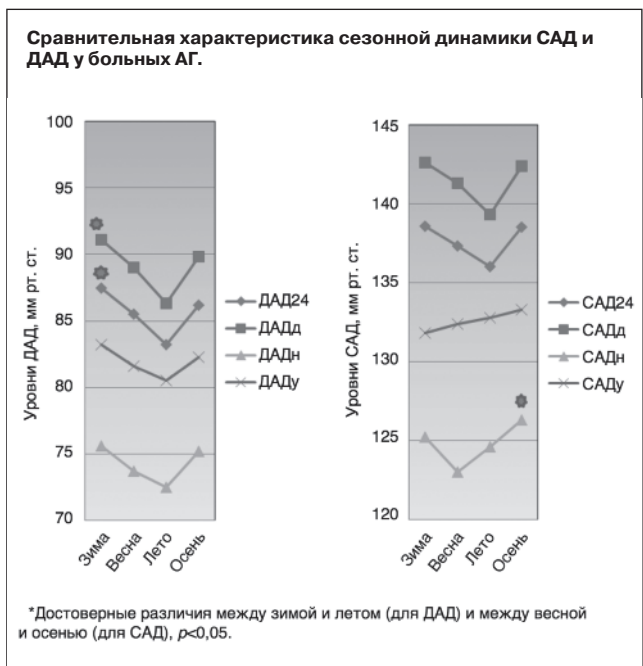
Нами была проанализирована база данных различных исследований, проведенных в нашем центре за период с 1996 по 2011 г., которые имели сходные критерии включения больных и протокол исследования. Для анализа были отобраны 953 СМАД, проведенных при помощи аппаратов SpaceLabs у больных АГ без серьезных сопутствующих заболеваний на фоне отмены антигипертензивной терапии. В анализ включались лишь те СМАД, которые соответствовали следующим критериям:

- 1) количество эффективных измерений АД должно было быть не менее 50 в сутки;
- 2) необходимо, чтобы отсутствовали пробелы в протоколах СМАД более 1 ч;
- 3) аппараты для СМАД должны были быть установлены утром в период с 09:15 до 10:15 и сняты через сутки, в тот же временной интервал;
- 4) возраст больных, которым проводилось СМАД, мог быть в пределах 20–80 лет;
- 5) среднее дневное АД должно было быть более 135/85 мм рт. ст. и не больше 160/110 мм рт. ст., а для больных гипертензией «белого халата» уровень клинических показателей АД >140/90 мм рт. ст. (больных гипертензией «белого халата» было не более 10–15% как в целом, так и для каждого сезона в отдельности);
- 6) при постановке монитора больной не должен был принимать антигипертензивную терапию в течение недели;
- 7) необходимо было, чтобы СМАД проводилось при помощи аппаратов SpaceLabs 90207 и 90217.

В общей сложности было проанализировано 953 СМАД, соответствовавших критериям включения в анализ. На основании данных СМАД рассчитывались средние величины АД за следующие временные промежутки: утренний – у (с 6 до 8 ч утра), ночной – н (с 0 до 6 утра), дневной – д (с 8 до 22 ч) и за сутки (24). В представленной работе мы использовали метод фиксированных промежутков и определили ночной период с 0 до 6 утра, дневной – с 08 до 22 ч, утренний – с 6 до 8 ч утра. Выделение на суточной кривой АД ночного и дневного периода может проводиться несколькими способами (Европейские рекомендации по гипертонии 2013 г.) [31]. Первый способ устанавливает ночной и дневной период на основании дневника больного, где он указывает время сна и время подъема. Второй способ основан на использовании фиксированных промежутков времени: например, дневной промежуток может быть определен с 10 до 20 ч, ночной – с 0 до 6 утра. При этом участки, которые могут быть различными у больных, элиминируются. Могут применяться и другие ночные и дневные временные интервалы [32]. Кроме того, метод фиксированных промежутков может применяться и для оценки утренних уровней АД [21]. В представленной работе метод фиксированных промежутков был

**Таблица 1. Среднегодовые уровни ДАД и САД у больных со стабильной АГ (M±SD)**

Временные промежутки	Среднее ДАД (мм рт. ст.)	Среднее САД (мм рт. ст.)
За сутки	85,7±10,4	137,7±15,0
Дневные показатели	89,1±10,7	141,5±15,5
Ночные показатели	74,3±10,9	124,9±16,4
Индекс времени за сутки, %	38,6±28,1	48,4±30,1
Индекс времени за день, %	46,3±32,6	50,4±33,2
Индекс времени за ночь, %	30,3±30,5	56,5±36,6
Частота сердечных сокращений	74,9±9,5	



применен как для определения ночного, дневного, так и для утреннего периода на суточной кривой АД.

После процедуры СМАД больным проводилась оценка КЖ. Для ее изучения применялись опросник Марбургского университета General Well-Being Questionnaire – GWBQ (J.Siegrist и соавт., 1989), адаптированная версия для русскоязычной популяции и валидизированная на этой популяции версия опросника GWBQ [33, 34]. Опросник основывается на результатах оценки больным своего состояния и включает в себя 8 клинических шкал: I – физическое самочувствие (жалобы), II – работоспособность, III – позитивное или IV – негативное психологическое самочувствие, V – психологические способности, VI – социальное самочувствие, VII – способность к социальным контактам, VIII – сексуальные способности у мужчин. При оценке динамики показателей шкал опросника GWBQ учитывалось, что снижение показателей по I и IV шкалам и повышение по остальным шкалам свидетельствует об улучшении КЖ. Показатели шкалы VIII не оценивались, так как в исследовании принимали участие и мужчины, и женщины.

Статистический анализ результатов проводился с помощью программы SAS (версия 6.15). При помощи обобщенной линейной модели (Generalized Linear Models) рассчитывался критерий Фишера (F). Выраженность сезонного повышения АД рассчитывалась как величина превышения уровня АД в данный день по отношению к референсному (среднегодовому) уровню АД. Показатели СМАД рассчитывались с использованием программы APBM-FIT software [35].

**Результаты**

**Среднегодовые показатели СМАД больных АГ**

Было проанализировано 953 СМАД, соответствующих критериям анализа, из которых 51% СМАД принадлежали женщинам, 49% – мужчинам. Средний возраст больных был 55,2±12,3 года, продолжительность гипертензии – 11,97±10,7 года, рост – 168,3±8,1 см, масса тела – 81,7±14,2 кг.

Среднегодовые показатели для систолического АД (САД) были таковы (табл. 1): средний дневной уровень АД составил 141,5±15,5, ночной – 124,9±16,4, суточный – 137,7±15,0 мм рт. ст. Для диастолического АД (ДАД): средний дневной уровень АД был 89,1±10,7, ночной – 74,3±10,9, суточный – 85,7±10,4 мм рт. ст.

При сопоставлении социально-демографических характеристик пациентов, принимавших участие в СМАД в разные сезоны, достоверных различий по полу, возрасту, росту, массе тела, продолжительности АГ в 4 группах не было выявлено. В общей сложности было проанализировано 953 СМАД, из них 230 СМАД были проведены в зимний, 262 – в весенний, 208 – в летний, 253 – в осенний период (табл. 2).

**Сезонные колебания амбулаторных показателей АД**

Для средних амбулаторных ДАДу минимальные показатели были летом, а максимальные – зимой, достоверных различий между сезонами не отмечено.

Было выявлено, что средние дневные и суточные уровни ДАД больных АГ были максимальны зимой и минимальны летом ( $p < 0,05$ ). Для средних амбулаторных ночных показателей ДАД были выявлены такие же закономерности сезонных изменений, но достоверных различий показателей между сезонами не было выявлено (табл. 3, рисунок).

Для средних уровней САДу было показано, что зимой показатели минимальны, осенью – максимальны, достоверных различий между сезонами не было выявлено.

При анализе сезонных изменений основных показателей САД (см. табл. 3, рисунок) больных АГ было показано, что средние дневные и суточные показатели САД были максимальны зимой и минимальны летом. Различия между сезонами недостоверны. Было выявлено, что средние ночные амбулаторные показатели САД весной были минимальны, а осенью – максимальны ( $p < 0,05$ ).

Обобщая сказанное (см. рисунок), можно сказать, что уровни САДу были максимальны осенью и минимальны зимой. Для ДАДу самые высокие показатели были выявлены летом, а самые низкие – зимой. Сезонная динамика средних амбулаторных показателей АД24, АДд и ДАДн у больных АГ, не получавших антигипертензивную терапию, имела сходный характер: максимальные уровни АД отмечались зимой, минимальные – летом. Для САДн наименьшие значения АД отмечались весной, наибольшие – осенью.

С помощью дисперсионного анализа, в частности обобщенной линейной модели (Generalized Linear Models), мы оценили влияние нескольких независимых переменных на выраженность сезонных изменений показателей СМАД, рассчитав критерий Фишера (F) для этих переменных.

Как видно из табл. 4, возраст был значим для утренних сезонных колебаний САД ( $F=5,01, p < 0,03$ ), пол – также для утренней сезонной динамики САД ( $F=5,05, p < 0,03$ ).

Была выявлена обратная зависимость некоторых составляющих КЖ и степени выраженности измене-



**Таблица 2. Характеристика больных, проводивших СМАД в разные сезоны**

Показатели	Демографические показатели больных, участвовавших в зимних СМАД, n=230 (M±SD)	Демографические показатели больных, участвовавших в весенних СМАД, n=262 (M±SD)	Демографические показатели больных, участвовавших в летних СМАД, n=208 (M±SD)	Демографические показатели больных, участвовавших в осенних СМАД, n=253 (M±SD)	Достоверность различий (p<0,05)
Возраст, лет	55,7±12,4	56,1±10,9	54,4±12,5	55,3±11,9	ns
Рост, см	168,6±7,9	168,1±14,0	166,9±8,9	168,7±15,1	ns
Масса тела, кг	82,6±13,3	81,1±14,7	80,0±14,2	82,8±15,2	ns
Продолжительность АГ	12,8±11,3	11,1±11,24	11,7±10,1	12,0±10,3	ns
Пол, % (м/ж)	49/51	50/50	50/50	49/51	ns

Примечание. ns – нет статистически значимых различий.

**Таблица 3. Сезонная динамика амбулаторных показателей АД (M±SD)**

Сезоны	Зима	Весна	Лето	Осень	Достоверность различий показателей (p<0,05)
<b>Показатели СМАД</b>					
<i>Сезонная динамика основных амбулаторных показателей АД</i>					
ДАД24	87,5±10,8	85,5±10,4	84,1±9,9	86,2±9,7	Между зимой и летом*
ДАДд	91,4±11,4	89,0±10,7	86,3±10,0	89,8±10,6	Между зимой и летом**
ДАДн	75,6±14,1	73,6±10,4	72,5±10,4	75,2±11,5	ns
САД24	138,5±15,2	137,3±14,9	136,0±15,0	138,6±14,8	ns
САДд	142,6±15,6	141,3±15,2	139,3±15,6	142,4±15,3	ns
САДн	125,2±15,7	123,0±15,8	124,6±15,8	126,3±16,9	Между весной и осенью*
<i>Сезонная динамика утренних амбулаторных показателей АД</i>					
САДу	131,8±17,6	132,4±14,8	132,8±19,2	133,3±18,7	ns
ДАДу	83,5±13,7	81,5±13,4	80,2±11,5	82,25±12,3	ns

\*Достоверность различий p<0,05; \*\*p<0,01.

**Таблица 4. Взаимосвязь показателей КЖ, возраста, пола и выраженности сезонных колебаний САД (на основании критерия Фишера)**

Социально-демографические показатели	Возраст	Пол	Показатели КЖ (шкала VI)
<b>Показатели СМАД</b>			
САД24	ns	ns	F=11,34, p<0,001 (-)
САДд	ns	ns	F=11,91, p<0,001 (-)
САДн	F=4,13, p<0,04 (+)	ns	F=5,04, p<0,002 (-)
САДу	F=5,01, p<0,03 (+)	F=5,05, p<0,03	F=11,29, p<0,001 (-)

Примечание. Шкалы опросника КЖ: VI – социальное самочувствие; (+) – положительные взаимосвязи, (-) – отрицательные взаимосвязи.

**Таблица 5. Взаимосвязь показателей КЖ, возраста и пола и выраженности сезонных колебаний ДАД (на основании критерия Фишера)**

Социально-демографические показатели	Возраст	Пол	Показатели КЖ (шкала VI)
<b>Показатели СМАД</b>			
ДАД24	ns	ns	F=4,06, p<0,04 (-)
ДАДд	ns	ns	F=5,17, p<0,02 (-)
ДАДн	ns	ns	ns
ДАДу	ns	ns	F=4,29, p<0,04 (-)

Примечание. ns – нет статистически значимых корреляций.

ний САД в течение года. Усиление социальной поддержки со стороны семьи, друзей, сослуживцев (показатели шкалы VI – социальное самочувствие) было связано со снижением выраженности сезонных колебаний САД за дневной, ночной, и утренний промежуток (см. табл. 4).

Сезонные колебания ДАД не зависели от пола и возраста. Некоторые составляющие КЖ больных находились в обратной взаимосвязи с выраженностью сезонной динамики ДАД. Усиление уровня социальной поддержки (показатели шкалы VI) сочеталось со снижением выраженности сезонной динамики ДАД в утренний, дневной промежуток времени и за 24 ч (табл. 5).

Таким образом, снижение социальной поддержки (одна из составляющих КЖ) больных с АГ сочеталось с усилением выраженности сезонных изменений ДАД и САД в утренний период. Сезонные колебания САДу в большей степени были выражены у мужчин и пациентов старшего возраста. Сезонная динамика ДАДу была типичной: зимой уровни АД были максимальны, летом – минимальны. Вместе с тем для САДу наибольший уровень АД отмечался осенью, наименьший – зимой.

Также показатели КЖ больных АГ находились в обратной зависимости от выраженности сезонных колебаний САДд, САДн, САД24, а также ДАДд и ДАД24. Усиление социальной поддержки больных сочета-

лось со снижением выраженности сезонных колебаний этих показателей САД и ДАД.

### Обсуждение

В последние годы среди исследователей обсуждаются проблема более углубленного изучения и трактовки результатов амбулаторного СМАД, а также недостаточность оценки только традиционных показателей СМАД. Это связано с тем, что даже при нормальных средних амбулаторных уровнях АД более подробный анализ амбулаторных показателей АД может выявить факторы, повышающие риск сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости. Примером подобной ситуации может служить широко известное проспективное исследование MAPES [36]. При анализе выживаемости было показано, что нондипперы имели значительно более высокий риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, даже если у них были нормальные уровни амбулаторного АД. Поэтому в последних рекомендациях по СМАД 2013 г. Международного общества по хронобиологии при постановке диагноза гипертонической болезни авторы этих рекомендаций предлагают не довольствоваться анализом только средних амбулаторных значений АД за сутки [37]. Кроме того, дополнительные показатели при анализе СМАД, в частности СНС, могут быть использованы при оценке эффективности относительно новых схем лечения: например при вечернем назначении антигипертензивных препаратов [38].

В представленном исследовании мы оценивали сезонную динамику нового дополнительного показателя, который характеризует амбулаторный уровень утреннего уровня АД. АД<sub>у</sub> рассчитывался как средний уровень АД за период с 6 до 8 ч утра. Предложенный нами метод оценки АД достаточно прост в исполнении, так как на многих моделях аппаратов для СМАД есть функция, позволяющая задавать специальный интервал и рассчитывать его средние значения. Как уже говорилось выше, показатели, характеризующие выраженность нарастания утреннего уровня АД, имеют прогностическое значение в отношении риска развития инсульта, кардиоваскулярных осложнений и смертности, поражения органов-мишеней, увеличения толщины комплекса интима-медиа каротидных артерий [10–20]. Вместе с тем в некоторых работах не удалось воспроизвести результаты предыдущих исследований и доказать некоторые предиктивные свойства показателей, характеризующих степень нарастания АД в утренние часы [18, 19]. Возможно, это связано с тем, что существует множество способов оценки нарастания АД в утренние часы и не выработана унифицированная методика оценки этого показателя [15–20].

В целом представленные способы оценки утреннего подъема АД дают лишь косвенное представление об абсолютных уровнях АД утром. Между тем в исследовании Ohasama [20] было показано, что абсолютные цифры утреннего давления также могут носить предиктивный характер при оценке прогноза развития инсульта (относительный риск 2,66; 95% доверительный интервал 1,64–4,33). Исследование продолжалось 11 лет, начиная с 1987 г., в нем приняли участие 1766 больных АГ. В недавних работах исследователи уже оценивают не скоростные, а абсолютные уровни АД<sub>у</sub>. Например, при изучении эффективности антигипертензивной терапии авторы определяли средние уровни АД за период с 4 до 7 ч утра (ран-

нее утро) и с 8 до 12 ч (обозначенные как утренние часы) [21]. В представленной работе мы предложили оценивать уровень АД<sub>у</sub> как средний уровень АД между 6 и 8 ч. Это связано с тем, что именно в этот период зафиксирован первый в течение суток пик общей и сердечно-сосудистой смертности [22]. Кроме того, в этот период выявлен максимальный за сутки пик смертности в клиниках без отделений интенсивной терапии (при наличии отделений интенсивной терапии смертность носит другой характер) [23]. Преимуществом данной работы являлось то, что время смерти в клинике четко фиксировалось. Исследование проходило с 2006 по 2010 г. Было проанализировано 700 случаев смерти.

Кроме того, в нашем исследовании было показано, что низкая социальная поддержка больных АГ усиливала сезонные повышения ДАД и САД в утренний период. Общеизвестно, что социальная поддержка является одним из основных психосоциальных факторов, влияющих на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний [39]. Социальная поддержка взаимосвязана и с некоторыми показателями амбулаторного АД. В работе A.Fortmann и соавт. было показано, что уровень социальной поддержки взаимосвязан со СНС АД (проанализированы результаты 297 исследований) [28]. В другом исследовании социальная поддержка играет важную роль в СНС. В исследовании принял участие 171 человек, среди которых были пациенты с нормальным АД и больные АГ [29].

В представленном исследовании было выявлено, что средние амбулаторные систолические и диастолические показатели АД<sub>24</sub>, АД<sub>д</sub>, ДАД<sub>н</sub> и ДАД<sub>у</sub> имели сходный характер сезонных изменений: максимальные уровни АД отмечались зимой, минимальные – летом. Многочисленными исследованиями, проведенными в Европе в последние годы, также было показано, что для клинических уровней АД [4] и амбулаторных показателей АД, полученных при помощи СМАД и самоконтроля АД, характерно повышение уровня АД в холодное время года [5–8]. В ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России также оценивалась сезонная динамика АД для различных регионов европейской части России (Иваново, Саратов, Москва) и были получены сходные результаты [40, 41]. Если анализировать сезонную динамику показателей АД отдельно для ночных и дневных промежутков, то сезонные изменения показателей для них будут различаться. Во многих работах было показано, что средние ночные уровни АД максимальны не зимой, а летом, и в то же время минимальны в зимний период [5–7]. Кроме того, степень СНС АД также была наибольшей в зимний сезон, а наименьшей – в летний [9]. В другом крупном исследовании было показано, что утренний уровень АД (в период перед пробуждением и 2 ч спустя после пробуждения) был наиболее высоким в холодное время [9]. В нашем исследовании САД<sub>н</sub> и САД<sub>у</sub> были минимальны весной и зимой соответственно и максимальны осенью. Вероятно, подобные различия результатов представленного исследования и зарубежных работ были связаны с тем, что в начале, а нередко и в середине весны в Московском регионе погодные условия близки к зимним. Вероятно, если проводить анализ сезонной динамики АД, руководствуясь не формальной сменой сезонов, а фактической погодой и температурой, то результаты исследований были бы более схожи.

**Выводы**

1. Выраженность сезонных колебаний ДАД и САД в утренний период находилась в обратной зависимости от социальной поддержки больных АГ со стороны родственников, друзей, коллег. Сезонная динамика ДАД была типичной: зимой уровни АД были максимальны, летом – минимальны. Вместе с тем для САДу наибольший уровень АД отмечался осенью, наименьший – зимой. Возраст и пол были значимы для сезонных колебаний только для САДу.
2. Средние амбулаторные систолические и диастолические показатели АД<sub>24</sub>, АД<sub>д</sub> и ДАД<sub>д</sub> имели сходный характер сезонных изменений: максимальные уровни АД отмечались зимой, минимальные – летом.
3. САД<sub>д</sub> и САДу были максимальны осенью и минимальны весной и зимой соответственно.

**Литература/References**

1. Kruse HJ, Wiczorek I, Hecker H et al. Seasonal variation of endothelin-1, angiotensin II, and plasma catecholamines and their relation to outside temperature. *J Lab Clin Med* 2002; 140 (4): 236–41.
2. Hansen AM, Garde AH, Skovgaard LT, Christensen JM. Seasonal and biological variation of urinary epinephrine, norepinephrine, and cortisol in healthy women. *Clin Chim Acta* 2001; 309 (1): 25–35.
3. Lam RW, Tam EM, Yatham LN et al. Seasonal depression: the dual vulnerability hypothesis revisited. *J Affect Disord* 2001; 63 (1–3): 123–32.
4. Hata T, Ogibara T, Maruyama A et al. The seasonal variation of blood pressure in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens A* 1982; 4 (3): 341–54.
5. Hayashi T, Ohshige K, Sawai A et al. Seasonal influence on blood pressure in elderly normotensive subjects. *Hypertens Res* 2008; 31 (3): 569–74.
6. Modesti PA, Morabito M, Bertolozzi I et al. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile: effects of age and implications for hypertension management. *Hypertension* 2006; 47 (2): 155–61.
7. Fedecostante M, Barbatelli P, Guerra F et al. Summer does not always mean lower: seasonality of 24 h, daytime, and night-time blood pressure. *J Hypertens* 2012; 30 (7): 1392–8.
8. Sega R, Cesana G, Bombelli M et al. Seasonal variation in home ambulatory blood pressure in the PAMELA population. *Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni. J Hypertens* 1998; 16: 1585–92.
9. Murakami S, Otsuka K, Kono T et al. Impact of outdoor temperature on prewaking morning surge and nocturnal decline in blood pressure in a Japanese population. *Hypertens Res* 2011; 34 (1): 70–3.
10. Kario K, White WB. Early morning hypertension: what does it contribute to overall cardiovascular risk assessment? *J Am Soc Hypertens* 2008; 2: 397–402.
11. Zakopoulos NA, Tsiangoulis G, Barlas G et al. Time rate of blood pressure variation is associated with increased common carotid artery intima-media thickness. *Hypertension* 2005; 45: 505.
12. Kario K. Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk evidence and perspectives. *Hypertension* 2010; 56: 765–73.
13. Kario K, Pickering TG, Umeda Y et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives – A prospective study. *Circulation* 2003; 107: 1401–6.
14. Dolan E, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E. The morning surge in systolic blood pressure predicts cardiovascular mortality: Dublin outcome study. *J Hypertens* 2008; 26: S30.
15. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline – the Obasama study. *Hypertension* 2006; 47: 149–54.
16. Gosse P, Lasserre R, Minifie C et al. Blood pressure surge on rising. *J Hypertens* 2004; 22: 1113–8.



## ВЫБОР СПЕЦИАЛИСТОВ<sup>1</sup> для первичной и вторичной профилактики<sup>2</sup>

- 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<sup>®</sup>

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 желудка<sup>2</sup>**



**имеет 2 оптимальные дозировки – 50 мг и 100 мг для приема один раз в сутки<sup>2</sup>**



**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, Солсон, 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

РЕКЛАМА

17. Stergiou GS, Mastorantonakis SE, Roussias LG. Morning blood pressure surge: the reliability of different definitions. *Hypertens Res* 2008; 31: 1589–94.
18. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G et al. Day-night dip and early-morning surge in blood pressure in hypertension: prognostic implications. *Hypertension* 2012; 60: 34–42.
19. Israel S, Israel A, Ben-Dov IZ, Bursztyn M. The morning blood pressure surge and all-cause mortality in patients referred for ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 2011; 24: 796–801.
20. Asayama K, Obkubo T, Kikuya M et al. Prediction of Stroke by Home “Morning” Versus “Evening” Blood Pressure Values. *The Obasama Study*. *Hypertension* 2006; 48: 737–43.
21. Bilo G, Koch W, Hoshbide S, Parati G. Efficacy of olmesartan/amlodipine combination therapy in reducing ambulatory blood pressure in moderate-to-severe hypertensive patients not controlled by amlodipine alone. *Hypertens Res* 2014; 37: 836–44.
22. Muller JE, Ludmer PL, Willich SN. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation* 1987; 75 (1): 131–8.
23. Rocha AS, Araújo MP, Campos A et al. Circadian rhythm of hospital deaths: comparison between intensive care unit and non-intensive care unit. *Rev Assoc Med Bras* 2011; 57 (5): 519–23.
24. Bardage C, Isacson DG. Hypertension and health-related quality of life. An epidemiological study in Sweden. *J Clin Epidemiol* 2001; 54 (2): 172–81.
25. Youssef RM, Moubarak II, Kamel MI. Factors affecting the quality of life of hypertensive patients. *East Mediterr Health J* 2005; 11 (1–2): 109–18.
26. Wang R, Zhao Y, He X et al. Impact of hypertension on health-related quality of life in a population-based study in Shanghai. *Public Health* 2009; 123 (8): 534–9.
27. Erickson SR, Williams BC, Gruppen LD. Relationship between symptoms and health-related quality of life in patients treated for hypertension. *Pharmacotherapy* 2004; 24 (3): 344–50.
28. Fortmann AL, Gallo LC. Social Support and Nocturnal Blood Pressure Dipping: A Systematic Review. *Am J Hypertens* 2013; 26 (3): 302–10.
29. Spruill TM, Gerin W, Ogedegbe G. Socioeconomic and Psychosocial Factors Mediate Race Differences in Nocturnal Blood Pressure Dipping. *Am J Hypertens* 2009; 22 (6): 637–42.
30. Sakakura K, Isikawa J, Okuno M et al. Exaggerated ambulatory blood pressure variability is associated with cognitive dysfunction in the very elderly and quality of life in the younger elderly. *Am J Hypertens* 2007; 20 (7): 720–7.
31. 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). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357.
32. Fagard R, Brguljan J, Thijs L, Staessen J. Prediction of the actual awake and asleep blood pressures by various methods of 24 h pressure analysis. *J Hypertens* 1996; 14: 557–63.
33. Siegrist J, Junge A. Conceptual and methodological problems in research on the quality of life in clinical medicine. *Soc Sci Med* 1989; 29 (3): 463–8.
34. Metelitsa VI, Douda SG, Ostrovskaya TP et al. Long-term monotherapy with antihypertensives and quality of life in patients with mild to moderate arterial hypertension: a multicentre study. *J Drug Dev Clin Pract* 1996; 8 (2): 61–76.
35. Zutber P, Witte K, Lemmer B. ABPM-FIT and CV-SORT: an easy-to-use software package for detailed analysis of data from ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit* 1996; 1: 347–54.
36. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Blunted sleep-time relative blood pressure decline increases cardiovascular risk independent of blood pressure level – the “normotensive non-dipper” paradox. *Chronobiol Int* 2013; 30 (1–2): 87–98.
37. 2013 ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals. International Society for Chronobiology; American Association of Medical Chronobiology and Chronotherapeutics; Spanish Society of Applied Chronobiology, Chronotherapy, and Vascular Risk; Spanish Society of Atherosclerosis; Romanian Society of Internal Medicine, Hermida RC, Smolensky MH, Ayala DE, Portaluppi F. *Chronobiol Int* 2013; 30 (3): 355–410. doi: 10.3109/07420528.2013.750490.
38. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int* 2010; 27 (8): 1629–51.
39. Pogossova N, Saner H, Pedersen SS. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: From theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2014; p. 1–17.
40. Смирнова МИ, Горбунов ВМ, Волков ДА и др. Сезонные изменения гемодинамических параметров у больных с контролируемой артериальной гипертензией и высоким нормальным артериальным давлением в двух регионах Российской Федерации с различными климатическими характеристиками. Часть 2. Основные результаты исследования 1423 пациентов. *Профилактическая медицина*. 2014; 17 (6): 32–8. / Smirnova MI, Gorbunov VM, Volkov DA. i dr. Sezonnnye izmeneniia gemodinamicheskikh parametrov u bol'nykh s kontroliruemoi arterial'noi gipertoniei i vysokim normal'nym arterial'nym davleniem v dvukh regionakh Rossiiskoi Federatsii s razlichnymi klimaticheskimi kharakteristikami. Chast' 2. Osnovnye rezul'taty issledovaniia 1423 patsientov. *Profilakticheskaia meditsina*. 2014; 17 (6): 32–8. [in Russian]
41. Андреева Г.Ф., Деев АД, Горбунов ВМ. Влияние качества жизни на сезонные колебания артериального давления у больных со стабильной артериальной гипертензией. *Профилактическая медицина*. 2014; 17 (3): 18–23. / Andreeva GF, Deev AD, Gorbunov VM. Vliianie kachestva zhizni na sezonnnye kolebaniia arterial'nogo davleniia u bol'nykh so stabil'noi arterial'noi gipertenziei. *Profilakticheskaia meditsina*. 2014; 17 (3): 18–23. [in Russian]

#### Сведения об авторах

**Андреева Галия Фатиховна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ ГНИЦ ПМ. E-mail: gandreeva@gnicpm.ru

**Деев Александр Дмитриевич** – канд. физ.-мат. наук, рук. лаб. биостатистики ФГБУ ГНИЦ ПМ. E-mail: adeev@gnicpm.ru

**Горбунов Владимир Михайлович** – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ ГНИЦ ПМ. E-mail: vgorbunov@gnicpm.ru

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

# Ассоциация полиморфизмов хромосомы 4q25 у больных с фибрилляцией предсердий

В.А.Шульман<sup>✉1</sup>, С.Ю.Никулина<sup>1</sup>, Е.Е.Поплавская<sup>1</sup>, В.Н.Максимов<sup>2</sup>, Н.В.Аксютин<sup>1</sup>, Б.В.Назаров<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1;  
<sup>2</sup>ФГБНУ НИИ терапии и профилактической медицины. 630089, Россия, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1

В статье рассматривается вопрос о генетической детерминированности фибрилляции предсердий. В частности, показано, что редкий аллель Т полиморфизма rs2200733 на хромосоме 4q25 статистически чаще встречается ( $p=0,029$ ) у больных с фибрилляцией предсердий по сравнению с данными контрольной группы. Обсуждается вопрос о функциональном значении данного полиморфизма в развитии электрической нестабильности миокарда предсердий.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, хромосома 4q25, rs2200733.

✉shulman36@mail.ru

**Для цитирования:** Шульман В.А., Никулина С.Ю., Поплавская Е.Е. и др. Ассоциация полиморфизмов хромосомы 4q25 у больных с фибрилляцией предсердий. КардиоСоматика. 2016; 7 (2): 21–23.

## Association of polymorphisms of chromosome 4q25 in patients with atrial fibrillation

V.A.Shulman<sup>✉1</sup>, S.Yu.Nikulina<sup>1</sup>, E.E.Poplavskaya<sup>1</sup>, V.N.Maksimov<sup>2</sup>, N.V.Aksyutina<sup>1</sup>, B.V.Nazarov<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Prof. V.F.Voino-Yasenetski Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, ul. Partizana Zhelezniaka, d. 1;  
<sup>2</sup>Scientific research institute of therapy and prophylactic medicine. 630089, Russian Federation, Novosibirsk, ul. Borisa Bogatkova, d. 175/1

The article deals with the issue of genetic determination of atrial fibrillation. In particular, it is shown that a rare polymorphism rs2200733 T allele on chromosome 4q25 statistically more frequently ( $p=0,029$ ) in patients with atrial fibrillation compared with the control group data. The question of the functional significance of this polymorphism in the development of electrical instability of the atrial myocardium is also addressed.

**Key words:** atrial fibrillation, chromosome 4q25, rs2200733.

✉shulman36@mail.ru

**For citation:** Shulman V.A., Nikulina S.Yu., Poplavskaya E.E. et al. Association of polymorphisms of chromosome 4q25 in patients with atrial fibrillation. Cardiosomatics. 2016; 7 (2): 21–23.

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма. Ее частота в общей популяции составляет 1–2% [1]. ФП существенно увеличивает смертность и инвалидизацию населения [1]. Хотя ФП ассоциирована со многими сердечно-сосудистыми заболеваниями, этиология ее остается малоизученной. В 1/3 случаев ФП возникает на фоне полного здоровья, так называемая изолированная ФП (lone atrial fibrillation).

За последние годы появляется все больше работ, подтверждающих гипотезу генетической детерминированности ФП [1]. Количество изученных генетических предикторов ФП постоянно возрастает, что дает право говорить о генетическом полиморфизме ФП. В то же время за последние годы наиболее пристальное внимание исследователей обращено на ассоциацию ФП с однонуклеотидным полиморфизмом (ОНП) rs2200733 в хромосоме 4q25. Эта ассоциация воспроизведена на больших группах пациентов как европейской [2–10], так и азиатской [11] популяций. В связи с тем, что данные о российских исследованиях ОНП у больных с ФП в литературе отсутствуют, нами проведено молекулярно-генетическое исследование с целью определить роль полиморфизма rs2200733 на хромосоме 4q25 в развитии ФП в российской популяции, в частности города Красноярска.

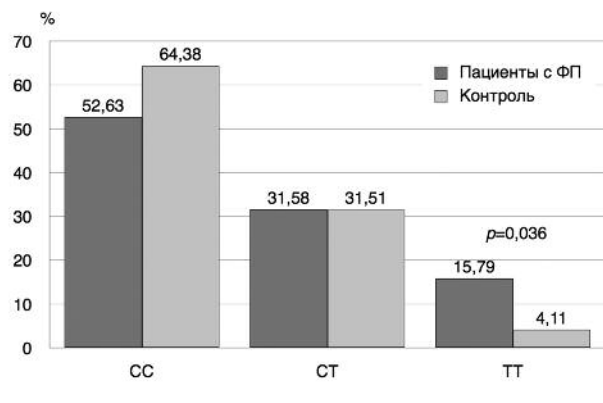
### Материалы и методы

Нами было обследовано: 76 пациентов с ФП и 73 человека без сердечно-сосудистой патологии. В основной группе у 33 (43,4%) пациентов наблюдалась изолированная ФП, у 43 (56,6%) ФП возникла на фоне гипертонической болезни и/или ИБС (стенокардия II–III ф. кл.). У 82,9% пациентов диагностирована пароксизмальная форма ФП, у 17,1% – постоянная форма ФП. Медиана возраста пациентов составила 52,0 года [44,0; 63,0] и статистически значимо не отличалась от медианы возраста лиц контрольной группы – 52,0 года [45,5; 63,5].

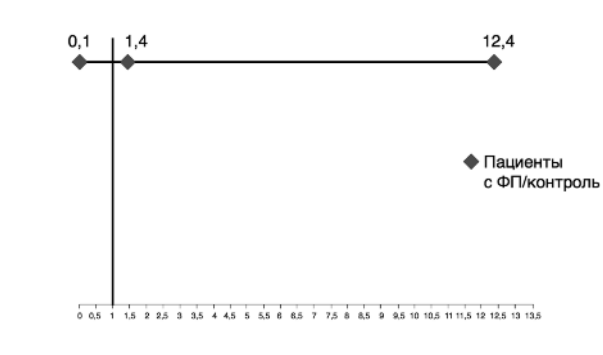
Всем обследуемым проводились клинико-инструментальные и лабораторные исследования: электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография, холтеровское ЭКГ-мониторирование, тест с физической нагрузкой, чреспищеводная стимуляция левого предсердия при пароксизмальной форме ФП, анализ крови на гормоны щитовидной железы. Всем обследованным проведено молекулярно-генетическое исследование. Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием пакета прикладных программ Excel, Statistica for Windows 7,0 и IBM SPSS 20.

При нормальном распределении показателей использована описательная статистика, представленная в виде среднего значения и стандартной ошибки

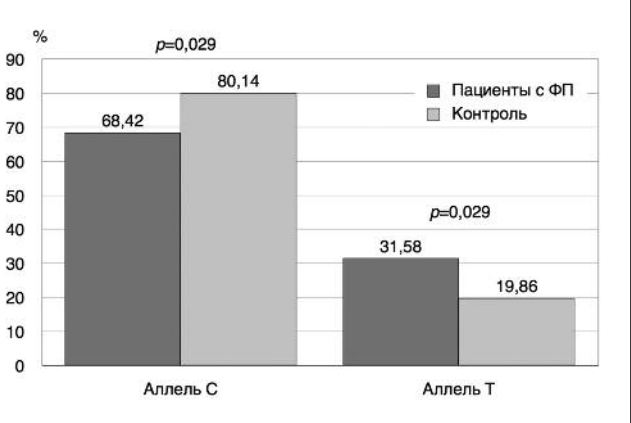
**Рис. 1.** Распространенность генотипов полиморфизма локуса rs2200733 хромосомы 4q25 у больных с ФП и лиц контрольной группы, %.



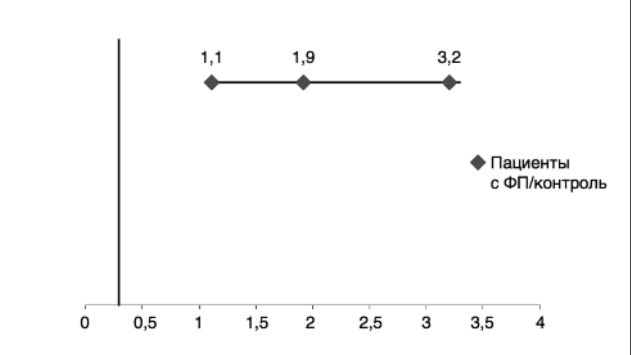
**Рис. 2.** ОШ частоты генотипов полиморфизма rs2200733 (CC+CT относительно TT).



**Рис. 3.** Частота встречаемости аллелей полиморфизма rs2200733 у больных с ФП и лиц контрольной группы, %.



**Рис. 4.** ОШ частоты встречаемости аллелей С/Т ОНП rs2200733.



среднего. Достоверность различий нормально распределенных показателей в сравниваемых группах определялась с использованием критерия Стьюдента (t-критерия). Для определения статистической значимости отличий между качественными признаками применяли критерий  $\chi^2$ . Для оценки ассоциации между определенными генотипами и риском развития заболевания подсчитывали отношение шансов (ОШ). Подсчет проводили по стандартной формуле:

$$\text{ОШ} = (a \times d) / (b \times c),$$

где  $a$  – частота аллели (генотипа) в выборке больных,  $b$  – частота аллели (генотипа) в контрольной группе,  $c$  – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в выборке больных,  $d$  – сумма частот остальных аллелей (генотипов) в контрольной выборке.

ОШ указаны с 95% доверительным интервалом (Д.Поллард, 1982).

## Результаты

Как видно из представленных данных (рис. 1), гомозиготный генотип по редкому аллелю Т локуса rs2200733 хромосомы 4q25 статистически значимо преобладал в группе больных с ФП при сравнении с контрольной группой (15,79% относительно 4,11%;  $p=0,036$ ).

Согласно ОШ наличие генотипа ТТ увеличивает риск развития ФП в 1,38 раза (рис. 2).

Редкий аллель Т полиморфизма rs2200733 статистически значимо преобладала в группе больных с ФП при сравнении с лицами контрольной группы (31,58% относительно 19,86%;  $p=0,029$ ); рис. 3.

ОШ показывает, что наличие аллели Т увеличивает риск развития ФП в 1,86 раза (рис. 4).

Из сказанного следует, что наличие аллеля Т и генотипа ТТ по редкому аллелю имеет связь с развитием ФП независимо от этиологии ее возникновения.

## Обсуждение

Таким образом, наши данные, полученные впервые с помощью российской популяции, подтверждают полученные ранее результаты целого ряда авторов [2–11], указывающих на то, что генотип ТТ и аллель Т полиморфизма rs2200733 хромосомы 4q25 могут служить предикторами возникновения ФП.

До настоящего времени остается неясным вопрос о функциональном значении рассматриваемого генетического полиморфизма в развитии электрической нестабильности миокарда предсердий, поскольку связь между ОНП rs2200733 и какими-либо структурными изменениями в сердце отсутствует [5]. Наиболее консенсусная гипотеза, объясняющая связь локуса 4q25 с электрической нестабильностью в предсердиях, заключается в следующем: локус 4q25 расположен на расстоянии 7000 пар оснований от гена PITX2, который кодирует фактор транскрипции и участвует в эмбриональном развитии лево-правой асимметрии сердца. Делеция PITX2 приводит к нарушению формирования так называемых миокардиальных манжет вокруг устьев легочных вен. Миоциты этих манжет обладают спонтанной электрической активностью в отличие от миоцитов левого предсердия. Мыши с делецией аллели PITX2 показали повышенную восприимчивость к ФП. Таким образом, есть основание предполагать, что полиморфизм rs2200733 локуса 4q25 влияет на электрическую активность «миокардиальных ман-

жет» вокруг устьев легочных вен. Роль этого субстрата в развитии ФП в последнее время не вызывает сомнения [12, 13].

Таким образом, в соответствии с обширными литературными, а также полученными нами данными, ОНП TT rs2200733 хромосомы 4q25 в настоящее время становится важнейшим генетическим предиктором возникновения ФП. Определение этого генетического полиморфизма в клинике, по-видимому, позволит значительно более точно определять риск возникновения ФП у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также у здоровых лиц.

## Литература/References

1. *Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Рос. кардиол. журн. 2013; 4 (Прил. 3). / Diagnostika i lechenie fibrillatsii predserdii. Rekomendatsii RKO, VNOA i ASSKh. Ros. kardiol. zborn. 2013; 4 (Pril. 3). [in Russian]*
2. Gudbjartsson DF, Arnar DO, Helgadóttir A et al. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature* 2007; 448 (7151): 353–7.
3. Ferrán A, Alegret JM, Subirana I et al. Association between rs2200733 and rs7193343 genetic variants and atrial fibrillation in a Spanish population, and meta-analysis of previous studies. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014; 67 (10): 822–9.
4. Mobanty S, Santangeli P, Bai R et al. Variant rs2200733 on chromosome 4q25 confers increased risk of atrial fibrillation: evidence from a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013; 24 (2): 155–61.
5. Olesen MS, Holst AG, Jabbari J et al. Genetic loci on chromosomes 4q25, 7p31, and 12p12 are associated with onset of lone atrial fibrillation before the age of 40 years. *Can J Cardiol* 2012; 28 (2): 191–5.
6. Kiliszek M, Franaszczyk M, Kozluk E et al. Association between variants on chromosome 4q25, 16q22 and 1q21 and atrial fibrillation in the Polish population. *PLoS One* 2011; 6 (7): e21790.
7. Goodloe AH, Herron KJ, Olson TM. Uncovering an intermediate phenotype associated with rs2200733 at 4q25 in lone atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2011; 107 (12): 1802–5.
8. Lubitz SA, Sinner MF, Lunetta KL et al. Independent susceptibility markers for atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Circulation* 2010; 122 (10): 976–84.
9. Lee KT, Yeh HY, Tung CP et al. Association of RS2200733 but not RS10033464 on 4q25 with atrial fibrillation based on the recessive model in a Taiwanese population. *Cardiology* 2010; 116 (3): 151–6.
10. Viviani Anselmi C, Novelli V, Roncarati R et al. Association of rs2200733 at 4q25 with atrial flutter/fibrillation diseases in an Italian population. *Heart* 2008; 94 (11): 1394–6.
11. Shi L, Li C, Wang C et al. Assessment of association of rs2200733 on chromosome 4q25 with atrial fibrillation and ischemic stroke in a Chinese Han population. *Hum Genet* 2009; 126 (6): 843–9.
12. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. *Eur Heart J* 2009; 30 (24): 2969–77.
13. Page SP, Siddiqui MS, Finlay M et al. Catheter ablation for atrial fibrillation on uninterrupted warfarin: can it be done without echo guidance? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22 (3): 265–70.

## Сведения об авторах

**Шульман Владимир Абрамович** – д-р. мед. наук, проф. каф. внутренних болезней №1 ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого. E-mail: shulman36@mail.ru

**Никулина Светлана Юрьевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней №1 ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого. E-mail: nicoulina@mail.ru

**Поплавская Елена Евгеньевна** – ординатор каф. внутренних болезней №1 ГБОУ ВПО КрасГМУ. E-mail: alenka21121@mail.ru

**Максимов Владимир Николаевич** – зав. лаб. молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБНУ НИИТПМ. E-mail: medik11@mail.ru

**Аксютин Наталья Валерьевна** – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних болезней №1 ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого. E-mail: aks-n-v@yandex.ru

**Назаров Борис Васильевич** – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней №1 ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого

# Снижение прогрессирования фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией при длительном лечении пропafenоном

А.И.Тарзиманова<sup>✉</sup>, В.И.Подзолков

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. | 1991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В последнее время достигнуты определенные успехи в изучении естественного течения фибрилляции предсердий (ФП) – от стадии, не имеющей клинических проявлений, до конечной стадии, представляющей собой необратимую аритмию, ассоциирующуюся с развитием серьезных сердечно-сосудистых осложнений. У большинства больных ФП неуклонно прогрессирует в персистирующую или постоянную форму, однако факторы риска и предикторы прогрессирования аритмии четко не определены. Практически нет исследований по изучению влияния длительной антиаритмической терапии на прогрессирование ФП.

*Цель исследования* – оценить прогрессирование аритмии у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) с пароксизмальной формой ФП при лечении пропafenоном (Пропанормом) в сравнении с терапией бисопрололом (Конкором) при многолетнем проспективном наблюдении.

*Материалы и методы исследования.* В исследование включены 62 больных эссенциальной АГ в возрасте от 45 до 63 лет. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: 32 пациента 1-й группы для сохранения сердечного ритма принимали пропafenон в суточной дозе 450 мг, 30 больным 2-й группы для контроля частоты желудочковых сокращений был назначен бисопролол. Проспективное наблюдение за больными проводилось с 2011 по 2015 г. Прогрессированием аритмии считали: увеличение частоты пароксизмов аритмии за последние 3 мес, появление длительно персистирующих приступов ФП или постоянной формы ФП.

*Результаты.* У 14 (44%) больных 1-й группы и 20 (67%) – 2-й группы за 5 лет наблюдений было отмечено увеличение частоты и продолжительности приступов ФП. Среднее значение прогрессии аритмии в более устойчивые формы составило 9,3% в год у пациентов, принимающих пропafenон, и 11,5% – бисопролол ( $p=0,007$ ). Сохранение синусового ритма при лечении пропafenоном в суточной дозе 450 мг способствовало значительному уменьшению переднезаднего размера левого предсердия с  $43\pm 3$  до  $36\pm 3$  мм ( $p=0,03$ ). При лечении бисопрололом переднезадний размер левого предсердия достоверно не изменился и составил  $44\pm 3$  и  $43\pm 3$  мм соответственно. Переносимость антиаритмической терапии пропafenоном была сопоставима с бисопрололом. При длительном проспективном наблюдении за больными не было отмечено ни одного тяжелого побочного эффекта лекарственных препаратов.

*Заключение.* Пятилетнее лечение пропafenоном больных АГ с пароксизмальной формой ФП позволяет уменьшить прогрессирование ФП в более устойчивые формы при сравнении с терапией бисопрололом.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, пропafenон, прогрессирование аритмии, антиаритмическая терапия.

<sup>✉</sup>tarzimanova@mail.ru

**Для цитирования:** Тарзиманова А.И., Подзолков В.И. Снижение прогрессирования фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией при длительном лечении пропafenоном. Кардиосоматика. 2016; 7 (2): 24–28.

## Reduced progression of atrial fibrillation in hypertensive patients with long-term treatment of propafenone

A.I.Tarzimanova<sup>✉</sup>, V.I.Podzolkov

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. | 1991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

In recent years, progress has been made in the study of the natural history of atrial fibrillation (AF) – that, from the stage of having no clinical manifestations, to the final stage, which is an irreversible arrhythmia, is associated with the development of serious cardiovascular complications. Most AF patients steadily progress in persistent or permanent form, but the risk factors and predictors of progression of the arrhythmia is not clearly defined. There is little research done on the effect of long-term antiarrhythmic therapy on the progression of AF.

*Objective.* To evaluate the progression of arrhythmias in patients with arterial hypertension (AH) with paroxysmal AF in the treatment of propafenone (propanorm) compared to treatment with bisoprolol (Concor) in the long-term prospective study.

*Materials and methods.* The study included 62 patients with essential hypertension aged 45 to 63 years. Patients were randomized into 2 groups: 32 patients in group 1 for storing heart rate propafenone took a daily dose of 450 mg, 30 patients in group 2 to control ventricular rate was appointed bisoprolol. Prospective monitoring of patients was carried out from 2011 to 2015, the progression of the arrhythmia was considered: increase in the frequency of paroxysms of arrhythmia in the last 3 months, the appearance of long-term persistent AF episodes or persistent AF.

*Results.* In 14 (44%) patients in group 1 and 20 (67%) – group 2 5 years of observation, it was noted increase in the frequency and duration of AF episodes. The average value of arrhythmia progression into a more stable form of 9.3% per year in patients receiving propafenone, and 11.5% – bisoprolol ( $p=0.007$ ). Keeping the treatment of sinus rhythm propafenone in a daily dose of 450 mg contributed to a significant reduction of the left atrium anteroposterior size from  $43\pm 3$  to  $36\pm 3$  mm ( $p=0.03$ ). In the treatment with bisoprolol anteroposterior size of the left atrium was not significantly changed and amounted to  $44\pm 3$  and  $43\pm 3$  mm



respectively. Portability of propafenone antiarrhythmic therapy was comparable with that of bisoprolol. No severe or serious side effects were observed in patients during the long-term prospective study.

Conclusion. The five-year propafenone treatment of hypertensive patients with paroxysmal AF can reduce the progression of AF in a more stable form compared with bisoprolol therapy.

**Key words:** atrial fibrillation, propafenone, the progression of the arrhythmia, antiarrhythmic therapy.

✉ tarzimanova@mail.ru

**For citation:** Tarzimanova A.I., Podzolkov V.I. Reduced progression of atrial fibrillation in hypertensive patients with long-term treatment of propafenone. *Cardiosomatics*. 2016; 7 (2): 24–28.

**Ф**ибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенное нарушение сердечного ритма, встречающееся в клинической практике. Ежегодно число пациентов с ФП значительно возрастает, что связано с увеличением продолжительности жизни и ростом патологии сердечно-сосудистой системы [1]. Артериальная гипертензия (АГ) занимает первое место среди причин появления ФП и диагностируется у 30% больных с разными формами аритмии [2].

В последнее время достигнуты определенные успехи в изучении естественного течения ФП – от стадии, не имеющей клинических проявлений, до конечной стадии, которая представляет собой необратимую аритмию, ассоциирующуюся с развитием серьезных сердечно-сосудистых осложнений. Пароксизмальная ФП сохраняется в течение нескольких десятилетий только у небольшой части пациентов (2–3%) [3]. У большинства больных ФП неуклонно прогрессирует в персистирующую или постоянную форму. По оценкам ряда исследований частота перехода из персистирующей в постоянную форму ФП составляет от 20 до 30% в течение 1–3 лет наблюдений [4, 5], однако факторы риска и предикторы прогрессирования аритмии четко не определены.

Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) по диагностике и лечению ФП препаратом выбора для лечения ФП у больных АГ без выраженной гипертрофии левого желудочка является пропafenон [1]. Пропафенон – одно из наиболее эффективных и безопасных лекарственных средств, которое используется для лечения наджелудочковых и желудочковых нарушений сердечного ритма. Анти-

аритмическое действие пропafenона связано с блокадой не только натриевых каналов, но и медленных кальциевых каналов и  $\beta$ -адренорецепторов, что позволяет широко использовать препарат для лечения различных нарушений сердечного ритма.

До настоящего времени остается актуальным вопрос выбора тактики лечения ФП у пациентов с АГ. Практически нет исследований по изучению влияния длительной антиаритмической терапии на прогрессирование ФП.

Цель исследования – оценить прогрессирование аритмии у больных АГ с пароксизмальной формой ФП при лечении пропafenоном (Пропанормом) в сравнении с терапией бисопрололом (Конкором) при многолетнем проспективном наблюдении.

#### Материалы и методы исследования

В исследование включены 62 больных эссенциальной АГ в возрасте от 45 до 63 лет (средний возраст  $54,5 \pm 3,7$  года). Критерием включения пациентов было наличие у больных АГ документированного пароксизма ФП, подтвержденного при электрокардиографическом исследовании (ЭКГ) или мониторингировании ЭКГ по Холтеру.

Критериями исключения были: симптоматическая АГ; стенокардия напряжения I–IV функционального класса (ФК); инфаркт миокарда в анамнезе; острый коронарный синдром; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IV ФК; воспалительные заболевания сердца; пороки сердца; тяжелая патология почек, печени, легких; анемии; заболевания щитовидной железы, онкологические заболевания, беременность, психические заболевания, злоупотребление алкоголем. До начала исследования больные подписывали информированное согласие пациента.

## ПРОПАНОРМ®

АНТИАРИТМИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ  
Пропафенона гидрохлорид



## ВОССТАНОВИТ, СОХРАНИТ ПРАВИЛЬНЫЙ СЕРДЕЧНЫЙ РИТМ

- Антиаритмический препарат 1С-класса, успешно применяющийся при фибрилляции предсердий, пароксизмальных наджелудочковых тахикардиях и экстрасистолиях
- Рекомендован к применению всеми авторитетными кардиологическими сообществами\*
- Имеет обширную доказательную базу в России:
- ПРОМЕТЕЙ – многоцентровое Национальное Российское исследование (2005–2007)
- ПРОСТОР – многоцентровое Национальное Российское исследование (2009–2012)
- Отличается высоким европейским качеством и доступной ценой

\* Рекомендации по лечению фибрилляции предсердий РКО, ВНОА, ESC, АНА



**NEW!**

#### ПРОПАНОРМ инъекционный (1 упаковка – 10 ампул по 35 мг)

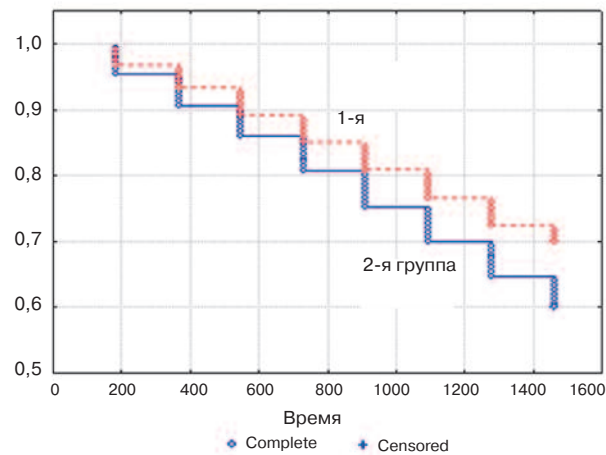
Купирующая доза из расчета 2 мг/кг в/в в течение 10 минут, например: если вес пациента 70 кг, то ему необходимо 140 мг Пропанорма: 1 ампула – 35 мг, 140 мг / 35 мг = 4 ампулы (для одного пациента). При необходимости через 90–120 минут препарат можно ввести повторно. Максимальная суточная доза 560 мг.

Подробная информация о препарате на сайте [www.propanorm.ru](http://www.propanorm.ru)

PRO.MED.CS  
Praha a.s.

Представительство в Москве  
Тел./факс: (495) 665 61 03, [promedcs@promedcs.ru](mailto:promedcs@promedcs.ru)

**Рис. 1. Кривые Каплана–Майера перехода ФП в более устойчивые формы при лечении пропafenомом и бисопрололом.**



Примечание: 1-я группа – пациенты, получающие лечение пропafenомом (Пропанормом) в суточной дозе 450 мг, 2-я группа – больные, принимавшие бисопролол (Конкор);  $p=0,002$ .

Пациенты были рандомизированы в 2 группы: 32 пациента 1-й группы для сохранения синусового ритма (СР) принимали пропafenом в суточной дозе 450 мг, 30 больным 2-й группы для контроля частоты желудочковых сокращений был назначен бисопролол. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице.

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, тяжести АГ, ХСН и длительности существования аритмии.

Проспективное наблюдение за больными проводилось с 2011 по 2015 г. (средняя продолжительность наблюдения составила  $48,5 \pm 6,3$  мес) и включало выполнение каждые 3 мес телефонных контактов с пациентами, ежегодное проведение клинического и лабораторно-инструментального обследования: эхокардиографии, суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру. Естественное течение ФП оценивали на основании подсчета количества приступов аритмии за 3 мес, а также по результатам суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру. Прогрессированием аритмии считали: увеличение частоты пароксизмов аритмии за последние 3 мес; появление длительно персистирующих приступов ФП или постоянной формы ФП.

Статистическая обработка полученных результа-

тов проводилась на персональном компьютере с помощью программы Statistica 8.0 с использованием стандартных статистических методов обработки информации. Статистический анализ проводился с использованием параметрического критерия Стьюдента и критерия  $\chi^2$ . Для непараметрических данных при сравнении групп использовался U-тест Манна–Уитни. Достоверными считали результат статистических исследований при вероятности ошибки  $p < 0,05$ , что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

## Результаты

У 14 (44%) больных 1-й группы и 20 (67%) – 2-й группы за 5 лет наблюдений было отмечено увеличение частоты и продолжительности приступов ФП. Прогрессирование ФП в более устойчивые формы наблюдалось достоверно чаще при лечении бисопрололом, чем при назначении антиаритмической терапии пропafenомом ( $p=0,002$ ). Кривые Каплана–Майера перехода ФП в более устойчивые формы представлены на рис. 1.

При 5-летнем наблюдении за пациентами было обнаружено, что длительное назначение пропafenона способствовало более продолжительному периоду существования пароксизмальной формы ФП. Среднее значение прогрессии аритмии в более устойчивые формы (длительно персистирующую или постоянную) составило 9,3% в год у пациентов, принимающих пропafenом, и 11,5% – бисопролол ( $p=0,007$ ); рис. 2.

Ежегодное обследование пациентов включало проведение эхокардиографии. У больных 1-й группы сохранение СР при лечении пропafenомом в суточной дозе 450 мг способствовало значительному уменьшению переднезаднего размера левого предсердия (ЛП) с  $43 \pm 3$  до  $36 \pm 3$  мм ( $p=0,03$ ). Достижение целевых значений частоты желудочковых сокращений у пациентов 2-й группы не влияло на размер ЛП. При лечении бисопрололом во 2-й группе пациентов переднезадний размер ЛП достоверно не изменился и составил  $44 \pm 3$  и  $43 \pm 3$  мм соответственно (рис. 3).

При длительном проспективном наблюдении за больными не было отмечено ни одного тяжелого побочного эффекта лекарственных препаратов. Переносимость антиаритмической терапии пропafenомом была сопоставима с бисопрололом. За весь период лечения у 1 (3%) больного 1-й группы было от-

Клиническая характеристика больных			
Клиническая характеристика	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
Число пациентов	32	30	
Средний возраст, лет	$53,6 \pm 4,2$	$54,6 \pm 2,3$	нд
Мужчины	14 (44%)	12 (40%)	нд
Женщины	18 (56%)	18 (60%)	
Длительность пароксизмальной ФП, годы	$2,3 \pm 1,2$	$2,4 \pm 1,5$	нд
<b>АГ, степень</b>			
1-я	3 (9%)	3 (10%)	нд
2-я	13 (41%)	12 (40%)	
3-я	16 (50%)	15 (50%)	
<b>ХСН (NYHA), ФК</b>			
I	8 (25%)	8 (27%)	нд
II	16 (50%)	17 (57%)	
Примечание: нд – недостоверно.			

Рис. 2. Ежегодное значение прогрессии ФП в более устойчивые формы при лечении пропafenоном и бисопрололом.

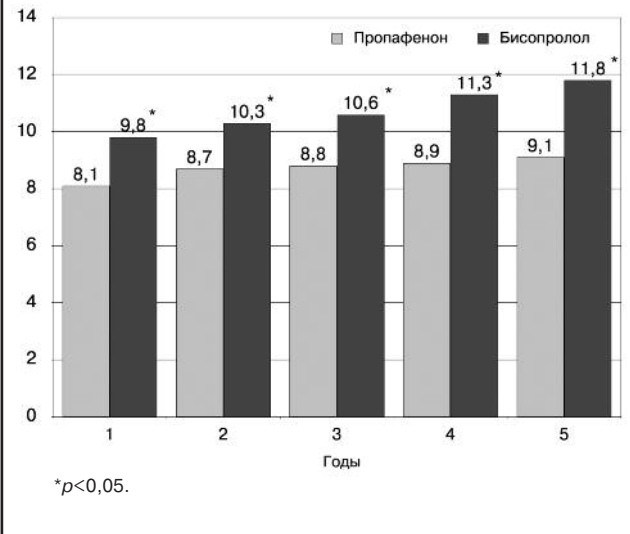
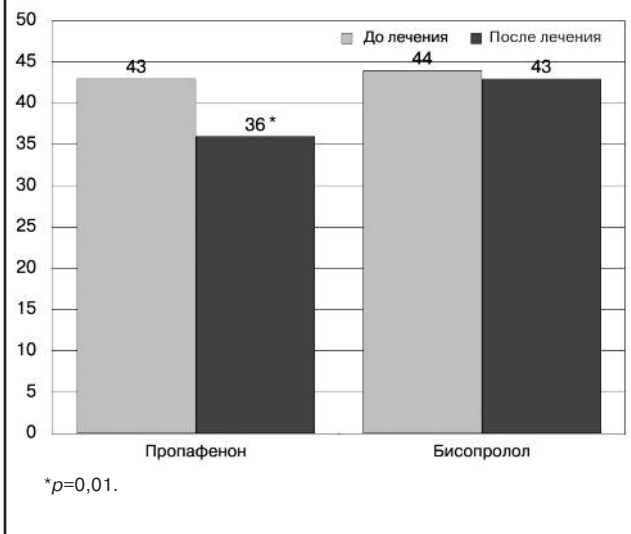


Рис. 3. Изменение размера ЛП при длительном лечении пропafenоном и бисопрололом.



мечено увеличение интервала  $PQ > 0,22$  мс, что потребовало отмены препарата. Во 2-й группе 1 (3,3%) пациент предъявлял жалобы на кашель и затруднение дыхания. Других нежелательных явлений не зарегистрировано.

### Обсуждение

В нашем исследовании было показано, что 5-летнее лечение пропafenоном больных АГ с пароксизмальной формой ФП позволяет уменьшить прогрессирование ФП в более устойчивые формы при сравнении с терапией бисопрололом. Полученные данные подтверждают результаты предшествующих исследований по антиаритмической активности пропafenона при длительном профилактическом приеме.

В исследовании «ПРОСТОР» (2009–2012 гг.) Пропанорм продемонстрировал высокую эффективность в сохранении СР и лучший профиль безопасности по сравнению с амиодароном. Применение Пропанорма у больных АГ, ишемической болезнью сердца и ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка не ухудшало показатели гемодинамики. Сохранение СР в течение 12 мес оказывало кардиопротективное действие и способствовало обратному ремоделированию камер сердца, что позволило замедлять прогрессирование ХСН [6].

Благоприятными факторами при длительном приеме пропafenона можно считать его безопасность и низкую органотоксичность по сравнению с другими антиаритмическими препаратами. Период полувыведения пропafenона составляет в среднем 10 ч, препарат не кумулируется в тканях и хорошо переносится больными [7]. Продолжительность приема пропafenона не имеет ограничений, проспективное наблюдение больных, получавших терапию пропafenоном, не обнаружило появления тяжелых побочных эффектов. Учитывая короткий период полувыведения и отсутствие кумулятивных свойств, препарат может назначаться длительно, без перерывов [8].

Одним из наиболее крупных исследований по изучению естественного течения ФП стал масштабный проект RecordAF [9]. В исследование были включены 2137 пациентов с недавно возникшей ФП. За период наблюдения (средняя продолжительность составила 12 мес) прогрессирование ФП бы-

ло диагностировано у 318 (15%) больных. При многофакторном анализе установлено, что независимыми предикторами прогрессии ФП являлись ХСН (относительный риск – ОР 2,2, 95% доверительный интервал – ДИ 1,7–2,9;  $p < 0,0001$ ), АГ (ОР 1,5, 95% ДИ 1,1–2,0;  $p = 0,01$ ) и терапия с целью контроля желудочковых сокращений (ОР 3,2, 95% ДИ 2,5–4,1;  $p < 0,0001$ ) [9].

Несмотря на то что ХСН и АГ способствуют прогрессии ФП, противорецидивная антиаритмическая терапия обеспечивает снижение риска прогрессирования аритмии. Замедление прогрессии ФП следует рассматривать в качестве одной из приоритетных задач лечения данного сердечного ритма, так как переход аритмии в более устойчивые формы ухудшает клинический статус пациентов и их прогноз.

### Выводы

1. При 5-летнем проспективном наблюдении обнаружено, что у больных АГ с пароксизмальной формой ФП прогрессирование аритмии в более устойчивые формы наблюдается достоверно реже при приеме пропafenона – 44% по сравнению с больными, получавшими бисопролол, – 67%.
2. Среднее значение прогрессии ФП при приеме пропafenона составило 9,3% в год, что было достоверно меньше, чем в группе пациентов, принимавших бисопролол, – 11,5%.

### Литература/References

1. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31 (19): 2369–429.
2. Benjamin EJ, Levy D, Vasiri SM. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271: 840–4.
3. Holmqvist F, Kim S, Steinberg BA et al. Heart rate is associated with progression of atrial fibrillation, independent of rhythm. *Heart* 2015; 101: 894–9.
4. De Vos CB, Pisters R, Nieuwlaet R et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation. *JACC* 2010; 55 (8): 725–31.
5. Im SI, Chun KJ, Park SJ et al. Long-term prognosis of paroxysmal atrial fibrillation and predictors for progression to persistent or chronic atrial fibrillation in the Korean population. *J Korean Med Sci* 2015; 30 (7): 895–902.

6. Миллер О.Н., Старичков С.А., Поздняков Ю.М. и др. Эффективность и безопасность применения пропafenона (пропанорма) и амиодарона (кордарона) у больных с фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией левого желудочка. *Рос. кардиол. журн.* 2010; 4 (84): 56–72. / Miller O.N., Starichkov S.A., Pozdnyakov Yu.M. i dr. *Effektivnost' i bezopasnost' primeneniia propafenona (propa-norma) i amiodarona (kordarona) u bol'nykh s fibrillatsiei predserdii na fone arterial'noi gipertonii, isbemicheskoi bolezni serdtsa i khronicheskoi serdechnoi nedostatocnosti s sokbrannennoi sistolicheskoi funktsiei levogo zheludochka.* *Ros. kardiol. zhur.* 2010; 4 (84): 56–72. [in Russian]
7. Тарзиманова А.И., Подзолков В.И., Лория И.Ж., Мохаммади Л.Н. Изменение сократимости миокарда у больных артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий при лечении пропafenоном. *Доктор.ру* 2012; 6 (74): 20–3. / Tarzimanova A.I., Podzolkov V.I., Loria I.Zh., Mokhammad L.N. *Izmenenie sokrativosti miokarda u bol'nykh arterial'noi gipertonziei i fibrillatsiei predserdii pri lechenii propafenonom.* *Doktor.ru* 2012; 6 (74): 20–3. [in Russian]
8. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Пропафенон в лечении нарушений ритма сердца. *Кардиология.* 2012; 5 (52): 70–3. / Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I. *Propafenon v lechenii narusbenii ritma serdtsa.* *Kardiologiya.* 2012; 5 (52): 70–3. [in Russian]
9. De Vos CB, Breitbardt G, Camm AJ et al. Progression of atrial fibrillation in the REgistry on Cardiac rhytHm disORDers assessing the control of Atrial Fibrillation cohort: clinical correlates and the effect of rhythm-control therapy. *Am Heart J* 2012; 163: 887–93.

**Сведения об авторах:**

**Тарзиманова Аида Ильгизовна** – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №2 лечебного фак-та ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: tarzimanova@mail.ru

**Подзолков Валерий Иванович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №2 лечебного фак-та ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

— \* —

# Клиническая эффективность сочетанного применения физических тренировок и фиксированной комбинации блокатора рецепторов к ангиотензину II – валсартана и антагониста кальция – амлодипина на амбулаторном (III) этапе реабилитации у курящих больных с коморбидной патологией (ишемической болезнью сердца, артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких)

М.Г.Бубнова<sup>1</sup>, Ю.Н.Сулим<sup>2</sup>, Д.М.Аронов<sup>1</sup>, Н.К.Новикова<sup>1</sup>, В.А.Выгодин<sup>1</sup>, Н.Н.Мещерякова<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>ООО «Скандинавский центр здоровья». 111024, Россия, Москва, ул. 2-я Кабельная, д. 2, стр. 25;

<sup>3</sup>ФГБУ Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России. 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32

**Цель.** Изучение клинической эффективности сочетанного применения систематических физических тренировок (ФТ) и фиксированной комбинации блокатора рецепторов к ангиотензину II (БРА) валсартана (Вал) с дигидропиридиновым антагонистом кальция (АК) амлодипином (Амл), назначаемой в составе стандартной терапии курящим больным с сердечно-легочной патологией на амбулаторном (III) этапе реабилитации.

**Материал.** В исследование были включены 30 мужчин в возрасте от 40 до 65 лет. Все пациенты принимали статины, ацетилсалициловую кислоту, селективные β-адреноблокаторы и выполняли систематические ФТ 3 раза в неделю в течение 4 мес (продолжительность занятия – 60 мин с периодом тренировочной нагрузки умеренной интенсивности 50–60% от пороговой мощности на велотренажере). После рандомизации больных разделяли на две группы: 1-я группа (n=12) дополнительно получала ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), а 2-я (n=18) – комбинированный препарат Эксфорж® (Амл 5–10 мг/Вал 60 мг). Продолжительность исследования – 4 мес.

**Методы.** В исследовании проводилось клиническое обследование, велоэргометрическая проба (ВЭМ-проба), эхокардиография (ЭхоКГ), суточное мониторирование артериального давления (СМАД), спирометрия, определение концентрации липидов и липопротеидов, глюкозы, фибриногена, мочевой кислоты, креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации по MDRD. Применялись опросники: госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), госпиталя Святого Георгия (SGRQ) и качества жизни (КЖ) SF-36.

**Результаты.** На фоне ФТ, сочетающихся с приемом ИАПФ или фиксированной комбинации Амл/Вал, сократилось количество выкуренных сигарет на 20,8±5,2 штуки (<0,001) и на 25,6±4,2 штуки (<0,001) соответственно. Также наблюдалось достоверное снижение частоты сердечных сокращений: в группе ФТ+ИАПФ на 3,7±4,4 уд/мин и в группе ФТ+Амл/Вал на 6,4±4,1 уд/мин (p=0,09 между группами). Выявлялось снижение уровней офисного артериального давления (АД): систолического АД (САД) на 37,3±6,3 мм рт. ст. (p<0,001) в группе ФТ+ИАПФ и на 36,1±6,9 мм рт. ст. (p<0,001) в группе ФТ+Амл/Вал, диастолического АД (ДАД) на 19,6±3,9 мм рт. ст. (p<0,001) и 18,2±4,4 мм рт. ст. (p<0,001) соответственно. По данным СМАД у курящих и тренировавшихся больных на терапии Амл/Вал при сравнении с группой ФТ+ИАПФ отмечалось более заметное снижение максимального САД среднесуточного (на -3 мм рт. ст., p<0,05), дневного (на -4,4 мм рт. ст., p<0,05) и ночного (на -1,2 мм рт. ст., p<0,05), а также вариабельность ДАД в ночные часы (на -1,6 мм рт. ст., p<0,05). Через 4 мес приема ФТ наблюдался рост основных параметров физической работоспособности в большей степени на терапии Амл/Вал против приема ИАПФ: мощности ФН на 51,4% (p<0,001) и на 32,3% (p<0,001), общей продолжительности ФН на 51,6% (p<0,001) и на 41,4% (p<0,001). Время до развития приступа стенокардии при ВЭМ-пробе после ФТ у получавших Амл/Вал увеличилось в большей степени (на 29,1%, p<0,05) против принимавших терапию ИАПФ. В обеих группах отмечены положительные изменения в структурно-функциональных показателях сердца по данным ЭхоКГ на фоне снижения среднего давления в легочной артерии. В обеих группах имелось улучшение параметров функции внешнего дыхания, но в большей степени в группе ФТ+Амл/Вал, а также показателей психологического статуса и КЖ.

**Заключение.** Включение больных с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений с коморбидной патологией в короткую (4-месячную) программу физической реабилитации III этапа (в амбулаторных условиях) дает положительный клинический эффект, усиливающийся при ее сочетании с кардиопротективной терапией (ИАПФ или АК/БРА). Данный эффект был наиболее выражен при присоединении к ФТ фиксированной комбинации Амл/Вал.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, физические тренировки, фиксированная комбинация амлодипин/валсартан.

✉ mbubnova@gnicpm.ru

**Для цитирования:** Бубнова М.Г., Сулим Ю.Н., Аронов Д.М. и др. Клиническая эффективность сочетанного применения физических тренировок и фиксированной комбинации блокатора рецепторов к ангиотензину II – валсартана и антагониста кальция – амлодипина на амбулаторном (III) этапе реабилитации у курящих больных с коморбидной патологией (ишемической болезнью сердца, артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких). Кардиосоматика. 2016; 7 (2): 29–41.

## Clinical efficacy of combined use of physical training and a fixed combination of an angiotensin receptor blocker II – valsartanum- and the calcium antagonist – amlodipine on ambulatory (III) stage of rehabilitation in smoking patients with comorbid diseases (coronary heart disease, hypertension and chronic obstructive pulmonary disease)

M.G.Bubnova<sup>✉1</sup>, Yu.N.Sulim<sup>2</sup>, D.M.Aronov<sup>1</sup>, N.K.Novikova<sup>1</sup>, V.A.Vygodin<sup>1</sup>, N.N.Meshcheryakova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>State Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101990, Russian Federation, Moscow, Petroverigsky per., d. 10, str. 3;

<sup>2</sup>Nordic Health Center. 111024, Russian Federation, Moscow, ul. 2-ia Kabel'naia, d. 2 Str. 25;

<sup>3</sup>Research Institute of pulmonology FMBA of Russia. 105077, Russian Federation, Moscow, ul. 11-ia Parkovaia, d. 32

**Goal.** The study of the clinical efficacy of combined use of systematic physical training (PT) and a fixed combination of a blocker of receptors for angiotensin II (ARB), valsartanum (Val) to dihydropyridine calcium antagonist (AA) with amlodipine (AML), appointed as part of standard therapy for smokers in patients with cardio-pulmonary pathology outpatient (III) stage of rehabilitation.

**Material.** The study included 30 men aged 40 to 65 years. All patients were treated with statins, aspirin,  $\beta$ -blockers, selective and systematic FT performed 3 times a week for 4 months (duration of the training – 60 minutes with a period of moderate intensity training load of 50–60% of the threshold power cycling). After randomization, patients were divided into two groups: Group 1 (n=12) received additional angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) and 2nd (n=18) – the combined preparation Exforge<sup>®</sup> (AML 5–10 mg/Val 60 mg). Study duration – 4 months.

**Methods.** In a study conducted clinical examination, bicycle stress test (VEM-test), echocardiography (echocardiography), ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), spirometry, determination of concentrations of lipids and lipoproteins, glucose, fibrinogen, uric acid, creatinine, a calculation of glomerular filtration rate by MDRD. They used questionnaires: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), St George's Hospital (SGRQ) and quality of life (QOL) SF-36.

**Results.** Against the background of the FT, combined with taking an ACE inhibitor or a fixed combination of AML/Val, reduced the number of smoked cigarettes at 20.8±5.2 pieces (<0.001) and 25.6±4.2 pieces (<0.001), respectively. Also, there was a significant decrease in heart rate: in the group of ACE inhibitors on the FT+3,7±4.4 beats/min in group FT+AML/Val at 6.4±4.1 beats/min ( $p=0,09$  between groups). Reveals reduction of office blood pressure (BP): systolic blood pressure (SBP) at 37.3±6.3 mm Hg ( $p<0,001$ ) in the FT+ACEI and 36.1±6.9 mm Hg ( $p<0,001$ ) in the FT+AML Val, diastolic blood pressure (DBP) at 19.6±3.9 mm Hg ( $p<0,001$ ) and 18.2±4.4 mm Hg ( $p<0,001$ ), respectively. According ABPM smokers and train patients on therapy AML/Val group when compared with FT+ACEI noted a marked decrease in the average daily maximum SBP (-3 mm Hg,  $p<0,05$ ), daily (at -4, 4 mm Hg,  $p<0,05$ ) and the night (to -1,2 mm Hg. Art.,  $p<0,05$ ) and diastolic blood pressure variability in the night hours (-1.6 mm Hg,  $p<0,05$ ). After 4 months of receiving FT was observed in the growth of the basic parameters of physical performance to a greater extent in the treatment of AML/shaft against receiving ACE inhibitors: FN capacity by 51.4% ( $p<0,001$ ) and 32.3% ( $p<0,001$ ), with a total length of FN by 51,6% ( $p<0,001$ ) and 41,4% ( $p<0,001$ ). Time to development of angina attack at HEM-sample after the FT in treated AML/Val increased to a greater extent (29.1%,  $p<0,05$ ) against taking ACE inhibitor therapy. Both groups noted positive changes in the structural and functional parameters of the heart according to echocardiography due to lower average pressure in the pulmonary artery. In both groups there was an improvement of function parameters of external respiration, but to a greater extent in the group FT+AML/Val, as well as indicators of psychological status and quality of life.

**Conclusion.** The inclusion of patients with a very high risk of cardiovascular events with comorbid disorders in the short (4 month) physical rehabilitation program phase III (on an outpatient basis) gives a positive clinical effect, worse when its combined with cardioprotective therapy (ACE inhibitors or AK/ARBs). This effect was most pronounced when joining the FT fixed combination of AML/Val.

**Key words:** arterial hypertension, ischemic heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, physical training, a fixed combination of amlodipine/valsartanum.

✉mbubnova@gnicpm.ru

**For citation:** Bubnova M.G., Sulim Yu.N., Aronov D.M. et al. Clinical efficacy of combined use of physical training and a fixed combination of an angiotensin receptor blocker II – valsartanum- and the calcium antagonist – amlodipine on ambulatory (III) stage of rehabilitation in smoking patients with comorbid diseases (coronary heart disease, hypertension and chronic obstructive pulmonary disease). *Cardiosomatics*. 2016; 7 (2): 29–41.

Хронические заболевания легких, включая хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), представляют собой одну из серьезных проблем современной медицины [1]. Предполагается, что к 2020 г. 1/3 смертей в мире будет обусловлена именно ХОБЛ. Многочисленные исследования

свидетельствуют о тесной связи ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [2–4]. Результаты программы Kaiser Permanente Medical Care Program продемонстрировали у больных, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ, большую частоту встречаемости таких ССЗ, как артериальная гиперто-

ния (АГ), инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и сахарный диабет (СД) [2]. Установлено, что ХОБЛ негативно влияет на выживаемость больных ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших ИМ [5, 6]. Из 2481 пациента с острым ИМ (ОИМ) частота повторных госпитализаций была на 22% выше среди пациентов с ХОБЛ при сравнении с больными без данной патологии.

Частое сочетание ИБС и АГ с ХОБЛ обусловлено наличием общих факторов риска (ФР) и, в первую очередь, курения. Доказано, что курение – один из основных ФР развития ИБС и признанный фактор формирования ХОБЛ [7, 8]. 80% пациентов, страдающих ХОБЛ, продолжают активно курить [9].

Тяжесть клинического состояния любого больного усугубляется наличием коморбидной патологии, что усложняет процесс его лечения и реабилитации. Результаты исследований демонстрируют существенное снижение показателей физической работоспособности (ФРС), ежедневной физической активности (ФА), качества жизни и наличие психосоциальных проблем у больных ХОБЛ, особенно при сочетании с ССЗ – ИБС и АГ [10, 11].

Известен факт развития у больных ХОБЛ дисфункции периферической мускулатуры как результат гиподинамии и системного воспалительного процесса. Это усугубляется гипоксемией, оксидативным стрессом и системной терапией кортикостероидами [12, 13]. При дисфункции периферических мышц у больных ХОБЛ наблюдаются патофизиологические изменения в мышечных волокнах, а именно – они уменьшаются в объеме, мышечные волокна 1-го типа с медленным типом сокращения (красные мышечные волокна) заменяются на неблагоприятные мышечные волокна 2-го типа с быстрым типом сокращения (белые мышечные волокна) [15, 16]. Мышечные волокна 2-го типа характеризуются меньшим количеством митохондрий (саркосом), менее плотной капиллярной сетью и повышенной гликолитической (анаэробной) активностью [17–19]. В таких работающих мышцах происходит быстрое накопление молочной кислоты (лактата), что приводит к раннему их утомлению и лимитирует дальнейшее выполнение физической нагрузки (ФН).

Современное ведение курящих пациентов с ИБС и АГ, особенно с сопутствующей ХОБЛ, требует всестороннего подхода, включающего в себя назначение терапии с доказанными кардио- и пульмопротективными эффектами, а также активного вовлечения их в программы физической реабилитации. Известно, что сопутствующая патология – одна из частых причин отказа пациентов от участия в реабилитационных программах или их низкой приверженности к ним [20]. Имеются определенные сложности методического плана и практического (организационного) характера, связанные с применением реабилитационных программ у коморбидных больных. Методы физической реабилитации и их адаптация к больным с сочетанной патологией ИБС, АГ и ХОБЛ требуют дальнейшего изучения с учетом клинико-функциональных особенностей каждого из этих заболеваний. Одной из проблем, способной лимитировать широкое использование физических тренировок (ФТ) в реальной клинической практике, является отсутствие данных об их безопасности при коморбидной патологии. Нет ясности и в вопросе влияния сопутствующей кардиопротективной терапии на клиническую эффективность программ физической реабилитации у курящих больных, страдающих со-

четанной патологией – стенокардией напряжения III функционального класса (ФК) на фоне ранее перенесенного ОИМ, АГ и ХОБЛ.

Установлено, что легкие участвуют в синтезе ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и ангиотензина II (АТ II), являющегося мощным легочным вазоконстриктором. Кроме того, в легких в большом количестве экспрессируются АТ-рецепторы типа 1 (АТ<sub>1</sub>). Однако ингибиторы АПФ (ИАПФ), несмотря на установленный гипотензивный эффект и возможность снижения давления в легочной артерии (ЛА), имеют определенное ограничение в применении, связанное с возможным появлением (или усилением) кашля [21, 22]. Большой интерес представляет назначение при сочетанной коронарной и легочной патологии блокаторов рецепторов к АТ II (БРА), в том числе в сочетании с антагонистами кальция (АК).

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности сочетанного применения систематических ФТ и фиксированной комбинации БРА с дигидропиридиновым АК, назначаемой в составе стандартной терапии курящим больным с сердечно-легочной патологией (ИБС, АГ и ХОБЛ) на амбулаторном этапе реабилитации.

## Материал и методы

В исследование были включены 30 мужчин в возрасте от 43 до 65 лет, имеющих АГ с уровнем артериального давления (АД)  $\geq 140/90$  и  $\leq 180/110$  мм рт. ст. и ИБС в сочетании с ХОБЛ на фоне курения. Все больные, включенные в исследование, перенесли ИМ.

Диагноз ХОБЛ основывался на ключевых положениях программы GOLD (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease, 2011 [23]) – отношение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), т.е. индекс Тиффно менее 70% после введения бронхолитического препарата; степень обструкции 1-я (легкая) при ОФВ<sub>1</sub>  $> 80\%$  от должного и 2-я (умеренная) при ОФВ<sub>1</sub>  $< 80\%$  от должного.

Перед включением в исследование больные подписывали информированное согласие на участие в нем и имели в течение 4 нед перед включением в исследование стабильную терапию.

В исследование не включались больные со стабильным повышением уровня АД  $\geq 180/110$  мм рт. ст.; серьезными нарушениями ритма и проводимости сердца; стенокардией напряжения IV ФК и покоя (по Канадской классификации); ОИМ, нестабильной стенокардией, перенесшие аортокоронарное шунтирование и инсульт в течение предшествующих 6 мес; ХСН > III ФК (NYHA); ХОБЛ III стадии; СД типа 2 тяжелого течения или СД типа 1; ангионевротическим отеком или другими выраженными аллергическими реакциями в анамнезе; непереносимостью БРА; гиперкалиемией более 5,5 ммоль/л; заболеваниями опорно-двигательного аппарата с нарушением двигательной функции; наличием другой тяжелой сопутствующей патологии.

Исследование было рандомизированное открытое контролируемое в параллельных группах. Рандомизация проводилась методом конвертов. Выделялись две группы больных:

- 1-я группа (n=12) – больные, прошедшие 4-месячный курс систематических ФТ на фоне стандартной терапии согласно основным заболеваниям, включающей прием ИАПФ – группа ФТ+ИАПФ;
- 2-я группа (n=18) – больные, прошедшие 4-месячный курс систематических ФТ и получавшие в со-

стае стандартной терапии основных заболеваний комбинированный препарат Эксфорж® («Новартис Фарма») – фиксированную комбинацию амлодипина (Амл) с валсартаном (Вал) – *группа ФТ+Амл/Вал*.

Комбинированный препарат Эксфорж® назначался больным 2-й группы в зарегистрированных дозировках: исходно 5/160 мг Амл/Вал 1 раз в день, через 2 нед при неэффективном снижении уровня АД – систолическое АД (САД)  $\geq 140$  и/или диастолическое АД (ДАД)  $\geq 90$  мм рт. ст. – осуществлялся перевод на 10/160 мг Амл/Вал 1 раз в день. В день визита к врачу пациент исследуемые препараты не принимает. *На 1-м визите* все больные (n=18, 100%) получали препарат Эксфорж® в дозе 5/160 мг; *на 2-м* (через 2 нед) – 9 (50%) больных продолжали принимать фиксированную комбинацию Амл/Вал в дозировке 5/160 мг; а 9 (50%) больным доза препарата была изменена на 10/160 мг Амл/Вал; на последнем визите (4-м месяце) 12 (66,7%) больных оставались на фиксированной дозе 5/160 мг и 6 (33,3%) – на дозе 10/160 мг.

В рамках исследования была апробирована новая программа физической реабилитации III (амбулаторного) этапа реабилитации, разработанная в отделе реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России совместно с ФГУ НИИ пульмонологии и кафедры пульмонологии ГБУЗ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России. Контролируемые ФТ проводились 3 раза в неделю в течение 4 мес, продолжительность занятия составляла 60 мин с периодом тренировочной нагрузки умеренной интенсивности (50–60% от пороговой мощности) на велотренажере.

Общая продолжительность активного лечения и наблюдения в исследовании составила 4 мес.

## Методы обследования

*Клиническое врачебное исследование:* сбор данных анамнеза, анамнез курения с вычислением индекса курения. Измерение роста и массы тела с вычислением индекса массы тела (ИМТ), а также частоты сердечных сокращений (ЧСС), уровней АД (трехкратное, с интервалом не менее 2 мин и подсчет его среднего значения сидя).

*Велозргометрическая проба* (ВЭМ-проба) выполнялась на велоэргометре фирмы Shiller (Швеция) по протоколу определения пороговой мощности ФН со ступенчатым ее увеличением на 25 Вт каждые 3 мин (на каждой ступени) до достижения клинических критериев или критериев на электрокардиограмме (ЭКГ) прекращения ФН или субмаксимальной ЧСС. Начальная ступень нагрузки – 25 Вт. Перед проведением пробы за 24 ч отменялись нитропрепараты (при приступах стенокардии рекомендовался прием нитроглицерина сублингвально). Регистрация ЭКГ, ЧСС и АД выполнялась на 1, 2, 3 и 5-й минуте и далее до исчезновения патологических ЭКГ-изменений и нормализации показателей ЧСС, АД и частоты дыхания. Двойное произведение (ДП, у.е.) определяли как произведение САД на ЧСС, деленное на 100.

*Эхокардиография* (ЭхоКГ) проводилась в одномерном и доплеровском режимах по общим правилам на кардиографе «Vivid» (Япония). Оценку структурных изменений левого желудочка (ЛЖ) проводили в В- и М-режимах; определяли размер левого предсердия (ЛП, см) и правого предсердия (ПП), конечно-диастолический размер (КДР, см) и конечно-систолический размер (КСР, см) ЛЖ, конечно-диастолический объем (КДО, мл) и конечно-систоличес-

кий объем (КСО, мл) ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП, см) и толщину задней стенки (ТЗС, см) ЛЖ в фазу конечной диастолы. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г) вычисляли по формуле R.Devereux 1977 г:  $10,4 \times [(КДР + ТМЖПЛЖ + ТЗСЛЖ)^3 - КДР^3] - 13,6$  [24]. Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ, г/м<sup>2</sup>) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела, определяемой по формуле D.Dubois. За верхнюю границу нормы ИММЛЖ принимали 115 г/м<sup>2</sup> для мужчин. Фракция выброса (ФВ, %) ЛЖ рассчитывалась по Симпсону. В ходе исследования определяли среднее давление в легочной артерии (СДЛА) по формуле Kitabatake; легочная гипертензия диагностировалась при повышении СДЛА в покое более 20 мм рт. ст.

*Суточное мониторирование АД* (СМАД) проводилась на аппарате фирмы Optim (Великобритания). Оценивались усредненные характеристики суточного профиля: среднесуточные, среднедневные, средненочные показатели САД и ДАД (мм рт. ст.), ЧСС (уд/мин); вариабельность АД (ВАД, %), которая рассчитывалась как стандартное отклонение (SD) от среднего значения и рассматривалась как повышенная при превышении нормальных показателей хотя бы за один период времени; скорость утреннего подъема (СУП, мм рт. ст. в час) АД (отдельно для САД и ДАД, мм рт. ст.) вычислялась как разница между максимальным и минимальным значениями АД в утренние часы, соотношенная к интервалу времени между этими значениями за период времени с 4:00 до 10:00 или до снятия монитора.

*Исследование функции внешнего дыхания* (ФВД, спирометрия) проводилось в утренние часы, натощак, после 15–20-минутного отдыха при отмене бронхолитических препаратов в соответствии с их фармакокинетикой. В течение 1 ч до исследования пациенты воздерживались от курения. Показатели спирометрии, определяемые до и через 15 мин после применения  $\beta_2$ -агониста сальбутамола 800 мкг: ОФВ<sub>1</sub> (прирост ОФВ<sub>1</sub> < 15% от должного или менее 200 мл после бронхолитической пробы указывал на необратимость бронхиальной обструкции); отношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (индекс Тиффно); кривой «поток-объем» – максимальная объемная скорость (МОС) потока на трех уровнях форсированного выдоха 75, 50 и 25% (МОС<sub>75</sub>, МОС<sub>50</sub> и МОС<sub>25</sub>); пиковый инспираторный поток (ПИП), пиковая объемная скорость выдоха (ПОС).

*Лабораторные исследования.* Кровь для исследования брали из локтевой вены натощак (через 12 ч после последнего приема пищи). Сыворотку крови получали центрифугированием в течение 20 мин при 2500 об/мин.

Исследовались: липидный спектр крови с определением концентрации (ммоль/л) общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и вычислением уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) по формуле W.Friedwald; концентрация глюкозы (ммоль/л), мочевой кислоты (мкмоль/л), общего белка (г/л), креатинина (мкмоль/л) с вычислением скорости клубочковой фильтрации (СКФ, мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) по формуле Modification of Diet in Renal Disease (MDRD).

Содержание фибриногена (г/л) определялось методом A.Clauss (A.Clauss, 1957) по стандартной таблице, измеряя время образования сгустка в плазме в ответ на добавление раствора тромбина.

В ходе исследования пациенты заполняли: госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS, A.Zig-



Таблица 1. Исходная клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Показатели, М±SD или %	Группы	
	1-я (ФТ+ИАПФ), n=12	1-я (ФТ+Амл/Вал), n=18
Возраст, лет	56,6±7,8	58,8±5,9
Число выкуриваемых сигарет в сутки	49,2±6,5	48,3±5,9
Длительность курения, годы	37,9±6,6	36,4±6,3
Длительность АГ, годы	13,8±5,5	18,6±4,8
Длительность ИБС, годы	7,6±2,9	8,3±3,2
ИМ в анамнезе, n (%)	12 (100)	18 (100)
АКШ или стентирование, n (%)	7 (58,5)	10 (55,6)
Наследственность по ССЗ, n (%)	7 (58,3)	8 (44,4)

Таблица 2. Исходная сопутствующая терапия больных в исследовании

Показатели, n (%)	Группы		p
	1-я (ФТ+ИАПФ), n=12	2-я (ФТ+Амл/Вал), n=18	
Статины	18 (100)	18 (100)	нд
АСК	18 (100)	18 (100)	нд
β-АБ	12 (100)	18 (100)	нд
Диуретики	3 (25)	3 (16,7)	нд
Нитраты	3 (25)	3 (16,7)	нд
Бронхолитики	3 (25)	5 (27,8)	нд

Примечание. Здесь и далее в табл. 3–9: p – достоверность различий, нд – недостоверно.

Таблица 3. Динамика ИМТ, ЧСС и уровней АД через 4 мес систематических ФТ и терапии ИАПФ или АК/БРА

Показатели, М±SD	Группы				p <sub>1-2</sub> исходно	p <sub>1-2</sub> после лечения
	1-я (ФТ+ИАПФ), n=12		2-я (ФТ+Амл/Вал), n=18			
	исходно	после лечения	исходно	после лечения		
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,1±3,6	28,8±4,5***	29,1±4,9	28,8±4,7***	нд	нд
ЧСС, уд/мин	72,8±8,4	69,1±5,9*	76,2±8,0	69,8±6,8***	нд	0,09
САД, мм рт. ст.	161,0±8,5	124,2±5,2***	161,7±8,2	125,6±7,1***	нд	нд
ДАД, мм рт. ст.	94,6±4,5	75,0±4,3***	95,3±4,7	76,4±4,1***	нд	нд
Пульсовое АД, мм рт. ст.	66,4±5,9	49,2±6,0***	66,4±4,8	49,2±6,0***	нд	нд

Примечание. Здесь и далее в табл. 5, 6, 8, 9: \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001 – по отношению к значению до лечения внутри каждой группы.

mount, R.Snaith, 1983), респираторный опросник госпиталя Святого Георгия (SGRQ) с оценкой по 100-балльной системе (более низкая оценка указывала на лучший результат), опросник качества жизни (КЖ) SF-36 (более высокая оценка указывала на лучший результат).

**Статистический анализ.** При статистической обработке результатов использовали компьютерную программу SAS (версия 6.12). Применялись как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, квантилей и ранговых статистик и т.д.), так и известные критерии значимости ( $\chi^2$ , t-критерий Стьюдента, F-критерий Фишера). Непрерывные величины представлены в виде среднего показателя и стандартного отклонения (М±SD). Кроме того, были использованы методы аналитической статистики: дисперсионно-ковариационный анализ в версии процедуры SAS PROC GLM (обобщенный линейный анализ).

## Результаты

### Характеристика больных и сопутствующей терапии

Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Как видно из табл. 1, достоверных различий между группами больных по ха-

рактеристике статуса курения, длительности ИБС, встречаемости гиперлипидемии (ГЛП) разного типа и наследственности по ССЗ выявлено не было. В то же время пациенты 2-й группы имели АГ в течение более длительного периода времени, чем пациенты 1-й группы: разница составила +4,8 года (p<0,05) в пользу пациентов 2-й группы.

Все больные в исследовании исходно и в течение 4 мес наблюдения принимали статины, ацетилсалициловую кислоту (АСК) и селективные β-адреноблокаторы (β-АБ) (табл. 2). По 3 пациента из обеих групп дополнительно получали диуретики. При включении в исследования все больные 1-й группы (100%) получали ИАПФ, тогда как все больные 2-й (100%) – фиксированную комбинацию Амл/Вал.

Изменений в основной терапии за период наблюдения (4 мес) не произошло, за исключением достоверного (<0,05) сокращения числа больных, получавших пролонгированные нитраты в обеих группах: 3-м пациентам из каждой группы они были отменены.

### Динамика факторов риска

За время 4-месячного наблюдения пациенты на фоне ФТ, сочетающихся с приемом ИАПФ или фиксированной комбинации Амл/Вал, сократили от исходного количество выкуриваемых сигарет на 20,8±5,2

Таблица 4. Динамика основных показателей СМАД через 4 мес систематических ФТ и терапии ИАПФ или АК/БРА

Показатели, М±SD	Группы				p между группами
	1-я (ФТ+ИАПФ), n=12		2-я (ФТ+Амл/Вал), n=18		
	Δ	p	Δ	p	
Суточные показатели, мм рт. ст.					
САД <sub>макс</sub>	-23,3±13,2	<0,001	-26,3±13,1	<0,001	<0,05
САД <sub>ср</sub>	-17,8±13,6	<0,001	-18,6±11,8	<0,001	нд
ДАД <sub>макс</sub>	-15,9±12,4	<0,001	-14,2±14,1	<0,001	нд
ДАД <sub>ср</sub>	-12,6±9,9	<0,01	-11,0±9,5	<0,001	нд
ВСАД	-4,8±4,8	<0,01	-3,8±2,5	<0,001	нд
ВДАД	-3,3±4,2	<0,05	-2,4±2,1	<0,001	нд
СУП САД, в час	-2,9±6,1	нд	-4,5±4,6	<0,01	<0,05
СУП ДАД, в час	-0,6±5,9	нд	-4,2±5,3	<0,05	<0,05
Дневные показатели, мм рт. ст.					
САД <sub>макс</sub>	-22,0±13,9	<0,001	-26,4±12,9	<0,001	<0,05
САД <sub>ср</sub>	-17,1±13,1	<0,001	-18,7±10,4	<0,001	<0,05
ДАД <sub>макс</sub>	-10,5±4,2	<0,05	-6,2±1,6	<0,01	нд
ДАД <sub>ср</sub>	-13,3±10,2	<0,001	-10,9±9,9	<0,001	нд
ВСАД	-4,2±4,9	<0,01	-4,0±2,8	<0,001	нд
ВДАД	-2,8±3,5	<0,05	-3,0±2,4	<0,001	нд
Ночные показатели, мм рт. ст.					
САД <sub>макс</sub>	-20,1±14,7	<0,001	-21,3±15,6	<0,001	<0,05
САД <sub>ср</sub>	-17,6±15,5	<0,01	-18,2±14,6	<0,001	нд
ДАД <sub>макс</sub>	-8,8±3,4	<0,05	-5,9±3,5	<0,05	нд
ДАД <sub>ср</sub>	-10,9±9,4	<0,01	-10,5±9,7	<0,001	нд
ВСАД	-4,0±4,1	<0,01	-3,6±3,2	<0,001	нд
ВДАД	-1,6±3,4	нд	-3,2±4,5	<0,05	<0,05
Примечание.: Δ – разница между показателями после лечения и исходно, САД/ДАД <sub>макс</sub> – максимальное значение, САД/ДАД <sub>ср</sub> – среднее значение, САД/ДАД <sub>мин</sub> – минимальное значение.					

штуки (<0,001) и на 25,6±4,2 штуки (<0,001) соответственно. Это сопровождалось достоверным снижением индекса курящего человека на 26,6% (<0,001) в группе ФТ+ИАПФ и на 32,9% (<0,001) – ФТ+Амл/Вал. Следует отметить, что в группе ФТ+Амл/Вал достоверно больше, чем в группе ФТ+ИАПФ, сократилось количество выкуриваемых сигарет (на 18,6%,  $p=0,009$ ) и индекс курения (на 15%,  $p=0,003$ ).

Исходно больные двух групп не различались по величине ИМТ, ЧСС и уровню «офисного» АД (табл. 3). К концу периода наблюдения отмечалось достоверное снижение величины ИМТ в обеих группах, что было обусловлено влиянием систематических ФТ. Также наблюдалось достоверное благоприятное снижение ЧСС в обеих группах: в группе ФТ+ИАПФ на 3,7±4,4 уд/мин и в группе ФТ+Амл/Вал на 6,4±4,1 уд/мин ( $p=0,09$  между группами).

Участие пациентов с коморбидной патологией в программе ФТ сопровождалось достоверным снижением уровней «офисного» АД в обеих группах. Так, в группе ФТ+ИАПФ отмечалось снижение уровней САД на 37,3±6,3 мм рт. ст. (-23,2%,  $p<0,001$ ), ДАД – на 19,6±3,9 мм рт. ст. (-20,7%,  $p<0,001$ ) и пульсового АД – на 17,3±6,8 мм рт. ст. (-26,1%,  $p<0,001$ ). Выполнение ФТ на фоне приема комбинации Амл/Вал также приводило к хорошему снижению уровней офисного АД, соответственно САД на 36,1±6,9 мм рт. ст. (-22,3%,  $p<0,001$ ), ДАД – на 18,2±4,4 мм рт. ст. (-19,1%,  $p<0,001$ ) и пульсового АД на 17,2±6,2 мм рт. ст. (-25,9%,  $p<0,001$ ). Через 4 мес ФТ и терапии различий по среднему уровню «офисного» АД между группами выявлено не было.

#### Динамика показателей СМАД

В работе проводился анализ динамики суточного профиля АД по данным СМАД (табл. 4). Участие курящих больных с ССЗ с ХОБЛ в программе ФТ на фоне приема либо ИАПФ, либо комбинации АК/БРА привело к позитивным сдвигам в суточном профиле АД, что выражалось в достоверном снижении средних и максимальных уровней САД и ДАД в течение суток, дневное и ночное время.

При этом у курящих и тренировавшихся больных введение в стандартную терапию фиксированной комбинации Амл/Вал приводило к более заметному снижению при сравнении с группой ФТ+ИАПФ среднесуточного уровня САД<sub>макс</sub> (на 3 мм рт. ст.,  $p<0,05$ ), дневных уровней САД<sub>макс</sub> (на 4,4 мм рт. ст.,  $p<0,05$ ) и САД<sub>ср</sub> (на 1,6 мм рт. ст.,  $p<0,05$ ), ночных значений САД<sub>макс</sub> (на 3 мм рт. ст.,  $p<0,05$ ) и ВДАД (на 1,6 мм рт. ст.  $p<0,05$ ). Важно отметить и более заметное снижение СУП САД и СУП ДАД при выполнении ФТ на терапии, включающей комбинацию Амл/Вал.

#### Динамика основных показателей физической работоспособности и ишемии миокарда

Исходно различий по основным показателям ФРС и ишемии миокарда при пробе с ФН между группами курящих больных АГ и ИБС с ХОБЛ выявлено не было. Средняя по группам толерантность к ФН до включения в исследование – от низкой до средней (табл. 5).

Через 4 мес систематических ФТ в обеих группах отмечалось достоверное повышение толерантности к ФН. Это проявлялось увеличением продолжитель-

**Таблица 5. Динамика основных показателей ФРС и ишемии миокарда при ВЭМ-пробе через 4 мес систематических ФТ и терапии ИАПФ или АК/БРА**

Показатели, М±SD	Группы				p <sub>1-2</sub> исходно	p <sub>1-2</sub> после лечения
	1-я (ФТ+ИАПФ), n=12		2-я (ФТ+Амл/Вал), n=18			
	исходно	после лечения	исходно	после лечения		
Продолжительность ФН, с	478,9±178,0	677,3±133,6***	446,8±135,8	677,2±111,2***	нд	нд
Мощность пороговой ФН, Вт	77,5±24,0	102,5±17,9***	73,6±20,1	111,4±15,9***	нд	нд
<i>На пике ФН</i>						
ЧСС, уд/мин	118,5±15,9	122,3±11,6	110,0±16,1	112,7±11,1	нд	нд
САД, мм рт. ст.	186,8±23,1	165,5±20,2***	179,9±12,3	157,1±15,9***	нд	нд
ДАД, мм рт. ст.	101,0±6,7	93,9±9,6*	103,4±10,3	87,6±7,8**	нд	<0,05
ДП, у.е.	220,5±34,4	203,5±39,1*	198,6±36,2	177,2±27,1*	нд	<0,05
<i>Скорость прироста на ФН</i>						
ЧСС, уд/мин	3,9±0,9	3,9±0,9	3,5±1,2	3,3±0,9	нд	нд
САД, мм рт. ст. в минуту	5,1±2,0	3,2±0,9**	5,8±1,7	3,1±0,8***	нд	нд
ДАД, мм рт. ст. в минуту	1,8±0,7	1,4±0,8	2,0±1,2	1,0±0,7**	нд	<0,05
ДП, у.е./мин на 1 кДж физической работы	3,7±1,1	2,2±0,7**	4,4±1,9	2,1±0,6**	нд	0,08

**Таблица 6. Динамика показателей ЭхоКГ через 4 мес систематических ФТ и терапии ИАПФ или АК/БРА**

Показатели, М±SD	Группы				p <sub>1-2</sub> исходно	p <sub>1-2</sub> после лечения
	1-я (ФТ+ИАПФ), n=12		2-я (ФТ+Амл/Вал), n=18			
	исходно	после лечения	исходно	после лечения		
ЛП, см	4,08±0,21	3,93±0,14**	4,01±0,34	3,89±0,36***	нд	нд
ПП, см	4,15±0,40	4,06±0,36**	3,83±0,55	3,77±0,52**	нд	нд
КСР, см	4,24±0,42	3,85±0,34**	3,87±0,58	3,68±0,53***	нд	нд
КДР, см	5,63±0,25	5,29±0,28**	5,29±0,54	5,01±0,52***	<0,05	нд
КСО, мл	81,51±19,03	64,60±13,99**	66,88±24,89	59,02±21,20***	нд	нд
КДО, мл	156,16±15,54	135,33±15,92**	136,85±32,50	120,27±29,63***	<0,05	нд
ФВ ЛЖ, %	47,73±11,71	52,23±8,57	52,02±8,33	51,65±7,51	нд	нд
СДЛА, мм рт. ст.	27,51±5,25	25,88±5,45***	24,08±5,94	23,05±5,85***	нд	нд
ТМЖП, см	1,14±0,13	1,12±0,15	1,22±0,14	1,14±0,11*	нд	нд
ТЗС ЛЖ, см	1,06±0,09	1,04±0,09	1,10±0,11	1,07±0,08	нд	нд
ММЛЖ, г	251,87±38,53	238,01±42,49*	243,67±40,53	209,19±36,28**	нд	<0,05
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	123,48±19,02	113,57±20,07*	122,26±19,41	105,54±17,90**	нд	<0,05

ности выполняемой ФН при ВЭМ-пробе после систематических ФТ, сочетающихся как с терапией ИАПФ (на 41,4%,  $p<0,001$ ), так и с приемом комбинации Амл/Вал (на 51,6%,  $p<0,001$ ). При этом отмечался прирост мощности ФН на 32,3% ( $p<0,001$ ) и на 51,4% ( $p<0,001$ ) соответственно.

На фоне ФТ, сочетающихся с приемом либо ИАПФ, либо комбинации АК/БРА, больные с сочетанной сердечно-легочной патологией выполняли больший объем ФН при меньших пиковых уровнях АД. Так, на пике ФН снижение уровня САД<sub>макс</sub> в 1-й группе составило -21,3±15,0 мм рт. ст., ( $p<0,001$ ) и во 2-й – -22,9±15,9 ( $p<0,001$ ), а ДАД<sub>макс</sub> – -7±8,4 мм рт. ст. ( $p<0,05$ ) и -12,8±5,9 мм рт. ст. ( $p<0,01$ ) соответственно. Причем снижение ДАД<sub>макс</sub> на пике ФН у тренировавшихся больных и принимавших Амл/Вал было в 1,8 раза больше, чем у тренировавшихся и получавших какой-либо из ИАПФ ( $p<0,05$ ). Систематические ФТ, выполняемые на фоне приема фиксированной комбинации БРА/АК, достоверно предотвращали активный прирост ДАД в период выполнения ВЭМ-пробы.

Такой позитивный эффект сочетался с достоверным снижением косвенного показателя потребления кислорода – величины ДП на высоте ФН, что свидетельствовало о выполнении нагрузки в экономиче-

ски более выгодных для организма больного условиях: в 1-й группе снижение максимального ДП было -16,8±22,1 у.е. (-7%,  $p<0,05$ ), а во 2-й – на -21,4±31,9 у.е. (-10,8%,  $p<0,05$ ).

У больных, проходивших физическую реабилитацию на терапии Амл/Вал, время до развития приступа стенокардии во время ВЭМ-пробы увеличилось (на 35,5%,  $p<0,05$ ) против больных в группе ФТ+ИАПФ (на 13,6%,  $p<0,05$ ), с достоверной разницей ( $p<0,05$ ) между группами.

#### Динамика основных показателей ЭхоКГ

По данным ЭхоКГ у больных двух групп в момент включения в исследование имелись сходные структурно-функциональные показатели ЛЖ (табл. 6). Различия касались только КДР и КДО, которые были несколько больше у больных 1-й группы.

Через 4 мес у тренировавшихся больных с ССЗ (АГ и ИБС) и ХОБЛ как на фоне приема ИАПФ, так и на комбинации Амл/Вал в одинаковой степени уменьшались объемные характеристики сердца (КСР и КДР ЛЖ, КСО и КДО ЛЖ) и выявлялась достоверная направленность к некоторому уменьшению размера ЛП и ПП без достоверных различий между группами. ФВ ЛЖ в течение 4 мес вмешательства в обеих группах оставалась стабильной. Обращает на себя внима-

Визиты, М±SD	Группа		p между группами
	1-я (ФТ+ИАПФ), n=12	2-я (ФТ+Амл/Вал), n=18	
Проба Штанге, с			
Исходно	64,0±2,4	63,3±2,1	нд
После лечения	73,1±2,2	73,2±2,2	нд
Δ через 4 мес	9,1±2,2	9,9±1,6	нд
p – внутри группы	<0,001	<0,001	
Проба Гече, с			
Исходно	37,8±1,5	36,9±1,5	нд
После лечения	46,5±1,4	46,6±1,3	нд
Δ через 4 мес	8,7±1,2	9,6±1,6	нд
p – внутри группы	<0,001	<0,001	0,05



ние положительная динамика – снижение уровня СДЛА в покое через 4 мес в среднем на 5,8% в группе ФТ+ИАПФ и на 4,3% – в группе ФТ+Амл/Вал.

На фоне благоприятного снижения уровня АД у больных обеих групп наметились первые позитивные изменения в улучшении показателей, характеризующих степень гипертрофии миокарда. У тренировавшихся больных и получавших в составе терапии комбинацию Амл/Вал произошло более заметное уменьшение ММЛЖ (на 13,9%,  $p<0,01$ ) и ИММЛЖ (на 13,7%,  $p<0,01$ ), чем в группе тренировавшихся больных, но принимавших ИАПФ (на 5,5%,  $p<0,05$  и 8%,  $p<0,05$  соответственно).

#### Динамика основных показателей спирометрии

В исследовании изучалось влияние систематических ФТ на фоне двух направлений медикаментозной терапии ИАПФ или фиксированной комбинации АК/БРА, на основные показатели ФВД. Следует отметить, что все больные получали селективные β-АБ.

Исходно между группами имелись различия в показателях ЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>; эти показатели были лучше в группе ФТ+ИАПФ, чем в группе ФТ+Амл/Вал (выше на 13,9%,  $p<0,01$  и 11,5%,  $p<0,05$  соответственно).

Под влиянием 4-месячного курса систематических ФТ на фоне стандартной терапии у курящих больных с сочетанной патологией (АГ, ИБС и ХОБЛ) произошло достоверное улучшение показателей, характери-

зующих ФВД (см. рисунок). При этом наиболее заметные позитивные сдвиги ряда показателей (ЖЕЛ, МОС<sub>75</sub>, МОС<sub>25</sub>, ОФВ<sub>1</sub>), свидетельствующих об уменьшении выраженности обструктивного синдрома, произошли у тренировавшихся больных на фоне приема АК/БРА (Амл/Вал). Очень важно, что сочетание ФТ именно с такой терапией (Амл/Вал) обеспечила явные преимущества в повышении МОС потока на уровне мелких (МОС<sub>75</sub>) бронхов. Это касалось и увеличения МОС<sub>25</sub> на уровне крупных бронхов.

Под влиянием систематических ФТ произошли заметные изменения в функциональных пробах, оценивающих функцию дыхания (Штанге и Гече); табл. 7.

Известно, что с ростом тренированности организма продолжительность задержки дыхания увеличивается на 10–20 с. При этом более заметное улучшение в результате пробы Гече наблюдалось у тренировавшихся больных на фоне приема Амл/Вал.

#### Динамика липидов, фибриногена и других биохимических показателей

Исходно между больными двух групп различий в липидных показателях не имелось. Средние уровни липидов и липопротеидов сыворотки крови были сравнимыми: общий ХС – 1-я группа 5,6±1,3 ммоль/л и 2-я группа 5,3±1,2 ( $p>0,05$ ); ХС ЛПНП – 3,7±1,2 и 3,1±0,9 ммоль/л ( $p>0,05$ ) соответственно; ТГ 1,8±0,5 и 2,3±1,5 ммоль/л ( $p>0,05$ ); ХС ЛПВП – 1,0±0,2 и 1,2±0,2 ммоль/л ( $p>0,05$ ).

Через 4 мес еженедельных ФТ у курящих больных с сочетанной сердечно-легочной патологией обеих групп произошли позитивные изменения антиатерогенной направленности в показателях прямого и обратного транспорта ХС. Обращало на себя внимание заметное снижение (от исходного) уровней общего ХС – на 18% ( $p<0,01$ ) в 1-й группе и на 13,6% ( $p<0,01$ ) – во 2-й; ХС ЛПНП – на 28,1% ( $p<0,01$ ) и 15,5% ( $p<0,01$ ) соответственно; ХС ЛПВП – на 7,8% ( $p=0,05$ ) и 6,9% ( $p=0,05$ ). При этом отмечался заметный сдвиг атерогенного соотношения общего ХС/ХС ЛПВП в виде его снижения на 30,3% ( $p<0,01$ ) в группе ФТ+ИАПФ и на 34,4% ( $p<0,05$ ) – в группе ФТ+Амл/Вал. Процент снижения концентрации перечисленных липидных и липопротеидных показателей к 4-му месяцу вмешательства в обеих группах был сопоставимым. Исключение составила динамика содержания ТГ, которые достоверно уменьшались у больных 2-й группы (на 30,1%,  $p<0,01$ ) и не изменялись у больных 1-й группы (-4%,  $p>0,05$ ).

Важным выявленным фактором для больных с сочетанной патологией (АГ+ИБС+ХОБЛ) было досто-

**Таблица 8. Динамика показателей респираторного опросника госпиталя Святого Георгия через 4 мес систематических ФТ и терапии ИАПФ или АК/БРА**

Показатели, М±SD	Группы				p <sub>1-2</sub> исходно	p <sub>1-2</sub> после лечения
	1-я (ФТ+ИАПФ), n=12		2-я (ФТ+Амл/Вал), n=18			
	исходно	после лечения	исходно	после лечения		
Симптомы	56,3±9,7	48,9±9,6***	58,8±9,2	52,4±7,6***	нд	нд
Активность	57,9±22,2	43,9±17,2***	61,4±20,6	44,9±17,0***	нд	нд
Влияние	45,6±9,3	31,1±5,3***	49,5±10,7	33,9±6,9***	нд	нд
Общий показатель	54,1±13,9	42,9±10,8***	57,6±13,2	45,3±10,4***	нд	нд

**Таблица 9. Динамика показателей КЖ по опроснику SF-36 через 4 мес систематических ФТ и терапии ИАПФ или АК/БРА**

Показатели, М±SD	Группы				p <sub>1-2</sub> исходно	p <sub>1-2</sub> после лечения
	1-я (ФТ+ИАПФ), n=12		2-я (ФТ+Амл/Вал), n=18			
	исходно	после лечения	исходно	после лечения		
Общее состояние здоровья	37,9±6,6	72,9±7,8***	40,8±6,0	76,4±9,2***	нд	нд
Физический компонент здоровья	39,6±6,2	75,0±8,5***	39,4±6,6	71,7±10,0***	нд	нд
Психическое здоровье	46,3±6,7	59,3±3,8***	44,7±3,9	56,9±4,5***	нд	нд
Интенсивность боли	24,1±10,4	4,6±5,7***	24,1±9,5	3,7±5,4***	нд	нд
Жизненная активность	48,8±7,1	75,0±6,0***	49,7±7,4	76,7±6,6***	нд	нд
Социальное функционирование	45,8±8,1	70,8±8,1***	45,1±7,6	66,7±8,6***	нд	нд
Рольное функционирование, обусловленное:						
• физическим состоянием	14,6±12,9	54,2±17,9***	19,4±13,7	58,3±12,1***	нд	нд
• эмоциональным состоянием	19,4±22,3	58,4±15,1***	20,4±20,3	57,4±15,4***	нд	нд

верное снижение содержания фибриногена крови под влиянием систематических ФТ при их сочетании с приемом как ИАПФ на 5,7% (с 3,7±0,5 г/л исходно до 3,4±0,3 г/л через 4 мес,  $p<0,05$ ), так и на комбинации Амл/Вал на 13,2% (с 3,6±0,4 до 3,15±0,54 г/л соответственно,  $p<0,001$ ). Если исходно в средних уровнях фибриногена между группами не имелось различий, то через 4 мес они появились, поскольку под влиянием ФТ и терапии Амл/Вал произошло достоверно ( $p<0,05$ ) более выраженное снижение этого показателя коагуляции.

Добавление к терапии ИАПФ или Амл/Вал систематических тренировок обеспечило достоверное снижение уровня глюкозы в крови у больных с сочетанной сердечно-легочной патологией: соответственно на -6,6% (исходно 5,7±0,4 ммоль/л и через 4 мес 5,3±0,4 ммоль/л,  $p<0,01$ ) и на -12,5% (исходно 6,6±1,9 ммоль/л и через 4 мес 5,7±1,3 ммоль/л,  $p<0,01$ ).

СКФ в течение всего периода наблюдения оставалась стабильной и составляла: в 1-й группе исходно 67,7±20,9 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и через 4 мес 69,5±19,2 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $p>0,05$ ), во 2-й группе 76,4±17,9 и 78,6±16,4 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $p>0,05$ ) соответственно.

Концентрация мочевой кислоты достоверно была без динамики в группе ФТ+ИАПФ, но достоверно снижалась (на 16,7%,  $p<0,01$ ) в группе ФТ+Амл/Вал.

### Динамика показателей психологического статуса и качества жизни

Курящие больные с сочетанной сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологией с целью оценки психологического состояния и качества жизни заполняли опросники до и через 4 мес наблюдения.

По шкале HADS субклинические проявления тревожности встречались в 1-й группе исходно у 8 (66,7%) и через 4 мес только у 3 (25%) больных ( $p<0,01$ ). Клинические проявления тревожности исходно имелись у 3 (25%) больных, но через 4 мес они не были выявлены ни у одного больного (0%,  $p<0,01$ ).

Во 2-й группе до начала ФТ и приема препарата Амл/Вал субклинические симптомы тревожности были у 12 (66,7%) человек, а через 4 мес лечения – только у 6 (33,3%) больных ( $p<0,001$ ); также отмечено сокращение числа больных с клиническими проявлениями тревожности (с 5 человек до 0,  $p<0,01$ ).

Субклинические симптомы депрессии, оцениваемые по шкале HADS, в 1-й группе исходно выявлялись у 8 (66,7%) больных и через 4 мес – только у 3 (25%), клинические симптомы исходно были у 3 (25%) и через 4 мес – ни у одного из больных (0%,  $p<0,01$ ). Во 2-й группе исходно субклинические симптомы депрессии регистрировались у 13 (72,2%) и через 4 мес лечения – только у 3 (16,7%) больных ( $p<0,01$ ), а клинические симптомы депрессии имелись исходно у 3 (16,7%) и через 4 мес – ни у одного человека (0%,  $p<0,01$ ), что, очевидно, можно объяснить улучшением клинического состояния больных.

В исследовании применялся респираторный опросник госпиталя Святого Георгия (табл. 8). Исходно различий между группами по анализируемым показателям (симптомы, активность и влияние) обнаружено не было. Через 4 мес у больных обеих групп наметилась достоверно положительная динамика в виде снижения выраженности таких категорий КЖ, как «симптомы», – на 12,9% ( $p<0,001$ ) в 1-й группе и 10,9% ( $p<0,001$ ) – во 2-й, «активность» – на 24,1% ( $p<0,001$ ) и 26,9% ( $p<0,001$ ) соответственно, «влияние» – на 31,8% ( $p<0,001$ ) и 31,7% ( $p<0,001$ ).

Исходно больные обеих групп не различались по показателям КЖ, оцениваемым по опроснику SF-36 (табл. 9). Через 4 мес у тренировавшихся больных, как на терапии ИАПФ, так и Амл/Вал, наблюдалось улучшение показателей общего состояния здоровья на 92,3% ( $p<0,001$ ) и 87,3% ( $p<0,001$ ) соответственно за счет физического (на 89,4%,  $p<0,001$  и 81,7%,  $p<0,001$ ) и психического состояния (на 28,1%,  $p<0,001$  и 27,3%,  $p<0,001$ ). Это отражало повышение субъективной оценки больными своего здоровья и уверенности в положительных результатах проводи-

мого лечения. Об этом свидетельствовало уменьшение интенсивности болевых ощущений у больных 1-й группы (на 80,7%,  $p < 0,001$ ) и 2-й (на 84,5%,  $p < 0,001$ ).

При этом в обеих группах имело место повышение показателя, характеризующего социальное функционирование, – на 54,5% ( $p < 0,001$ ) в 1-й группе и на 47,7% – во 2-й ( $p < 0,001$ ), ролевое функционирование – за счет физического (на 271,5%,  $p < 0,001$  и 200,1%,  $p < 0,001$  соответственно) и эмоционального (на 200,1%,  $p < 0,001$  и 181,5%,  $p < 0,001$  соответственно) состояний. Кроме того, в обеих группах больных, прошедших курс ФТ и получавших либо ИАПФ, либо АК/БРА в составе стандартной терапии, заметно увеличилась жизненная активность (на 53,8%,  $p < 0,001$  и 54,2%,  $p < 0,001$  соответственно), отражающая их субъективное ощущение бодрости, прилива сил и снижения утомляемости.

## Обсуждение

Физическая реабилитация – основа кардиологической и пульмонологической реабилитации. Целями применения программы систематических ФТ являются редуцирование клинических симптомов болезни, повышение переносимости ФН и уровня ежедневной ФА, улучшение качества жизни и психоэмоционального статуса, увеличение социальной активности, а в конечном итоге – предотвращение развития серьезных осложнений, связанных с сердечно-сосудистой и дыхательной патологиями.

Вовлечение больных с коморбидной патологией – ССЗ (ИБС и АГ) и ХОБЛ в программы реабилитации – сложная практическая задача. Известно, что процент участия в программах реабилитации пациентов, страдающих ХОБЛ, очень низкий (3–16%) [25]. Показано, что наличие ХОБЛ у больного с ИБС (перенесшего ИМ и/или подвергнутого оперативным вмешательствам на сосудах сердца) достоверно снижает его участие в реабилитационных программах. Курение также относится к факторам низкой приверженности больных реабилитационным программам [26–28].

По данным M.Bustamante и соавт., строгими предикторами неприверженности больных кардиореабилитационным программам были курение (относительный риск – ОР 4,41, 95% доверительный интервал – ДИ 1,25–15,62;  $p = 0,02$ ) и физическое состояние здоровья, оцениваемое по опроснику SF-36, величиной менее 50 баллов (ОР 11,47; 3,99–32,99;  $p < 0,0001$ ) [29]. Это подтвердили и результаты исследования K.Türk-Adaşlı и соавт., в которое вошли 38 центров и 6874 пациента (из них 67,6% были вовлечены в программы реабилитации) [30]. Факт курения снижал вовлеченность пациентов в программы реабилитации в большей степени – на 41% (ОР 0,59, 95% ДИ 0,44–0,78), наряду с выявляемой депрессией – на 44% (ОР 0,56, 95% ДИ 0,36–0,88) и ХСН – на 60% (ОР 0,40, 95% ДИ 0,22–0,72). Среди других факторов, в меньшей степени влияющих на приверженность пациентов реабилитации, были диабет (ОР 0,58, 95% ДИ 0,37–0,89), ИМ без интервенционного вмешательства (ОР 0,56, 95% ДИ 0,36–0,88) и возраст 65 лет и старше (ОР 0,81, 95% ДИ 0,74–0,90).

Экспозиция времени курения связана с негативным кумулятивным эффектом. В нашем исследовании длительность курения составляла 37,9 года в 1-й группе и 36,4 года – во 2-й. Доказано, что продолжительное курение способствует прогрессированию ССЗ и ХОБЛ, а также снижает эффективность дей-

ствия многих препаратов, назначаемых при сочетанной патологии [31]. Установлено, что пациенты, продолжавшие курить после окончания программ реабилитации, имели риск сердечно-сосудистых осложнений выше на 56% против никогда не куривших, выше на 40% против давно бросивших курить и выше на 14% против недавно бросивших курить.

Настоящее исследование у больных с ССЗ (ИБС+АГ) и ХОБЛ продемонстрировало позитивное влияние 4-месячного курса ФТ на статус курения: отмечалось сокращение количества выкуриваемых сигарет на 20,8±5,2 штуки ( $p < 0,001$ ) в группе ФТ+ИАПФ и 25,6±4,2 ( $p < 0,001$ ) – в группе ФТ+БРА/АК, т.е. независимо от сопутствующей терапии (статинами, АСК, диуретиками, ИАПФ или АК/БРА). Ранее нами не было отмечено такого «антитабачного» эффекта на той же стандартной терапии, но при отсутствии систематических ФТ [32]. Это важный положительный эффект систематических ФТ, поскольку известно, что заболеваемость ИМ увеличивается в 6 раз у женщин и в 3 раза у мужчин, выкуривающих 20 сигарет ежедневно [33]. В исследовании INTERHEART установлено, что каждые 5 выкуриваемых сигарет повышают риск развития ОИМ на 38%, тогда как 40 сигарет в день – на 900% [34].

Результаты исследования EUROASPIRE III survey показали, что 52,8% пациентов с ИБС, участвующих в программах кардиореабилитации (в среднем 15 мес), отказались от курения [33]. Риск отказа от курения у пациента на фоне кардиореабилитационных программ, с включением ФТ, увеличивается от 48,5% ( $p < 0,05$ ) – при участии в 9-месячной программе реабилитации CARIMAP до 73% ( $p < 0,001$ ) – при участии в 15-месячной программе EUROASPIRE III survey [33, 34].

Среди других позитивных моментов влияния ФТ нами были отмечены некоторое снижение ИМТ (исходно большинство пациентов в исследовании имели избыточную массу тела), а также достоверное уменьшение ЧСС как в группе ФТ+ИАПФ (на 3,7±4,4 уд/мин), так и в группе ФТ+Амл/Вал (на 6,4±4,1 уд/мин),  $p = 0,09$  между группами. Как видно, на фоне приема Амл в составе фиксированной комбинации Эксфорж® у больных с ИБС+АГ и ХОБЛ не наблюдалось роста ЧСС, который может встречаться при приеме АК дигидропиридинового ряда.

Применение дополнительно к ФТ терапии в виде ИАПФ или Амл/Вал, обладающих доказанным антигипертензивным эффектом, обеспечивало у больных снижение уровней офисного АД в одинаковой степени. При этом по данным СМАД у курящих и тренировавшихся больных введение в стандартную терапию фиксированной комбинации Амл/Вал при сравнении с группой ФТ+ИАПФ приводило к более заметному снижению среднесуточного САДмакс (на -3 мм рт. ст.,  $p < 0,05$ ), дневных САДмакс (на -4,4 мм рт. ст.,  $p < 0,05$ ) и САДср (на -1,6 мм рт. ст.,  $p < 0,05$ ), ночного САДмакс (на -1,2 мм рт. ст.,  $p < 0,05$ ) и ВДАД в ночные часы (на -1,6 мм рт. ст.,  $p < 0,05$ ). Важно отметить и более заметное снижение СУП САД и СУП ДАД при выполнении ФТ на терапии, включающей комбинацию АК/БРА.

Возможность адекватного контроля уровня АД в ночные и ранние утренние часы – важная составляющая эффективного лечения больных с коморбидными состояниями (курение, АГ, ИБС и ХОБЛ). Данные метаанализа показали, что снижение уровня САД даже на 2 мм рт. ст. связано с заметным уменьшением риска ССО: смертности от ИБС – на 7% и смертности от инсульта – на 10% [37]. Поскольку для пациента важна «борьба» за каждый 1 мм рт. ст., то пред-

почтение следует отдавать лекарственным формам с большим антигипертензивным потенциалом.

Следует отметить положительный факт снижения уровней САД и ДАД на пике ФН при ВЭМ-пробе через 4 мес в обеих группах. При этом на фоне систематических ФТ у больных, принимавших Амл/Вал, удалось предотвратить активный прирост ДАД на пике ФН: он был в 1,8 раза меньше, чем у получавших один из ИАПФ ( $p < 0,05$ ).

У больных с ИБС (в том числе в сочетании с АГ, СД, СН) при применении как ФТ, так и медикаментозной терапии преследуется цель уменьшения количества приступов стенокардии и эпизодов ишемии миокарда, а также увеличения основных показателей ФРС [38–42]. Толерантность к ФН через 4 мес ФТ увеличилась в обеих группах, но в большей степени при добавлении Амл/Вал (на 51,4%,  $p < 0,001$ ), чем на ИАПФ (на 32,3%,  $p < 0,001$ ), так же как и общая продолжительность ФН (на 51,6%,  $p < 0,001$  и 41,4%,  $p < 0,001$  соответственно). Определено, что продолжительность ФН при нагрузочном тесте является важным предиктором развития повторного ИМ [43]. Пациенты, выполняющие ФН более 15 мин на тредмиле, имели меньший (на 44%) риск развития будущих ССО в сравнении с больными, выполнявшими ФН менее 15 мин (ОР 0,56, 95% ДИ 0,38–0,82,  $p = 0,003$ ), а также лучшую выживаемость (ОР 0,35, 95% ДИ 0,13–0,98,  $p = 0,05$ ). Время до развития приступа стенокардии во время ВЭМ-пробы после ФТ у получавших Амл/Вал увеличилось в большей степени (на 29,1%,  $p < 0,05$ ) против принимавших терапию ИАПФ.

В настоящем исследовании у курящих больных АГ с ИБС и ХОБЛ показана возможность посредством 4-месячного курса систематических ФТ, сочетающихся как с терапией ИАПФ, так и с приемом фиксированной комбинации АК/БРА, улучшать структурно-функциональные характеристики ЛЖ и снижать давление в малом круге кровообращения по данным ЭхоКГ. В то же время степень уменьшения гипертрофии ЛЖ была более заметной при добавлении к систематическим ФТ фиксированной комбинации Амл/Вал (ИММЛЖ снижался на  $-16,72 \pm 7,33$  г/м<sup>2</sup>,  $p < 0,01$  против  $-9,91 \pm 10,73$  г/м<sup>2</sup>,  $p < 0,05$  на терапии ИАПФ). Согласно данным P.Verdecchia и соавт. увеличение ИММЛЖ на каждые 39 г/м<sup>2</sup> сопровождалось повышением риска развития основных ССО на 40% [44].

Под влиянием 4-месячного курса ФТ на фоне сопутствующей терапии ИАПФ или АК/БРА у курящих больных с сочетанной патологией (ИБС, АГ и ХОБЛ) произошло достоверное улучшение показателей, характеризующих степень выраженности обструктивного синдрома. Этот факт расценивается как положительный. Причем сочетание систематических ФТ умеренной интенсивности именно с терапией Амл/Вал продемонстрировало явные преимущества в повышении МОС потока на уровне мелких (МОС<sub>75</sub>) бронхов ( $p < 0,05$ ) и приросте ОФВ<sub>1</sub> ( $p = 0,05$ ). D.Hole и соавт. выявили достоверную обратную зависимость ОФВ<sub>1</sub> с риском смерти вследствие ИБС и риском развития мозгового инсульта [45].

Включение Вал в терапию больных с ИБС и АГ, сочетающихся с ХОБЛ, способствует снижению активности воспалительного процесса, оксидативного стресса, подавлению агрегации тромбоцитов, повышению функциональной активности эндотелия сосудов большого и малого круга кровообращения [46, 47]. Дигидропиридиновый АК – Амл также является перспективным в лечении больных с сочетанной патологией в силу своего вазодилатирующего эффекта

на сосуды малого круга кровообращения, особенно при обострении легочного процесса, когда степень гипоксемии выражена особо значимо. Сокращение гладкой мускулатуры бронха, секреторная активность слизистых желез бронхиального дерева, высвобождение биологически активных веществ – все это кальцийзависимые процессы. АК могут благоприятно воздействовать на такие патологические звенья бронхиальной обструкции, как бронхоспазм, гиперсекреция слизи и воспалительный отек слизистой оболочки бронхов.

Очень важно у больных с сочетанной сердечно-бронхиальной патологией при выборе лекарственной терапии помнить как о снижении сердечно-сосудистого риска, так и об улучшении клинических исходов ХОБЛ. G.Mancini и соавт. проанализировали влияние ИАПФ и БРА на конечные клинические точки у больных ХОБЛ [48]. У больных ХОБЛ с низким риском ССО снижение госпитализаций из-за ХОБЛ на фоне приема БРА составило 14% ( $p = 0,006$ ) против отсутствия таковой динамики на ИАПФ; снижение общей смертности – на 39% ( $p < 0,0001$ ) против 26% ( $p < 0,0001$ ) соответственно; снижение комбинированного риска ИМ + смерть – на 34% ( $p < 0,0001$ ) против 19% ( $p = 0,0004$ ) соответственно. У больных ХОБЛ, подвергнутых реваскуляризации миокарда, снижение риска развития ИМ на фоне приема БРА было на 30% ( $p = 0,042$ ) против терапии ИАПФ на 31% ( $p = 0,0004$ ); снижение риска ИМ + смерть – на 29% ( $p = 0,0054$ ) против 23% ( $p = 0,0008$ ) соответственно. Причем снижение общей смертности у этой категории больных наблюдалось только на БРА (на 37%,  $p = 0,001$  против отсутствия ее на терапии ИАПФ). Таким образом, назначение БРА больным ХОБЛ с любым уровнем сердечно-сосудистого риска имело определенные преимущества как в профилактике серьезных ССО, так и в предотвращении госпитализации по причине обострения ХОБЛ.

Среди позитивных эффектов систематических ФТ умеренной интенсивности называется факт снижения концентрации фибриногена крови [38]. Известно, что повышение уровня фибриногена свидетельствует о внутрисосудистом отложении фибрина, ведет к увеличению вязкости крови, агрегации тромбоцитов и, как следствие, усилению процессов тромбогенеза. Установлено, что у пациентов с коронарной болезнью сердца с уровнем фибриногена более 4,0 г/л риск развития ССО, включая ИМ, смерть, значительно повышается [49]. Сочетание систематических ФТ с кардиотропной терапией может усиливать данное благоприятное влияние на содержание фибриногена в крови, которое достоверно ( $p < 0,05$ ) было более выражено на фоне приема Амл/Вал.

Интересным оказался факт снижения уровня мочевой кислоты (на 16,7%,  $p < 0,01$ ) при сочетании ФТ с Амл/Вал. Это важный клинический эффект фиксированной комбинации (в первую очередь за счет влияния Вал), поскольку сегодня имеются сообщения о доказанной роли избытка мочевой кислоты в развитии гипертрофии миокарда при АГ, а также о ее связи с повышенным риском ССО и смертности у больных с ИБС, АГ и ХСН.

Тревожность и депрессия часто встречаются у пациентов с ИБС, АГ, ХОБЛ и в определенной степени ухудшают клиническое течение болезни, а также результаты терапевтических вмешательств. Выполненное нами исследование показало, что 4-месячный курс ФТ в сочетании с кардиопротективной терапией (ИАПФ или АК/БРА) уменьшает симптомы тревож-

ности и депрессии (по шкале HADS), улучшает показатели физического и психоэмоционального здоровья, а также других параметров, указывающих на повышение КЖ больных и социальную активность пациента (по опроснику госпиталя Святого Георгия и SF-36). Все это свидетельствовало о положительной оценке больными с коморбидными состояниями результатов проводимой амбулаторной реабилитации и медикаментозной терапии (с включением статинов, АСК,  $\beta$ -АБ, ИАПФ или АК/БРА), а также подчеркивало возросшее у них субъективное ощущение бодрости, прилива сил и снижения утомляемости.

### Заключение

Таким образом, включение больных с очень высоким риском ССО – курящих, перенесших ОИМ и страдающих стенокардией напряжения III ФК, АГ и ХОБЛ в короткую (4-месячную) программу контролируемой физической реабилитации III этапа (в амбулаторных условиях) дает положительный клинический эффект. Этот эффект усиливается при сочетании ФТ с кардиопроактивной терапией (ИАПФ или АК/БРА) и характеризуется высокой антигипертензивной эффективностью, коррекцией объемных показателей сердца, снижением степени хронической бронхообструкции, улучшением параметров психо-социального статуса и качества жизни. При этом присоединение к ФТ фиксированной комбинации Амл/Вал (препарат Эксфорж®) обеспечивало наиболее благоприятные изменения ряда изучаемых показателей, способных влиять на клиническое состояние больного и риск сердечно-легочных осложнений.

### Литература/References

- Balkissoon R, Lommatzsch S, Carolan B, Make B. Chronic obstructive pulmonary disease: a concise review. *Med Clin North Am* 2011; 95: 1125–41.
- Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP et al. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest* 2005; 128: 2068–75.
- Holguin F, Folch E, Redd SC et al. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest* 2005; 128: 2005–11.
- Selvaraj CL, Gurm HS, Gupta R et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a predictor of mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2005; 96: 756–9.
- Kjoller E, Kober L, Iversen K, Torp-Pedersen C. Importance of chronic obstructive pulmonary disease for prognosis and diagnosis of congestive heart failure in patients with acute myocardial infarction. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 71–7.
- Salisbury AC, Reid KJ, Spertus JA. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on post-myocardial infarction outcomes. *Am J Cardiol* 2007; 99: 636–41.
- Irisbren C, Teccaia IS, Sydney S, Friedman GD. Effect of cigar smoking on the risk of cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, and cancer in men. *N Engl J Med* 1999; 343: 1773–80.
- Antthonisen NR, Connett JE, Enright PL et al. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 333–9.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2013*. Available from: [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2013\\_Feb20.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf). Accessed July 20, 2013.
- Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187 (4): 347–65.
- Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33 (5): 1165–85.
- American Thoracic Society, European Respiratory Society. *Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. A statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159 (4 Pt. 2): S1–S40.
- Wüst RC, Degens H. Factors contributing to muscle wasting and dysfunction in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007; 2 (3): 289–300.
- Whittom F, Jobin J, Simard PM et al. Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30 (10): 1467–74.
- Gosker HR, Zeegers MP, Wouters EF, Schols AM. Muscle fibre type shifting in the vastus lateralis of patients with COPD is associated with disease severity: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2007; 62 (11): 944–9.
- Jobin J, Maltais F, Doyon JF et al. Chronic obstructive pulmonary disease: capillarar and fiber-type characteristics of skeletal muscle. *J Cardiopulm Rehabil* 1998; 18 (6): 432–37.
- Barreiro E, Gea J, Corominas JM, Hussain SN. Nitric oxide synthases and protein oxidation in the quadriceps femoris of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 29 (6): 771–8.
- Gosker HR, Hesselink MK, Duimel H et al. Reduced mitochondrial density in the vastus lateralis muscle of patients with COPD. *Eur Respir J* 2007; 30 (1): 73–9.
- Maltais F, Simard AA, Simard C et al. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153 (1): 288–93.
- Johnston K, Grimmer-Somers K. *Pulmonary rehabilitation: overwhelming evidence but lost in translation? Physiother Can* 2010; 62: 368–73.
- Ли В.В., Задионченко В.С., Адашева Т.В. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия – метафизика и диалектика. *КардиоСоматика*. 2013; 1: 5–10. / Li VV., Zadiionchenko VS., Adasheva TV. i dr. *Khronicheskaja obstruktiwnaja bolezn' legkikh i arterial'naja gipertoniia – metafizika i dialektika. Cardiosomatics*. 2013; 1: 5–10. [in Russian]
- Адашева Т.В., Федорова И.В., Задионченко В.С. и др. Антигипертензивная терапия у больных хронической обструктивной болезнью легких: преимущества антагонистов кальция. *Рациональная фармакотер. в кардиологии*. 2008; 5: 39–45. / Adasheva TV., Fedorova IV., Zadiionchenko VS. i dr. *Antigipertenziwnaja terapiia u bol'nykh khronicheskoi obstruktiwnoi bolezn'iu legkikh: preimuschestva antagonistov kalc'ia. Ratsional'naja farmakoter. v kardiologii* 2008; 5: 39–45. [in Russian]
- Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2011). [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com).
- Devereux RA, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613–8.
- Johnston K, Grimmer-Somers K. *Pulmonary rehabilitation: overwhelming evidence but lost in translation? Physiother Can* 2010; 62: 368–73.
- Fischer MJ, Scharloo M, Abbink JJ et al. Drop-out and attendance in pulmonary rehabilitation: the role of clinical and psychosocial variables. *Respir Med* 2009; 103: 1564–71.
- Garrod R, Marshall J, Barley E, Jones PW. Predictors of success and failure in pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J* 2006; 27: 788–94.
- Sabit R, Griffiths TL, Watkins AJ et al. Predictors of poor attendance at an outpatient pulmonary rehabilitation programme. *Respir Med* 2008; 102: 819–24.



29. Bustamante MJ, Valentino G, Krämer V et al. Patient Adherence to a Cardiovascular Rehabilitation Program: What Factors Are Involved? *Int J Clin Med* 2015; 6: 605–14.
30. Turk-Adawi KI, Oldridge NB, Tarima SS et al. Cardiac Rehabilitation Enrollment Among Referred Patients. Patient and organizational factors. *J Cardiopulmon Rehabil Prevent* 2014; 34: 114–22.
31. Hassan HA, Aziz NA, Hassan Y, Hassan F. Does the duration of smoking cessation have an impact on hospital admission and health-related quality of life amongst COPD patients? *Int J COPD* 2014; 9: 493–9.
32. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Сулим Ю.Н., Выгодин В.А. Клиническая эффективность фиксированной комбинации блокатора рецепторов к ангиотензину II вальсартана с антагонистом кальция амлодипином у курящих больных с ССЗ и хронической обструктивной болезнью легких. *Кардио-Соматика*. 2015; 1: 24–35. / Bubnova M.G., Aronov D.M., Sulim Yu.N., Vygodin V.A. Klinicheskaia effektivnost' fiksirovannoi kombinatsii blokatora retseptorov k angiotenzinu II valsartana s antagonistom kallytsia amlodipinom u kuriaschbikh bol'nykh s SSZ i khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'u legkikh. *Cardiosomatics*. 2015; 1: 24–35. [in Russian]
33. Baessler A, Hengstenberg C, Holmer S et al. Long-term effects of in-hospital cardiac rehabilitation on the cardiac risk profile. A case-control study in pairs of siblings with myocardial infarction. *Eur Heart J* 2001; 22: 1111–8.
34. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–52.
35. Prugger Cb, Wellmann J, Heidrich J et al, on behalf of the EUROASPIRE Study Group. Passive smoking and smoking cessation among patients with coronary heart disease across Europe: results from the EUROASPIRE III survey. *Eur Heart J* 2014; 35: 590–8. DOI:10.1093/eurheartj/ehf538.
36. Sturcbio A, Gianni AD, Campana B et al. Coronary Artery Risk Management Programme (CARIMAP) Delivered by a Rehabilitation Day-Hospital. Impact on patients with coronary artery disease. *J Cardiopulmon Rehabil Prevent* 2012; 32: 386–93.
37. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008; 336: 1121–3.
38. Бубнова М.Г., Сеченова Е.В., Аронов Д.М. Оценка эффективности ранней комплексной постстационарной реабилитации больных коронарной болезнью сердца после вмешательства на коронарных сосудах на диспансерно-поликлиническом этапе Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии. 2011; 1: 86–91. / Bubnova M.G., Sechenova E.V., Aronov D.M. Otsenka effektivnosti rannei kompleksnoi poststatsionarnoi reabilitatsii bol'nykh koronarnoi bolezni'u serdtsa posle vmeshatel'stv na koronarnykh sosudakh na dispanserno-poliklinicheskom etape Effektivnaia farmakoter. v kardiologii i angiologii. 2011; 1: 86–91. [in Russian]
39. Аронов Д.М., Красницкий В.Б., Бубнова М.Г. и др. Физические тренировки в комплексной реабилитации и вторичной профилактике на амбулаторно-поликлиническом этапе у больных ишемической болезнью сердца после острых коронарных осложнений. Российское кооперативное исследование. *Кардиология*. 2006; 9: 33–8. / Aronov D.M., Krasnitskii V.B., Bubnova M.G. i dr. Fizicheskie trenirovki v kompleksnoi reabilitatsii i vtorichnoi profilaktike na ambulatorno-poliklinicheskom etape u bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa posle ostrykh koronarnykh oslozhenii. Rossiiskoe kooperativnoe issledovanie. *Kardiologia*. 2006; 9: 33–8. [in Russian]
40. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Красницкий В.Б. и др. от имени исследователей. Клинические эффекты годичной программы физических тренировок у больных АГ трудоспособного возраста, перенесших острый инфаркт миокарда. Российское рандомизированное контролируемое клиническое исследование. *Системные гипертензии*. 2015; 12 (4): 61–8. / Aronov D.M., Bubnova M.G., Krasnitskii V.B. i dr. ot imeni issledovatelei. Klinicheskie efekty godichnoi programmy fizicheskikh trenirovok u bol'nykh AG trudospobnogo vozrasta, pereznesших ostryi infarkt miokarda. Rossiiskoe randomizirovanoe kontroliruemoe klinicheskoe issledovanie. *Systemic Hypertension*. 2015; 12 (4): 61–8. [in Russian]
41. Aronov DM, Bubnova MG, Anzhirova NV, Novikova N.K. Clinical efficacy of physical rehabilitation program in patients after myocardial infarction complicated by congestive heart failure. *Eur J Heart Failure* 2015; 17 (Suppl. 1): 109. DOI:10.1002/ejhf.277.
42. Bubnova MG, Aronov DM, Krasnitsky VB et al. Effectiveness of physical rehabilitation program in hypertensive patients after acute myocardial infarction (A COOPERATIVE RUSSIAN TRIAL). *J Hypertension* 2014; 32 (e-Suppl. 1): e420.
43. Awad-Elkarim AA, Bagger JP, Albers CJ et al. A prospective study of long term prognosis in young myocardial infarction survivors: the prognostic value of angiography and exercise testing. *Heart* 2003; 89: 843–7.
44. Verdecchia P, Schilaci G, Borgioni C et al. Adverse prognosis significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 871–8.
45. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ* 1996; 313: 711–5; discussion 715–716.
46. Seeger H, Mueck AO, Lippert TH. Effects of valsartan and 17-beta-estradiol on the oxidation of low-density lipoprotein in vitro. *Coron Artery Dis* 2000; 11: 347–9.
47. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K et al. Angiotensin II type 1 receptor antagonist decreases plasma levels of tumor necrosis factor alpha, interleukin 6 and soluble adhesion molecules in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 714–21.
48. Mancini GBJ, Etminan M, Zhang B et al. Reduction of Morbidity and Mortality by Statins, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, and Angiotensin Receptor Blockers in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JACC* 2006; 47 (12): 2554–60.
49. Wood D. Established and emerging cardiovascular risk factors. *Am Heart J* 2001; 141 (2): 49–57.

#### Сведения об авторах

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

**Сулим Юлия Николаевна** – врач-кардиолог отд-ния кардиологии и функциональной диагностики ООО «Скандинавский центр здоровья»

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

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

**Выгодин Владимир Анатольевич** – вед. науч. сотр. ФГБУ ГНИЦ ПМ

**Мещерякова Наталья Николаевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. легочной реабилитации и исследования состояния здоровья легочных больных ФГУ НИИ пульмонологии

# Особенности применения зофеноприла и эналаприла у больных со стабильной ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертонией

А.Г.Евдокимова<sup>✉1</sup>, А.В.Сметанин<sup>1,2</sup>, В.В.Евдокимов<sup>1</sup>, Е.В.Коваленко<sup>1</sup>, Е.В.Киякбаева<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;  
<sup>2</sup>ГБУЗ Городская поликлиника №115 Департамента здравоохранения г. Москвы. 123308, Россия, Москва, ул. Демьяна Бедного, д. 8

*Цель исследования* – оптимизация фармакотерапии больных со стабильной ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертонией при применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента: зофеноприла в сравнении с эналаприлом.

*Материал и методы.* Исследовались 80 больных со стабильной стенокардией II–III функционального класса и артериальной гипертонией 1–2-й степени (средний возраст 58,8±8,8 года). Методом случайной выборки больные были поделены на 2 группы наблюдения по 40 человек в каждой: 1-я группа получала зофеноприл, 2-я – эналаприл в составе базисной терапии, включающей нитраты, β-адреноблокатор, статины, ацетилсалициловую кислоту. Длительность наблюдения составила 6 мес. Исходно и в динамике всем больным проводились клинико-лабораторные и инструментальные исследования. Оценивалось качество жизни с помощью Сиэтлского опросника для больных со стенокардией. Проводились суточное мониторирование артериального давления одновременно с электрокардиографией, тредмил-тест по модифицированному протоколу R. Bruce, эхокардиография.

*Заключение.* Применение зофеноприла в большей степени, чем эналаприл, достоверно приводит к улучшению качества жизни, толерантности к физической нагрузке, нормализует суточный профиль артериального давления, уменьшает эпизоды ишемии.

**Ключевые слова:** стабильная стенокардия, артериальная гипертония, зофеноприл, эналаприл.

✉Aevdokimova@rambler.ru

*Для цитирования:* Евдокимова А.Г., Сметанин А.В., Евдокимов В.В. и др. Особенности применения зофеноприла и эналаприла у больных со стабильной ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией. Кардиосомастика. 2016; 7 (2): 42–46.

---



---

## Features of zofenopril and enalapril in patients with stable ischemic heart disease in combination with arterial hypertension

A.G.Evdokimova<sup>✉1</sup>, A.V.Smetanin<sup>1,2</sup>, V.V.Evdokimov<sup>1</sup>, E.V.Kovalenko<sup>1</sup>, E.V.Kiyakbaeva<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>A.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;  
<sup>2</sup>City Clinical Hospital №115 of the Department of Health of Moscow. 123308, Russian Federation, Moscow, ul. Dem'iana Bednogo, d. 8

*Objective.* Optimization of drug therapy in patients with stable coronary heart disease and arterial hypertension (AH) in the application of ACE inhibitors: zofenopril compared with enalapril.

*Material and methods.* We studied 80 patients with stable angina II–III functional class (FC) and AG 1–2 degree (Mean age 58.8±8.8 years) who were randomly divided into 2 groups of observation for 40 people in each: 1 receiving zofenopril, 2 – enalapril – composed of basic therapy consisting of nitrates, β-blocker, statin, aspirin. The duration of follow-up was 6 months. At baseline and in the dynamics of all patients underwent clinical, laboratory and instrumental studies. It evaluated the quality of life through «Seattle questionnaire» for patients with angina. The daily monitoring of blood pressure at the same time with an electrocardiogram, treadmill test according to the modified protocol R. Bruce, echocardiography was conducted.

*Conclusion.* The use of zofenopril, more than enalapril leads to significantly improved quality of life, exercise tolerance, normalizes the diurnal profile of blood pressure, reduces episodes of ischemia.

**Key words:** stable angina pectoris, hypertension, zofenopril, enalapril.

✉Aevdokimova@rambler.ru

*For citation:* Evdokimova A.G., Smetanin A.V., Evdokimov V.V. et al. Features of zofenopril and enalapril in patients with stable ischemic heart disease in combination with hypertension. *Cardiosomatics*. 2016; 7 (2): 42–46.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертония (АГ) широко распространены в мире и России. Это до настоящего времени остается одной из важнейших проблем современной кардиологии и диктует необходимость интенсивного изучения всех аспектов патогенеза ука-

занных заболеваний и подбора оптимальных схем терапии. Для лечения стабильной ИБС используются как хирургические методы (аортокоронарное шунтирование, стентирование, баллонная ангиопластика), так и медикаментозные препараты. Однако хирургические вмешательства, несмотря на возрастаю-

ую популярность, не улучшают прогноз заболевания и в дальнейшем требуют назначения дополнительных лекарственных препаратов, кроме того, в России их применение в настоящее время в силу ряда причин ограничено. Среди лекарственных препаратов, используемых в настоящее время для лечения ИБС, известно 8 групп: нитраты,  $\beta$ -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или сартаны, ацетилсалициловая кислота, статины, метаболические препараты, из которых наибольший антиангинальный эффект оказывают нитраты, тем самым улучшая качество жизни пациентов [1, 2]. Однако известным недостатком длительной терапии нитратами является развитие толерантности. Один из ее механизмов развития – истощение запасов сульфгидрильных (SH) групп, которые служат кофакторами при синтезе экзогенного оксида азота (NO). Кроме того, при длительном приеме нитратов развивается эндотелиальная дисфункция, в частности, возрастает содержание эндотелина-1, что приводит к ряду неблагоприятных эффектов [2].

Как известно, SH-группы содержат некоторые ИАПФ, такие как каптоприл и зофеноприл, следовательно, эти препараты могут служить донаторами SH-соединений при приеме нитратов [3, 4].

Известно, что точкой приложения ИАПФ является ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), имеющая ключевое место в патогенезе как ИБС, так и АГ. Активация этой системы приводит к цепочке неблагоприятных событий, включающих дисфункцию эндотелия, системную вазоконстрикцию, задержку жидкости в организме, поражение органов-мишеней с развитием таких фатальных осложнений, как инфаркт миокарда (ИМ), мозговой инсульт, сердечная недостаточность [4–6].

Таким образом, эффективность ИАПФ, основанная на доказательной медицине, позволяет их применять как при АГ, так и при ИБС (исследования HOPE, EUROPA, SOLVD, PERSPECTIVE, CONSENSUS) [7–11].

В связи с изложенным особую актуальность приобретает проблема поиска оптимального ИАПФ в комплексной терапии стабильной ИБС и АГ, который обладал бы не только органопротективным, гипотензивным, но и возможным антиоксидантным, антиагрегантным эффектом при длительной терапии нитратами.

*Цель исследования* – оптимизация терапии стабильной ИБС в сочетании с АГ при применении ИАПФ зофеноприла в сравнении с эналаприлом в составе комплексной терапии.

## Материалы и методы

В нашем исследовании принимали участие 80 больных, из них 58 мужчин и 22 женщины (средний возраст –  $58,8 \pm 8,8$  года), страдающих ИБС: постинфарктным кардиосклерозом и/или стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса (ФК). Длительность заболевания стенокардией составила в среднем  $7,3 \pm 4,4$  года. Все больные страдали АГ 1–2-й степени, средняя длительность заболевания составила  $8,4 \pm 5,6$  года. Пациенты поступали в стационар для подбора адекватной терапии. Больные включались в исследование после добровольного подписания информированного согласия. Исследование было простым, открытым, контролируемым.

Критерии исключения: острый коронарный синдром; ИМ давностью менее 6 мес; геморрагический

**Таблица 1. Клиническая характеристика больных со стенокардией II–III ФК и АГ 1–2-й степени**

Признаки	1-я группа	2-я группа
Число больных	40	40
Мужчины	30 (75%)	28 (70%)
Женщины	10 (25%)	12 (30%)
Средний возраст, лет	$58,9 \pm 8,29$	$58,78 \pm 9,37$
Стенокардия II ФК (n)	23	20
Стенокардия III ФК (n)	17	20
Средний ФК стенокардии	$2,42 \pm 0,50$	$2,50 \pm 0,51$
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	$149,0 \pm 1,4$	$148,8 \pm 1,2$
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	$88,2 \pm 1,6$	$87,7 \pm 1,6$
ИМ в анамнезе (n)	32 (80%)	32 (80%)
Хроническая сердечная недостаточность I–II ФК по NYHA (n)	21 (53%)	22 (55%)
Средняя доза эналаприла, мг/сут		$24,25 \pm 5,94$
Средняя доза зофеноприла, мг/сут	$37,31 \pm 4,65$	
Количество принимаемых таблеток нитроглицерина в неделю	$8,4 \pm 1,8$	$8,4 \pm 1,9$

инсульт в анамнезе; симптоматическая АГ; хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA); постоянная форма мерцательной аритмии; декомпенсированный сахарный диабет типа 1 или 2; атриовентрикулярная блокада 2–3-й степени; хроническая обструктивная болезнь легких; бронхиальная астма; ангионевротический отек в анамнезе, в том числе на фоне приема ИАПФ; стеноз почечных артерий; значимые заболевания печени и почек.

Методом случайной выборки больные распределялись в 2 группы по 40 человек в каждой. После 3–7 дней «чистого фона» с отменой антигипертензивной терапии пациентам 1-й группы назначался зофеноприл, а 2-й – эналаприл дополнительно к базисной терапии, включающей: ацетилсалициловую кислоту 75 мг/сут, симвастатин 10–20 мг/сут, небиволол 2,5–10 мг/сут, изосорбид-5-мононитрат 20–40–50 мг/сут. За время «отмывочного» периода больные по потребности принимали нитроглицерин, каптоприл 12,5–25 мг или пропранолол 20–40 мг на прием. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Первую неделю пациенты наблюдались в стационаре, затем при стабильном состоянии выписывались и наблюдались амбулаторно. Контрольные визиты в процессе титрования дозы препаратов проходили раз в 2 нед, затем раз в месяц. Целью являлось достижение наибольшей переносимой дозы, которая для эналаприла составила 20–40 мг, для зофеноприла – 30–60 мг. В нашей работе применялись ИАПФ зофеноприл (Зокардис, «Берлин-Хеми», Германия) в таблетках по 7,5–30 мг и ИАПФ эналаприла малеат (Берлиприл, «Берлин-Хеми», Германия) в таблетках по 10 мг. Длительность наблюдения составила 6 мес. В начале и конце исследования пациенты проходили комплексное обследование, включающее подробный клинический осмотр, снятие электрокардиограммы (ЭКГ), суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с одновременной регистрацией ЭКГ с помощью портативного прибора Cardio Tens (Meditech, Венгрия), исследование параметров внутрисердечной гемодинамики с помощью эхокардиографии на аппарате Voluson 730 (США). Уровень толерантности к физической нагрузке контролировали с помощью тред-

**Таблица 2. Динамика клинических показателей (M±sd) у больных со стенокардией II–III ФК и АГ 1–2-й степени на фоне разных схем комплексной терапии**

Показатель	1-я группа (n=40)			2-я группа (n=40)			P <sub>1-2</sub>
	Исходно	Через 6 мес	Δ%	Исходно	Через 6 мес	Δ%	
I ФК стенокардии, n (%)	0	20		0	8		
II ФК стенокардии, n (%)	23	18		20	24		
III ФК стенокардии, n (%)	17	2		20	8		
Средняя величина ФК	2,4±0,5	2,0±0,6**	-19,4	2,5±0,5	2,2±0,7**	-14	<0,05
Количество приступов стенокардии за неделю	29,4±2,5	9,2±1,2**	-68,7	28,6±1,9	16,4±1,4**	-42,8	<0,05
Количество принимаемых таблеток нитроглицерина в неделю	8,4±1,8	2,8±2,1**	-70	8,4±1,9	3,5±0,5**	-42	<0,05
Тредмил-тест, с	365,8±48,4	482,8±72,3**	+33,1	348,4±69,3	425,4±58,3**	+22,1	<0,05
Объем внешней работы, МЕТ	4,6±0,4	6,9±0,3**	+33,3	4,4±0,3	6,7±0,2**	+34,3	>0,05
Средний балл качества жизни по Сиегтлскому опроснику	73,1±3,9	83,2±2,1**	+13,8	72,6±4,2	78,2±2,3*	+7,7	<0,05

Здесь и далее в табл. 3, 4: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$  относительно исходных значений.

мил-теста по модифицированному протоколу R.Bruse. Оценка качества жизни проводилась с использованием Сиегтлского опросника для больных стенокардией (SAQ). О вазоконстрикторной функции судили по уровню эндотелина-1 высокочувствительным методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов ELISA (США). Для определения использовался планшетный иммуноферментный ридер «Униплан» (Россия).

Степень выраженности оксидативного стресса оценивалась по содержанию малонового диальдегида (МДА) в образцах венозной крови по методу М.С.Гончаренко и соавт. Активность супероксиддисмутазы (СОД) и общего антиоксидантного статуса определяли на многоканальном приборе – анализаторе Sapphire (Япония) с наборами реактивов Ransod и Randox (Англия) соответственно. Для оценки динамики состояния окислительного баланса нами рассчитывался индекс окислительной устойчивости (ИОУ) плазмы по формуле:  $ИОУ = СОД / МДА$ .

Реологические свойства крови определяли с использованием вискозиметра ротационного типа АКР-2 путем ее центрифугирования при различных скоростях сдвига (20, 100 и 200 оборотов в секунду).

Исследование тромбоцитарного звена гемостаза проводили на фотоэлектроколориметре КФК-2МП по методу Vorn в модификации В.Г.Лычева. Определялась спонтанная и индуцированная агрегация тромбоцитов. В качестве индуктора агрегации использовали аденозиндифосфат в конечной концентрации 2 мкМ.

Исследование состояния липидного спектра крови проводили ферментативным методом с использованием реактивов фирмы Boehringer Mannheim.

Для статистической обработки результатов использовался пакет программ Statistica 6.0. Статистически значимым считался уровень  $p < 0,05$ . Данные представлены в виде среднего ± ошибка среднего.

## Результаты и обсуждение

Через 6 мес наблюдения в обеих группах произошли положительные сдвиги: улучшились клинические показатели, толерантность к физической нагрузке. Достоверно уменьшился средний ФК стенокардии, причем часть больных (больше в 1-й группе) перешла в I ФК. По данным тредмил-теста возросла толерантность к физической нагрузке и увеличилось время его проведения. Качество жизни по опроснику SAQ, отражающее самооценку больных со стенокардией, достоверно улучшилось в обеих группах.

К концу наблюдения в 1-й группе на фоне применения зофеноприла произошло выраженное достоверное снижение числа приступов стенокардии и принимаемого по потребности нитроглицерина на 69,7% и 66,7% соответственно, в контрольной группе – на 42,6% и 42% соответственно. Таким образом, согласно полученным результатам исследования, по большинству показателей положительные эффекты в 1-й группе были достоверно более выражены, чем в контрольной группе. Межгрупповые различия достигли статистической значимости ( $p < 0,05$ ). Динамика клинических показателей в группах наблюдения представлена в табл. 2.

По данным СМАД отмечено следующее: исходно в обеих группах наблюдения отмечалось повышение среднедневных, средненочных и среднесуточных значений систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) при нормальных показателях частоты сердечных сокращений (ЧСС). Стабильно регистрировался уровень среднедневного ДАД  $> 90$  мм рт. ст. Была увеличена вариабельность АД, в обеих группах различия исходных показателей носили недостоверный характер (все  $p_{1-2} > 0,05$ ). На фоне проведенной терапии в обеих группах произошло достоверное снижение основных показателей САД и ДАД за сутки и межгрупповые различия оказались недостоверными ( $p > 0,05$ ). Достоверные межгрупповые различия были выявлены по динамике суточного индекса САД, вариабельности САД и ДАД ( $p_{1-2} < 0,05$ ). Динамика показателей СМАД представлена в табл. 3. В то же время при анализе данных суточного мониторирования ЭКГ было выявлено достоверно более выраженное снижение числа и длительности эпизодов безболевой ишемии миокарда (ББИМ) в 1-й группе наблюдения ( $p_{1-2} < 0,05$ ). Кроме того, в группе зофеноприла в начале исследования никому из пациентов не понадобилась назначать ретардную форму изосорбид-5-моонитрата, в контрольной группе по потребности 8 пациентам назначался изосорбид-5-моонитрат ретард в дозе 50 мг/сут на 1-й неделе лечения.

Назначение зофеноприла в дозе от 15 до 60 мг 1 раз в сутки позволяет контролировать уровень АД в течение 24 ч, не влияя на циркадианный ритм АД. Зофеноприл потенцирует действие изосорбид-5-моонитрата, уменьшая тем самым частоту и интенсивность эпизодов стенокардии, а также частоту и длительность эпизодов ББИМ, что значительно снижает риск развития осложнений (острый коронарный синдром, ИМ, внезапная сердечная смерть) [4, 12].

**Таблица 3. Динамика показателей СМАД (M±sd) с одновременной регистрацией ЭКГ у больных со стенокардией II–III ФК и АГ 1–2-й степени на фоне разных схем терапии**

Показатель	1-я группа (n=40)			2-я группа (n=40)			P <sub>1-2</sub>
	Исходно	Через 6 мес	Δ%	Исходно	Через 6 мес	Δ%	
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	149,0±1,4	126,1±2,3**	-15,4	148,8±1,2	125,4±2,4**	-15,7	>0,05
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	88,2±1,6	72,1±2,1**	-18,2	87,7±1,6	70,9±3,2**	-19,1	>0,05
Среднедневное САД, мм рт. ст.	158,8±3,7	135,1±2,7*	-14,9	156,6±2,2	134,5±3,8*	-14,1	>0,05
Среднедневное ДАД, мм рт. ст.	99,3±2,1	81,5±3,2*	-17,9	98,3±1,6	73,9±3,5*	-18,7	>0,05
Среднечасовое САД, мм рт. ст.	142,4±1,5	114,9±2,7*	-19,3	128±2,6	106,4±2,8*	-16,9	>0,05
Среднечасовое ДАД, мм рт. ст.	83±3,1	66,3±2,2*	-20,1	78±2,3	56,7±4,1*	-21,2	>0,05
ЧСС среднесуточная	81,4±10,8	66,2±11,2**	-18,7	82,5±11,2	66,6±9,7**	-19,3	>0,05
Временной гипертонический индекс САД, %	49,1±4,5	24,4±5,3**	-50,2	48,8±1,6	24,7±2,7**	-49,3	>0,05
Временной гипертонический индекс ДАД, %	42,4±1,7	25,1±4,2**	-40,9	43,8±2,4	27,5±3,4**	-37,2	>0,05
Суточный индекс САД, %	12,6±2,8	17,2±2,4*	+36,1	15,0±1,2	17,8±1,4*	+18,5	<0,05
Суточный индекс ДАД, %	20,9±2,2	23,0±3,1*	+10,1	20,3±2,1	22,7±2,3*	+12,0	>0,05
Вариабельность САД	10,6±3,1	9,8±2,5	-7,6	11,4±2,4	10,2±2,1*	-10,5	<0,05
Вариабельность ДАД	9,1±2,3	8,3±2,1	-8,8	8,4±2,1	7,3±1,9*	-13,1	<0,05
Пациенты с ББИМ, %	90,0	47,5	-47,4	82,5	77,5	-30	<0,05
Число пациентов с ББИМ	36	19	-47,4	33	23	-30	<0,05
Число эпизодов ББИМ	14,1±6,9	4,7±3,1**	-66,8	12,8±7,5	7,4±6,3**	-42,4	<0,01
Длительность эпизодов ББИМ, мин	30,2±8,7	6,6±4,2**	-78,2	28±5,6	15,2±4,8**	-45,8	<0,01

**Таблица 4. Динамика ЭхоКГ-показателей (M±sd) у больных со стенокардией II–III ФК и АГ 1–2-й степени на фоне разных схем комплексной терапии**

Показатель	1-я группа (n=40)			2-я группа (n=40)			P <sub>1-2</sub>
	Исходно	Через 6 мес	Δ%	Исходно	Через 6 мес	Δ%	
Левое предсердие, см	3,6±0,2	3,4±0,2*	-4,8	3,5±0,1	3,4±0,2*	-4,1	>0,05
КДР, см	5,9±0,2	5,3±0,1*	-9,8	5,9±0,2	5,4±0,2*	-9,2	>0,05
КСР, см	4,5±0,1	4,2±0,2	-7,4	4,5±0,2	4,1±0,1*	-8,1	>0,05
Индекс КДО, мл/м <sup>2</sup>	110,3±6,8	89,1±6,1**	-19,2	108,1±6,1	89,9±6,9*	-16,8	>0,05
Индекс КСО, мл/м <sup>2</sup>	43,5±3,7	34,3±5,7**	-21,2	42,8±3,4	33,3±3,7**	-22,3	>0,05
ФВ, %	53,5±4,2	57,1±3,8*	+6,8	54,3±3,8	58,3±4,2*	+7,4	>0,05
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	137,8±6,7	118,8±6,0**	-13,8	136,1±5,8	121,8±6,3**	-10,5	<0,05
ОПСС, дин·с·см <sup>-5</sup>	1360,4±62,9	1160,4±58,6**	-14,7	1387,7±65,6	1232,3±72,1**	-11,2	<0,05
Е/А	0,85±0,09	1,01±0,07**	+18,8	0,83±0,08	1,02±0,04**	+15,8	<0,01

### Изменения показателей внутрисердечной гемодинамики в процессе лечения больных со стенокардией II–III ФК и АГ 1–2-й степени

Параметры внутрисердечной гемодинамики исходно и через 6 мес лечения оценивались у 80 больных со стабильной стенокардией II–III ФК и АГ 1–2-й степени, динамика которых представлена в табл. 4. Как видно, в обеих группах исходно наблюдалось увеличение конечного диастолического объема (КДО) и конечного диастолического размера (КДР) левого желудочка (ЛЖ). Конечный систолический объем (КСО) и конечный систолический размер (КСР) находились на верхней границе нормы, фракция выброса (ФВ) ЛЖ не была ниже критического уровня и составила в среднем 53,5±4,2% и 54,3±3,8% соответственно. Толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) составила в среднем 1,24±0,11 см и 1,21±0,09 см. Толщина задней стенки ЛЖ была 1,24±0,1 см и 1,2±0,1 см. Отмечалось повышение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). По средним данным было отмечено увеличение индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) до 137,8±6,7 г/м<sup>2</sup> и 136,1±5,8 г/м<sup>2</sup> соответственно в 1 и 2-й группах.

При анализе полученных результатов в обеих группах получена сопоставимая положительная динамика

как в размере левого предсердия, КДР, КСР, индекс КДО, индекс КСО на фоне незначительного прироста ФВ ЛЖ, причем по этим показателям межгрупповые различия оказались недостоверными ( $p>0,05$ ). В то же время динамика ИММЛЖ, ОПСС и показателя Е/А как показателя диастолической дисфункции миокарда ЛЖ была достоверно более выраженной в 1-й группе наблюдения ( $p<0,01$ ). Таким образом, при применении зофеноприла нами получены более выраженные положительные эффекты, которые можно объяснить следующими механизмами:

- класс-эффект: уменьшение уровня ангиотензина II, снижение АД и ОПСС;
- увеличение содержания кининов;
- стойкое ингибирование тканевой сердечной РААС;
- эндотелийзависимая вазодилатация;
- усиление антиишемического действия нитратов;
- повышение активности аденозинтрифосфатзависимых K<sup>+</sup>-каналов;
- антиоксидантное действие за счет наличия SH-групп;
- уменьшение реперфузионного повреждения миокарда [3, 6, 12, 13].

Особые свойства зофеноприла выгодно отличают его от эналаприла.

По итогам выполненного исследования у пациентов обеих групп была выявлена положительная динамика в клиническом состоянии: уменьшились слабость, головная боль и головокружение, возросла толерантность к физической нагрузке, по данным тредмил-теста, повысилось качество жизни. Уменьшилось количество приступов стенокардии и принимаемых таблеток нитроглицерина. Улучшилось качество жизни, нормализовались показатели СМАД. В то же время 8 пациентам 2-й группы, принимавшим эналаприл, на 1-й неделе лечения понадобилось назначение ретардной формы изосорбида мононитрата в дозе 50 мг с последующей его отменой при стабилизации состояния. Ни у кого из пациентов 1-й группы на фоне приема зофеноприла не было необходимости в назначении пролонгированного изосорбид-5-мононитрата. При анализе суточного мониторирования ЭКГ было выявлено достоверное большее снижение числа и длительности эпизодов ББИМ у пациентов 1-й группы ( $p_{1-2} < 0,01$ ). По данным эхокардиографии зофеноприл приводил к более выраженному достоверному снижению ИММЛЖ, ОПСС, диастолической дисфункции. Положительные эффекты зофеноприла главным образом связаны с длительным ингибированием тканевой сердечной РААС за счет его высокой липофильности, а также с увеличением периода полужизни NO и потенцированием его действия. Имея в своем составе SH-группы, зофеноприл выступает их донатором при образовании экзогенного NO из нитратов, оказывает не только антиоксидантные, но и антиишемические и антипролиферативные эффекты [12, 13].

### Заключение

Применение зофеноприла у больных со стабильной стенокардией II–III ФК в сочетании с АГ 1–2-й степени в большей степени, чем эналаприл, приводит к улучшению клинического состояния, качества жизни, повышению толерантности к физической нагрузке, не требует дополнительного применения антиангинальных препаратов, нормализует суточный профиль АД, уменьшает продолжительность и частоту эпизодов ишемии, снижает выраженность гипертрофии ЛЖ.

### Литература/References

1. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации (2013). *Кардиологический вестник*. 2015; 3: 3–33. / *Diagnostika i lechenie khronicheskoi ishemicheskoi bolezni serdtsa. Klinicheskie rekomendatsii (2013). Kardiologich. vestn.* 2015; 3: 3–33. [in Russian]
2. Марцевич С.Ю. Современные принципы терапии больных ишемической болезнью сердца. *РМЖ*. 2015; 5: 256–9. / *Martsevich S.Iu. Sovremennye printsipy terapii bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa. RMZh.* 2015; 5: 256–9. [in Russian]

### Сведения об авторах

**Евдокимова Анна Григорьевна** – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: Aevdokimova@rambler.ru

**Сметанин Андрей Викторович** – заочный аспирант каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова, врач-кардиолог филиала №1 ГП №79 ГБУЗ ГП №115

**Евдокимов Владимир Вячеславович** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

**Коваленко Елена Викторовна** – доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

**Княкбаева Елена Владимировна** – сотр. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

3. Кукес В.Г., Аникин Г.С. Эффективность зофеноприла при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Системные гипертензии*. 2014; 11 (2): 59–62. / *Kukes V.G., Anikin G.S. Effektivnost' zofenoprila pri serdechno-sosudistykh zabolevaniyakh. Systemnye Gipertenzii*. 2014; 11 (2): 59–62. [in Russian]
4. Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В., Сметанин А.В., Кожина Н.А. Эффективность применения иАПФ у больных ИБС и АГ, основанная на принципах доказательной медицины (фокус на зофеноприл). *Consilium Medicum*. 2014; 16 (10): 61–7. / *Evdokimova A.G., Evdokimov V.V., Smetanin A.V., Kozhina N.A. Effektivnost' primeneniia iAPF u bol'nykh IBS i AG, osnovannaia na printsipakh dokazatel'noi meditsiny (fokus na zofenopril). Consilium Medicum*. 2014; 16 (10): 61–7. [in Russian]
5. Карпов Ю.А. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента как основная терапия у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Consilium Medicum*. 2010; 12 (10): 62–6. / *Karpov Yu.A. Ingibitory angiotenzinprevraschbaushchego fermenta kak osnovnaia terapiia u bol'nykh s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami. Consilium Medicum*. 2010; 12 (10): 62–6. [in Russian]
6. Napoli C. Safety and efficacy of the sulphydryl ACE-inhibitor zofenopril in the management of cardiovascular disease. *Clin Med Ther* 2009; 1: 847–53.
7. Efficacy of Perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–8.
8. Rodriguez-Granillo GA. Long-term effect of Perindopril on coronary atherosclerosis progression (from the Perindopril's Prospective Effect on Coronary Atherosclerosis by Angiography and Intravascular Ultrasound Evaluation [PERSPECTIVE] Study). *Am J Cardiol* 2007; 100: 159–63.
9. Svedberg K, Held P, Kjeksbus J et al. for the CONSENSUS II Study Group. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 678–84.
10. The HOPE Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.
11. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327 (10): 685–91.
12. Барна О.Н. Эволюция ингибиторов АПФ: фокус на зофеноприл. *proCARDIO*. 2013; 1 (167): 6–11. / *Barna O.N. Evoliutsiia ingibitorov APF: fokus na zofenopril. proCARDIO*. 2013; 1 (167): 6–11. [in Russian]
13. Бубнова М.Г. Возможности современного иАПФ зофеноприла в клинической практике: кардиопротективные антиишемические и антиангинальные эффекты. *КардиоСоматика*. 2013; 4 (1): 62–71. / *Bubnova M.G. Vozmozhnosti sovremennogo iAPF zofenoprila v klinicheskoi praktike: kardioprotektivnye antiishemicheskie i antianginal'nye efekty. Cardiosomatics*. 2013; 4 (1): 62–71. [in Russian]

# Феномен длительной приверженности (16 лет) больных физической реабилитацией после перенесенного острого инфаркта миокарда

М.Г.Бубнова<sup>✉1</sup>, В.Б.Красницкий<sup>1</sup>, Д.М.Аронов<sup>1</sup>, Н.К.Новикова<sup>1</sup>, Е.Б.Кадушина<sup>2</sup>, И.Ф.Матвеева<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3;  
<sup>2</sup>ФГБУ Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского Минздрава России. 119991, ГСП-2, Москва, Кропоткинский пер., д. 23

*Цель* – описание влияния систематических физических тренировок (ФТ) на некоторые показатели физической работоспособности (ФРС), а также оценка ежедневной двигательной активности и психологического статуса больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ) и находившихся под наблюдением в течение 16 лет.

*Материал и методы.* Под нашим наблюдением находились 11 пациентов (9 мужчин и 2 женщины), которые после перенесенного ОИМ участвовали в годичной программе реабилитации, основу которой составили контролируемые ФТ средней интенсивности (50–60%). В дальнейшем пациенты продолжили программу ФТ как в лечебном учреждении, так и дома (наблюдение за больными составило 16 лет). Программы систематических ФТ, выполняемые в условиях лечебного учреждения, проводились с небольшими перерывами, в 2014–2015 гг. больные тренировались постоянно (т.е. период непрерывных ФТ составил 2 года), в то же время программу домашних тренировок пациенты старались выполнять постоянно. Проводилось общеклиническое обследование, выполнялся нагрузочный тест на велоэргометре (ВЭМ-проба) по протоколу субмаксимальной нагрузки, оценивались по опросникам двигательная активность, уровень субъективного контроля, уровень тревоги и депрессии и приверженность терапии.

*Результаты.* Уровни артериального давления (АД) у пациентов были стабильными: в 2014 г. (до начала организованных ФТ) систолическое АД (САД) было  $127,9 \pm 15,2$  мм рт. ст. и диастолическое АД (ДАД) –  $74 \pm 6,3$  мм рт. ст. Через 2 года (в 2015 г.) после возобновления организованных ФТ уровень САД несколько снизился – до  $121,2 \pm 7,0$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$  к значению в 2014 г.), уровень ДАД не изменился ( $79,9 \pm 5,4$  мм рт. ст.). В 1999 г. 9 пациентов курили, к 2014 г. – курящих остались 2 человека, т.е. 7 пациентов отказались от курения при поддержке других членов группы. Пациенты контролировали свой уровень холестерина в крови: 4 (36%) пациента посредством диеты и приема статинов, 6 (54,5%) пациентов – только приемом статинов и только 1 пациент – посредством диеты. Двигательная активность у пациентов в 2014 г. оказалась на уровне умеренной ( $77,2 \pm 8,3$  балла по опроснику ОДА23+) и оставалась таковой в 2015 г. У больных сохранялась средняя толерантность к физическим нагрузкам (ФН), и они выполняли одинаковый объем общей физической работы при ВЭМ-пробе в 1999 г. ( $122 \pm 25$  Вт) и в 2015 г. ( $113 \pm 25$  Вт,  $p > 0,05$ ), т.е. через 16 лет. В 2015 г. при сравнении с 1999 на пике ФН отмечены снижение уровня САД на 4,6% ( $p < 0,05$ ), среднего АД на 12% ( $p < 0,01$ ), величины двойного произведения (ДП) на 12,1% ( $p < 0,01$ ), а также повышение показателя экономичности работы сердца по ДП на 33,4% ( $p < 0,01$ ). Средний балл по уровню тревоги был  $5,7 \pm 0,8$  и по уровню депрессии –  $5,8 \pm 0,6$ . Приверженность терапии была высокой у 70% пациентов, т.е. 4 балла (средний балл по группе  $3,8 \pm 0,2$  по шкале комплаентности Мориски–Грина).

*Заключение.* Вовлечение пациентов в программы физической реабилитации в составе группы, в которой налажены социальные отношения, присутствует психологический комфорт и преобладает высокий уровень ответственности за собственное здоровье на фоне хорошей информированности благодаря регулярным контактам с врачом, в существенной мере объясняет феномен длительной высокой приверженности этих пациентов физической реабилитации и лечению.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, аортокоронарное шунтирование, эндоваскулярное вмешательство, длительные физические тренировки, двигательная активность, приверженность.

✉ mbubnova@gnicpm.ru

**Для цитирования:** Бубнова М.Г., Красницкий В.Б., Аронов Д.М. и др. Феномен длительной приверженности (16 лет) больных физической реабилитацией после перенесенного острого инфаркта миокарда. КардиоСоматика. 2016; 7 (2): 47–53.

## The phenomenon of long-term commitment (16 years) patients with physical rehabilitation after acute myocardial infarction

M.G.Bubnova<sup>✉1</sup>, V.B.Krasnitskii<sup>1</sup>, D.M.Aronov<sup>1</sup>, N.K.Novikova<sup>1</sup>, E.B.Kadushina<sup>2</sup>, I.F.Matveeva<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>State Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101990, Russian Federation, Moscow, Petroverigskii per., d. 10, str. 3;  
<sup>2</sup>V.P.Serbsskii State Scientific Center for Social and Forensic Psychiatry. 119991, GSP-2, Russian Federation, Moscow, Kropotkinskii per., d. 23

*Goal.* Description of the influence of systematic physical training (PT) on some indicators of physical performance (Fed) and the assessment of daily locomotor activity and psychological status of patients after myocardial infarction and were followed for 16 years. *Material and methods.* We observed 11 patients (9 men and 2 women) who after acute myocardial infarction (AMI) have participated in a one-year rehabilitation program, the basis of which amounted to the controlled PT of medium intensity (50–60%). Subsequently, patients continued PT program in hospital and in the home environment (observation of patients was 16 years). Programs of systematic PT were performed in a hospital, carried out with a small break in 2014–2015. Patients are constantly

trained (ie the period of continuous PT amounted to 2 years), while a program of home exercises, patients try to perform consistently. They all underwent clinical examination, had a load test performed on a cycle ergometer protocol submaximal loading, questionnaires were evaluated by physical activity, level of subjective control, anxiety and depression and adherence to therapy estimated.

**Results.** Blood pressure (BP) in patients were stable: in 2014 (prior to the beginning of organized PT) systolic blood pressure (SBP) was  $127.9 \pm 15.2$  mm Hg and diastolic blood pressure (DBP) –  $74 \pm 6.3$  mm Hg. In 2 years (2015) after the resumption of organized PT SBP decreased slightly to  $121.2 \pm 7.0$  mm Hg ( $p < 0.05$  to the value in 2014), DBP has not changed ( $79.9 \pm 5.4$  mm Hg).

In 1999, 9 patients were smoking, 2014 – 2 smoking people left, that is, 7 patients to stop smoking with the support of other group members altogether. Patients monitored their cholesterol (LDL) in the blood: 4 patients (36%) through diet and statins, 6 patients (54.5%) – only statins and only one patient – by diet. Motor activity in patients in 2014 was at the level of moderate ( $77.2 \pm 8.3$  by questionnaire ODA23+) and remained so in 2015. Patients remained average tolerance FN and they carried out the same amount of total physical work at HEM-sample and in 1999 ( $122 \pm 25$  W) and in 2015 ( $113 \pm 25$  W,  $p > 0.05$ ), ie, 16 years. In 2015, when compared with the 1999 peak of FN decreased SBP by 4.6% ( $p < 0.05$ ), mean arterial pressure (12%,  $p < 0.01$ ), PD magnitude 12.1% ( $p < 0.01$ ), as well as the rate increase efficiency of the heart by the DP to 33.4% ( $p < 0.01$ ). The average score on the anxiety level was  $5.7 \pm 0.8$  and the level of depression  $5.8 \pm 0.6$ . Adherence to treatment was high in 70% of patients, ie, 4 points (the average score for the group of  $3.8 \pm 0.2$  on a scale of compliance by Moriscki Green).

**Conclusion.** Involving patients in physical rehabilitation program in a group, in which established social relationships, there is the psychological comfort and prevalent sense of high responsibility for their own health on a background of good awareness through regular contact with the doctor to a large extent explains the phenomenon of long-term high level of commitment of these patients physical rehabilitation and treatment.

**Key words:** coronary heart disease, myocardial infarction, coronary artery bypass graft, endovascular intervention, long-term physical exercise, physical activity, commitment.

✉ mbubnova@gnicpm.ru

**For citation:** Bubnova M.G., Krasnitskii V.B., Aronov D.M. et al. The phenomenon of long-term commitment (16 years) patients with physical rehabilitation after acute myocardial infarction. *Cardiosomatics*. 2016; 7 (2): 47–53.

Кардиореабилитация больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ), представляет собой комплексное вмешательство, целью которого является оптимизация их физического, психологического и социального функционирования [1]. Программы кардиореабилитации рассматриваются и как эффективное средство вторичной профилактики, поскольку они направлены на стабилизацию заболевания и предотвращение последующих сердечно-сосудистых осложнений (ССО), смертности и госпитализаций [2, 3]. В этом контексте, т.е. в контексте вторичной профилактики, реальными задачами комплексной кардиореабилитации являются: обучение пациентов в рамках программы «Школа для больных, перенесших ОИМ, и их родственников» с целью информирования их о благоприятном влиянии изменений образа жизни и модификации факторов риска (ФР) на течение заболевания и долгосрочную выживаемость; вовлечение пациентов в разные программы физической реабилитации с применением длительных физических тренировок (ФТ) в условиях лечебного учреждения (организованные ФТ) и дома (неконтролируемые «домашние» ФТ); психологическая адаптация к наличию хронического заболевания, а также повышение мотивации пациентов к участию в программах кардиологической реабилитации и вторичной профилактики, в том числе с помощью специалистов по психическому здоровью (психологов, психотерапевтов).

Кардиореабилитация и вторичная профилактика – долгосрочная программа ведения больных после ОИМ, поскольку эти меры, будучи экономичными по стоимости, способствуют снижению инвалидизации и летальности в будущем. По данным крупного метаанализа, выполненного R.Taylor и соавт., участие больных в реабилитационных программах, основу которых составляли систематические ФТ, приводило к снижению смертности от сердечно-сосудистых причин на 26% и общей смертности – на 20% [4]. Метаанализ 63 рандомизированных исследований (n=21 295) продемонстрировал достоверное снижение риска развития повторного ИМ за 1 год на 17% и смертности за 2 года –

на 47% после кардиореабилитации [5]. Системный обзор и метаанализ 2011 г., включающий 34 рандомизированных контролируемых исследования и 6111 пациентов после ОИМ, показал снижение риска общей смертности на 26% у приверженных реабилитации при сравнении с отказавшимися от нее [6].

По данным исследования V.Hammill и соавт., смертность у пациентов, перенесших ИМ, инвазивные или хирургические вмешательства на сосудах сердца, была достоверно ниже, чем у тех, кто не вовлекался в программу реабилитации: через 1 год 2,2% против 5,3% соответственно, а через 5 лет – 16,3% против 24,6% [7]. В 2015 г. в рамках когортного исследования в Нидерландах были опубликованы данные 4-летнего наблюдения за пациентами (n=11 014), получившими мультидисциплинарную реабилитационную помощь (85% пациентов тренировались, 75% прошли образовательный курс, 39% принимали релаксирующую терапию и 17% – терапию по модификации ФР) [8]. Результатом применения программ кардиореабилитации больным, перенесшим ОИМ, стало достоверное снижение риска смертности через 1 год на 45%, через 2 года – на 39% и через 4 года – на 32%.

По данным Д.М.Аронова и соавт. (2009 г.), вовлечение больных, перенесших ОИМ (n=392), в программу реабилитации, основу которой составляли годовичные ФТ умеренной интенсивности, в рамках единственного российского рандомизированного клинического исследования с участием 20 городов привело к снижению риска всех ССО, включая смерть, на 62,5% ( $p < 0,05$ ) [9].

В России остро стоит проблема применения комплексных программ реабилитации в практическом здравоохранении [10, 11]. Неблагоприятная судьба многих больных, выписанных после перенесенного ИМ под наблюдение в поликлинику, хорошо известна. Так, по данным Люберецкого регистра (n=1133) за 3 года после ОИМ умерли 50% больных, при этом в 82% случаев причинами смерти были разные осложнения ишемической болезни сердца (ИБС) [12].

Конечно, в России имеются организационные проблемы, с которыми пришлось столкнуться в рамках



создания новой трехэтапной системы медицинской реабилитации. В настоящее время разные составляющие предлагаемой системы реабилитации апробируются в рамках пилотного проекта «Развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации», начатого в 2015 г. в 13 субъектах РФ [13].

Однако даже при хорошо налаженной системе реабилитационной помощи существует проблема недостаточной ее востребованности со стороны и врачей, и самих пациентов. По данным разных авторов число пациентов, направляемых лечебными учреждениями на кардиореабилитацию, в разных странах варьирует от 22 до 73% [14–18]. Называются разные причины, препятствующие участию пациентов в программах кардиореабилитации или определяющие их низкую приверженность [19, 20]. Сообщается о разном числе пациентов, прошедших полный курс кардиореабилитации. Так, японские исследователи указывают, что в течение 1 мес только 52% продолжают участие в программах кардиореабилитации, хотя в США только 17% пациентов не проходят курс 3-месячной программы реабилитации [14, 21]. M. Worcester и соавт. в рамках австралийского исследования (n=284) сообщили о высокой приверженности кардиореабилитации – 76% мужчин и 79% женщин выполняли полный реабилитационный курс [22].

Проблема низкой приверженности пациентов лечению, реабилитации и программам модификации ФР – одна из основных причин безуспешности терапии, повышенного риска ССО и повторных госпитализаций [23–25]. Российское исследование ЭФФОРТ показало, что из тех, кому по показаниям назначался статин, постоянно его принимали в течение первых 3 мес 65,8% больных, от 4 мес до 1 года – 30,1%, до 5 лет – 27,3% и более 5 лет – 6,9% [26]. В странах Европейского союза, по данным исследования EUROASPIRE III, большинство (69,8%) больных с ИБС имели низкую ежедневную физическую активность и только 23,9% больных после острого коронарного синдрома (ОКС) последовали рекомендациям врача и увеличили ее [23].

Среди основных причин низкой приверженности пациентов лечебно-реабилитационным мероприятиям называют отсутствие у больных внутренней мотивации [26, 27]. Мотивация – это стимул, или толчок к целенаправленному действию, вызванный потребностью (биологической или витальной) сохранения жизни в качестве долгосрочной цели. Однако мотивация не подкрепляется на уровне ощущений, как, например, потребность в лечении с целью уменьшения неприятных симптомов болезни и улучшения качества жизни (КЖ). Для зарождения мотивации у пациентов необходимы особые просветительские и практические действия, подтверждающие их пользу.

Вовлечение больных в образовательные программы «Школы для больных» и регулярные контакты их с врачом повышают их приверженность лечению и реабилитации, способствуют разрушению «болезненных» (или приводящих к болезни) установок и воспитанию новых полезных поведенческих навыков [28, 29]. Доказано, что программы кардиореабилитации и систематические ФТ в лучшую сторону изменяют психологический профиль личности больного и мотивируют его к изменению и даже отказу от вредных привычек [30]. Участие больных в программе контролируемых ФТ, которое предполагает постоянный контакт с медицинским персоналом, способствует формированию позитивной мотивации больного,

поддерживает его готовность выполнять рекомендации врача, контролировать свое состояние и не пропускать занятия по лечебной физкультуре [31]. Установлено, что инициация кардиореабилитации, программ лечебной физкультуры и систематических ФТ у больного в период его пребывания в клинике – более эффективный путь к повышению его приверженности врачебным предписаниям и мотивации на выполнение длительных домашних ФТ [32].

*Цель* настоящей работы – описание влияния систематических ФТ на некоторые показатели физической работоспособности (ФРС), а также оценка ежедневной двигательной активности и психологического статуса больных, перенесших ОИМ и находившихся под наблюдением в течение 16 лет.

## Материал и методы

В 1999 г. проводилось Московское областное исследование, посвященное реабилитации больных с ИБС после ОКС. Основу программы реабилитации составляли контролируемые ФТ по методике, разработанной в ГНИЦ ПМ профессором Д.М.Ароновым и соавт., 2 раза в неделю на протяжении 1 года в режиме нагрузок средней интенсивности (50–60%) [33]. В дальнейшем всем больным рекомендовалось продолжить выполнение программы ФТ в домашних условиях (подобранный комплекс гимнастических упражнений с периодичностью не менее 3 раз в неделю и продолжительностью занятий 30–40 мин).

Под нашим наблюдением находились 11 пациентов (9 мужчин и 2 женщины), которые продолжили программу ФТ как в лечебном учреждении, так и в условиях дома (наблюдение за больными составило 16 лет). Программа физической реабилитации включала: циклическую нагрузку умеренной интенсивности на велотренажере и беговой дорожке, дозированную ходьбу; другие гимнастические упражнения специального воздействия в виде общеразвивающих упражнений (ОРУ) для верхних и нижних конечностей, шеи, туловища, выполняемые свободно со статическим мышечным усилием малой интенсивности, с использованием предметов, тренажерных устройств; ОРУ для мелких, средних и крупных групп мышц с целью улучшения системного и регионального (мозгового) кровообращения; ОРУ на ослабление разных групп мышц; дыхательные упражнения; упражнения, улучшающие функцию вестибулярного аппарата; упражнения для увеличения силы и тонуса мышц шеи, межлопаточного пространства плечевого пояса с целью создания мышечного корсета позвоночника; упражнения для улучшения подвижности грудной клетки, шейно-грудного отдела позвоночника, плечевых и тазобедренных суставов. Следует отметить, что программы систематических ФТ, выполняемые в условиях лечебного учреждения, проводились с небольшими перерывами (в 2014–2015 гг. больные тренировались постоянно, т.е. период непрерывных ФТ составил 2 года), тогда как программу домашних тренировок пациенты старались выполнять постоянно.

Для оценки клинического состояния пациентов проводилась нагрузочная проба на велоэргометре (ВЭМ-проба) по протоколу субмаксимальной нагрузки [34]: в начале 2014 г. – перед очередным возобновлением ФТ в лечебном учреждении и через 2 года (конец 2015 г.) от их начала. При этом в анализ для сравнения были включены результаты ВЭМ-пробы, выполненной больным в конце годовичного курса ФТ в 1999 г. (т.е. через 1 год после перенесенного ИМ).

Показатели ВЭМ-пробы у больных, участвовавших в длительных ФТ			
Показатель, М±σ	1999 г. (окончание ФТ после ОИМ)	2014 г. (перед возобновлением ФТ в группе)	2015 г. (после 2 лет ФТ)
Мощность нагрузки, Вт	122±25	107±20	113±25
Длительность нагрузки, мин	14,3±3,7	12,9±2,2	13,7±2,6
Суммарный объем работы (А), кДж × мин	62,8±34,8	52,8±15,2	59,3±19,1
А/ЧСС, кДж/уд/мин	2,38±0,6	2,61±0,61	2,55±0,61
А/ДП, кДж/усл.ед.	0,84±0,24	1,01±0,26**	1,0±0,31**
ΔЧСС/мин	4,3±1,6	3,5±1,3	4,1±2,0
Уровень ФН 75 Вт			
ЧСС, уд/мин	110±9	106±11	112±16
САД, мм рт. ст.	168±28	166±20	154±19***
АДср, мм рт. ст.	118±15	110±7*	104±6***
ДП, усл.ед.	185±40	176±28	174±38
Уровень максимальной (пиковой) ФН			
ЧСС, уд/мин	135±10	126±14	128±15
САД, мм рт. ст.	194±20	185±29	185±27*
АДср, мм рт. ст.	132±15	120±12**	116±22**
ДП, усл.ед.	273±41	221±43	241±57**

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$  – при сравнении с показателем 1999 г.; \* $p < 0,05$  – при сравнении с показателем 2014 г.

Критериями прекращения ВЭМ-пробы были достижение общепринятых клинических и/или электрокардиографических критериев прекращения физической нагрузки (ФН) или субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС) по Andersen (1971 г.). Анализировались следующие показатели ФРС: длительность выполнения (Т, мин) и достигнутая мощность (W, Вт) ФН, общий объем выполненной работы (А, кДж × мин), двойного произведения (ДП, усл. ед.), экономичность работы по среднему приросту ЧСС (А/ЧСС, кДж/уд/мин) и ДП за период нагрузки (А/ДП, кДж/усл. ед.), скорость прироста ЧСС в ответ на ФН (ΔЧСС, уд/мин).

Все больные заполнили опросник ОДА23+, оценивающий ежедневную двигательную активность [35]. В работе у всех пациентов исследовался уровень субъективного контроля по опроснику Дж.Роттера в модификации Е.Ф.Бажина и соавт. [36], уровень тревоги и депрессии по госпитальной шкале (HADS) [37]. Приверженность терапии оценивалась по шкале комплаентности Мориски–Грина [38].

Статистический анализ выполнен с помощью пакета прикладных программ Excel. Для каждого показателя, измеряемого по количественной шкале, определяли интервал вариации (минимум и максимум) и среднее групповое значение (М), среднее квадратичное отклонение (σ), а также стандартную ошибку среднего (SD).

## Результаты и обсуждение

Средний возраст обследуемых пациентов в 2014 г. варьировал от 57 до 73 лет и составил в среднем 65,4±5,6 года. В 1999 г. пациенты были моложе (средний возраст 51,4±5,2 года), т.е. они перенесли ИМ в трудоспособном возрасте. Все пациенты, составившие группу наблюдения, имели высшее образование. Все мужчины в группе (9 человек) были женаты, тогда как 2 женщины были не замужем, но у 1 были дети. В 1999 г. 9 пациентов курили, к 2014 г. – курящих остались 2 человека, т.е. 7 пациентов отказались от курения при поддержке других членов группы.

Артериальной гипертензией (АГ) страдали 9 пациентов (нет разницы между 1999 и 2014 г.). По результатам повторных измерений артериального давле-

ния (АД) в покое у пациентов отмечались его стабильность и соответствие рекомендуемым целевым значениям (<140/90 мм рт. ст.). В 2014 г. (до начала организованных ФТ) у пациентов систолическое АД (САД) было 127,9±15,2 мм рт. ст. и диастолическое АД (ДАД) – 74±6,3 мм рт. ст. Такие результаты позволяют сделать заключение, что больные, страдающие АГ, на протяжении десятилетия регулярно принимали антигипертензивные препараты. Поддержанию АД в рекомендуемых пределах также способствовали подвижный образ жизни и постоянные занятия лечебной физкультурой. Через 2 года (в 2015 г.) после возобновления организованных ФТ уровень САД несколько снизился до 121,2±7,0 мм рт. ст. ( $p < 0,05$  к значению в 2014 г.), уровень ДАД не изменился (79,9±5,4 мм рт. ст.).

Пациенты контролировали свой уровень холестерина в крови: 4 (36%) пациента посредством диеты и приема статинов, 6 (54,5%) пациентов – только приемом статинов и только 1 пациент – посредством диеты. Из тех, кто принимал статины (10 человек), только 1 принимал их нерегулярно – курсами, остальные (90%) – ежедневно на протяжении 16 лет. В 1999 г. 6 (54,5%) пациентов употребляли алкоголь, в 2014 г. – 9 (82%) пациентов, но в небольшом количестве (в пересчете на спирт): 8,4±12,0 и 12,6±10,1 мл соответственно, что соответствует рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Двигательная активность у пациентов наблюдаемой группы в 2014 г. оказалась на уровне умеренной (77,2±8,3 балла по опроснику ОДА23+), а у 3 пациентов она была высокой (от 85 до 88 баллов). В период наблюдения (до 2015 г.) двигательная активность оставались на том же хорошем уровне. Это объяснимо, так как пациенты в течение всего периода 16-летнего наблюдения занимались лечебной физкультурой и ФТ разного вида.

В таблице представлены результаты ВЭМ-пробы, включая данные 1999 г. За период 16-летнего наблюдения у пациентов не было отмечено какой-либо отрицательной динамики со стороны таких показателей ФРС, как мощность выполняемой ФН и ее длительность. У больных сохранялась средняя толерантность к ФН, и они выполняли одинаковый объем об-

щей физической работы при ВЭМ-пробе и в 1999, и в 2015 г., т.е. через 16 лет.

Для оценки гемодинамической нагрузки в период ВЭМ-пробы анализировались изменения показателей на уровне ФН 75 Вт. Было зафиксировано достоверное снижение уровня САД на 7,8% по отношению к показателю 1999 г. ( $p < 0,01$ ) и на 7,3% – к показателю 2014 г. ( $p < 0,05$ ), а также уровня среднего АД (АДср) – на -8% ( $p < 0,01$ ) и -5,7% ( $p < 0,05$ ) соответственно. На пике ФН отмечены снижение уровня САД на 4,6% ( $p < 0,05$ ) к значению 1999 г. и отсутствие таковой динамики при сравнении значений 2014 и 2015 г. Но при этом имелось достоверное снижение уровня АДср, оцениваемого в 2015 г. на пике нагрузки (на 12%,  $p < 0,01$ ), при сравнении со значением этого показателя в 1999 г. Величина пикового АДср, измеряемая в 2014 г., оказалась также ниже (на 8%,  $p < 0,01$ ) значения 1999 г.

Важно отметить, что при одинаковой физической работе во всех исследуемых временных промежутках было отмечено достоверное снижение пиковой величины ДП по отношению к показателю 1999 г. на 14,9% ( $p < 0,01$ ) в 2014 г. и на 12,1% ( $p < 0,01$ ) – в 2015 г., что свидетельствовало о снижении потребления миокардом кислорода на фоне долгосрочной адаптации пациентов после ИМ к регулярным ФН. На это указывает и повышение показателя экономичности работы сердца по ДП в 2014 г. на 34,8% ( $p < 0,01$ ) и в 2015 г. – на 33,4% ( $p < 0,01$ ) при сравнении со значением 1999 г.

В работах Д.М.Аронова было показано, что краткосрочная адаптация к ФН у больных, находящихся в стадии выздоровления после ИМ, происходит в условиях повышенного по сравнению со здоровыми лицами потребления кислорода [39]. Степень превышения потребления кислорода на единицу нагрузки тем выше, чем выраженнее коронарная недостаточность. При этом у больных благоприятных функциональных классов (I, II) увеличение потребления кислорода происходит в основном во время самой нагрузки, а у тяжелых больных (III функциональный класс) – в восстановительном периоде, т.е. после прекращения нагрузки. После долговременных ФТ адаптация больных с ИБС к стресс-нагрузке улучшается, происходит реальная экономизация работы сердца по сравнению с исходным состоянием [39]. Это подтверждают и данные 16-летнего наблюдения за больными, перенесшими в 1999 г. ИМ. Однако даже у хорошо тренированных больных ИБС энергозатраты никогда не бывают ниже уровня, свойственного здоровым людям.

Итак, при неоднократно возобновляемых ФТ в условиях лечебного учреждения и практической регулярной лечебной гимнастике в домашних условиях в течение длительного времени у пациентов после перенесенного ОИМ наблюдаются положительные качественные сдвиги ФРС на фоне улучшения показателей экономичности работы сердца.

Важно отметить, что пациенты изначально составили единую группу и в таком составе продолжали тренироваться в течение 16 лет. В целом такую сплоченную группу можно рассматривать как «Клуб коронарных больных», что обеспечивает дополнительное психотерапевтическое воздействие на людей, страдающих похожими заболеваниями и имеющих общие проблемы со здоровьем, а также формирует единое стремление к изменению образа жизни. Регулярные встречи и беседы с инструктором по лечебной физкультуре и кардиологом (по потребности) позволяют больным справляться с невротическими пере-

живаниями и обеспечивают психосоциальную адаптацию. Пациенты отмечают, что занятия ФТ в группе изменили их отношение к неприятностям, появилась уверенность и моральная поддержка.

Все пациенты в группе социально активны. Пациенты мотивированы на возвращение прежнего уровня жизни после перенесенного ИМ (по данным опроса). Под воздействием ФТ и регулярных занятий лечебной гимнастикой они отмечают улучшение самочувствия и физического состояния, повышение мышечного тонуса, они ощущают бодрость и психологический комфорт.

Опросник уровня субъективного контроля Дж.Роттера в модификации Е.Ф.Бажина и соавт. выявил у наблюдаемых пациентов высокий уровень ответственности за собственное здоровье (по субшкале интернальности здоровья) и в целом за свои неудачи и успехи (по шкале общей интернальности): 7 пациентов полагают, что выздоровление во многом зависит от их действий, а 4 пациента считают, что выздоровление приходит в результате действий других людей, в частности врачей.

Для оценки тревожно-депрессивной симптоматики использовалась субъективная шкала тревоги и депрессии (HADS): при оценке в 2014 г. средний балл по уровню тревоги был  $5,7 \pm 0,8$  и по уровню депрессии –  $5,8 \pm 0,6$ , показатели оставались таковыми и в 2015 г. (средний балл по уровню тревоги и депрессии не выходил за границы нормы).

Все пациенты стараются принимать назначенную терапию ежедневно без пропусков, вести здоровый образ жизни, придерживаются диетических рекомендаций. Согласно шкале комплаентности Мориски–Грина у пациентов средний балл был  $3,8 \pm 0,2$ , что соответствует хорошей приверженности, при этом 7 (63,6%) пациентов показали высокий уровень приверженности лечению (набрали максимальное количество баллов – 4). Оказалось, что 3 пациента с субъективными или клиническими симптомами тревоги и депрессии по HADS (балл в пределах цифр 8–12) хуже выполняли рекомендации врача (т.е. имели 3 балла, что соответствует недостаточной приверженности). Кроме того, у этих пациентов определялся более низкий уровень субъективного контроля, т.е. они полагали, что их выздоровление в большей степени зависит от действия других людей (врачей), чем от них самих. Именно общение этих пациентов с другой частью группы пациентов, составляющей большинство и убежденной в том, что здоровье напрямую связано с поведением человека, помогает данным больным быть приверженными физической реабилитации на протяжении 16 лет.

За период наблюдения (16 лет) у 1 больного развился повторный ИМ, у 2 больных выполнено стентирование коронарных артерий (2000 г.) и у 2 больных была операция аортокоронарного шунтирования (в 2002 и 2003 г.). Итак, у 5 пациентов возникли серьезные ССО в среднем в пределах 3–4 лет после ОИМ, которые благополучно разрешились, что позволило пациентам продолжить тренироваться и вести активный образ жизни. В настоящее время показан «дозозависимый» эффект кардиореабилитации на риск развития ССО. Так, пациенты, которые тренировались более 25 раз (более 3 мес), по сравнению с тренировавшимися менее 25 раз имели 5-летнюю смертность на 20% ниже [7].

В 1999 г. инвалидность была оформлена 6 пациентам, в последующем продолжили работу 9 из 11 пациентов. К 2014 г. инвалидность имелась у 7 пациен-

тов, остальные пациенты перешагнули пенсионный возраст. Однако по настоящее время продолжают работу 9 пациентов. Интересно отметить, что у 2 неработающих пациентов в возрасте от 65 до 70 лет с инвалидностью были отмечены самые высокие показатели ФРС и ежедневной двигательной активности. Это является следствием их активного участия во всех домашних делах и активной работы на дачном участке.

## Заключение

Больные, перенесшие ОИМ, в течение 16 лет были вовлечены в разные программы физической реабилитации, которая выполнялась как в условиях лечебного учреждения, так и дома. Предложенные больным программы ФТ в домашних условиях учитывали особенности образа жизни пациента, его физические и бытовые возможности. Важно, что пациенты исходно обучались правильности выполнения и контролю программы ФТ в домашних условиях, в дальнейшем им передавался видеofilm с записью этих упражнений. Эффективной методикой в описанном феномене длительной приверженности физической реабилитации явилось участие пациентов в занятиях в составе группы, которая отличалась своей сплоченностью и, по своей сути, стала второй семьей пациента, помогая ему в преодолении неприятностей и оказывая моральную поддержку. Наладив социальные связи внутри группы, пациенты становятся способными включаться в психосоциальные отношения. Это обеспечило высокие показатели приверженности терапии и физической реабилитации, что позволило пациентам, перенесшим ИМ, сохранить в течение 16 лет на хорошем уровне показатели ФРС и обеспечить оптимальное КЖ. В групповом психологическом портрете пациентов надо отметить главную черту – высокий уровень ответственности за собственное здоровье и в целом за свои неудачи и успехи. Последнее обстоятельство наравне с высоким уровнем информированности благодаря регулярным контактам с врачом в существенной мере объясняет феномен длительной высокой приверженности этих пациентов физической реабилитации и лечению. Очевидно, что выявление подобных характеристик у больных с ИБС, перенесших ИМ, поможет при формировании устойчивых групп длительного наблюдения и тренировок.

## Литература/References

1. Leon AS, Franklin BA, Costa F et al. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation* 2005; 111: 369–76.
2. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Барбараш О.Л. и др. Российские клинические рекомендации «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика». *Кардиосоматика*. 2014; 1: 4–42. / Aronov D.M., Bubnova M.G., Barbarash O.L. et al. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii «Ostryi infarkt miokarda s pod'emom segmenta ST elektrokardiogrammy: rehabilitatsiia i vtorichnaia profilaktika» *Cardiosomatika*. 2014; 1: 4–42. [in Russian]
3. Piepoli MF, Corra` U, Benzer W et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17: 1–17.
4. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004; 116: 682–92.
5. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B et al. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2005; 143: 659–72.
6. Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2011; 162: 571–584.e2.
7. 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.
8. De Vries H, Kemps HMC, van Engen-Verbeul MM et al. Cardiac rehabilitation and survival in a large representative community cohort of Dutch patients. *Eur Heart J* 2015; 36: 1519–28.
9. Аронов Д.М., Красницкий В.В., Бубнова М.Г. и др. Влияние физических тренировок на физическую работоспособность, гемодинамику, липиды крови, клиническое течение и прогноз у больных ишемической болезнью сердца после острых коронарных событий при комплексной реабилитации и вторичной профилактике на амбулаторно-поликлиническом этапе (Российское кооперативное исследование). *Кардиология*. 2009; 49–56. / Aronov D.M., Krasnitskii V.B., Bubnova M.G. et al. Vliianie fizicheskikh trenirovok na fizicheskuu rabotosposobnost', gemodinamiku, lipidy krvi, klinicheskoe techenie i prognoz u bolnykh ishemicheskoi bolezn'iu serdtsa posle ostrykh koronarnykh sobytii pri kompleksnoi rehabilitatsii i vtorichnoi profilaktike na ambulatorno-poliklinicheskom etape (Rossiiskoe kooperativnoe issledovanie). *Kardiologiya*. 2009; 49–56. [in Russian]
10. Аронов Д.М. Кардиореабилитация больных ИБС: рецепт для России. *Лечащий врач*. 2007; 3: 22–6. / Aronov D.M. *Kardioreabilitatsiia bolnykh IBS: retsept dlia Rossii. Lechaschii vrach*. 2007; 3: 22–6. [in Russian]
11. Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Проблемы внедрения новой системы кардиореабилитации в России. *Рос. кардиол. журн*. 2013; 4 (102): 14–22. / Aronov D.M., Bubnova M.G. *Problemy vnedreniia novoi sistemy kardioreabilitatsii v Rossii. Ros. kardiolog. zhurn*. 2013; 4 (102): 14–22. [in Russian]
12. Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутищенко Н.П. и др. Люберецкое исследование смертности (исследование ЛИС): факторы, влияющие на отдаленный прогноз жизни после перенесенного инфаркта миокарда. *Профилактическая медицина*. 2013; 2: 32–9. / Martsevich S.Yu., Ginzburg M.L., Kutishenko N.P. et al. Liubereckoe issledovanie smertnosti (issledovanie LIS): faktory, vliiaiusbchie na otdalennyi prognoz zhizni posle perenesennogo infarkta miokarda, *Profilakticheskaiia meditsina*. 2013; 2: 32–9. [in Russian]
13. Иванова Г.Е., Аронов Д.М., Белкин А.А. и др. Пилотный проект «Развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации». *Вестн. восстановительной медицины*. 2016; 2: 2–6. / Ivanova G.E., Aronov D.M., Belkin A.A. et al. Pilotnyi proekt «Razvitie sistemy meditsinskoi rehabilitatsii v Rossiiskoi Federatsii». *Vestn. vosstanovitel'noi meditsiny*. 2016; 2: 2–6. [in Russian]
14. Kusunoki S, Maruji A, Kobayashi K et al. Subjective barriers to adherence to cardiac rehabilitation program after hospital discharge in patients with acute myocardial infarction [in Japanese]. *J Jpn Coron Assoc* 2008; 14: 206–10.
15. Grace S, Chessex C, Arthur H et al. Systematizing inpatient referral to cardiac rehabilitation 2010: Canadian Association of Cardiac Rehabilitation and Canadian Cardiovascular Society joint position paper. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2011; 31: E1–E8.
16. Higgins RO, Murphy BM, Goble AJ et al. Cardiac rehabilitation program attendance after coronary artery bypass surgery: overcoming the barriers. *Med J Aust* 2008; 188: 712–4.

17. Mueller E, Savage PD, Schneider DJ et al. Effect of a computerized referral at hospital discharge on cardiac rehabilitation participation rates. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2009; 29: 365–9.
18. Turk-Adawi KI, Oldridge NB, Tarima SS et al. Cardiac Rehabilitation Enrollment Among Referred Patients. Patient and organizational factors. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2014; 34: 114–22.
19. Bustamante MJ, Krämer VG, Adasme M et al. Patient Adherence to a Cardiovascular Rehabilitation Program: What Factors Are Involved? *Int J Clin Med* 2015; 6: 605–14.
20. Jelinek MV, Thompson DR, Ski C et al. 40 years of cardiac rehabilitation and secondary prevention in post-cardiac ischaemic patients. Are we still in the ilderness? *Int J Cardiol* 2015; 179: 153–9.
21. Menezes AR, Lavie CJ, Milani RV et al. Cardiac rehabilitation in the United States. *Prog Cardiovasc Dis* 2014; 56: 522–9.
22. Worcester MU, Murphy BM, Mee VK et al. Cardiac Rehabilitation Programmes: Predictors of Non-Attendance and Drop-Out. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004; 11: 328–35.
23. Kotseva K, Wood D, De Backer G et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16: 121–37.
24. Brown TM, Hernandez AF, Bittner V et al. Predictors of cardiac rehabilitation referral in coronary artery disease patients: findings from the American Heart Association's. *Get With The Guidelines Program*. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 515–21.
25. Мартынов АА, Спиридонова ЕВ, Бутарева ММ. Повышение приверженности пациентов стационаров и амбулаторно-поликлинических подразделений к лечебно-реабилитационным программам и факторы, оказывающие влияние на комплаентность. *Вестн. дерматологии и венерологии*. 2012; 1: 21–7. / Martynov AA, Spiridonova EV, Butareva MM. Povyshenie priverzhenosti patsientov statsionarov i ambulatorno-poliklinicheskikh podrazdeleniy k lechebno-reabilitatsionnym programmam i faktory, okazuyaiusbchie vliianie na komplaentnost'. *Vestn. dermatologii i venerologii*. 2012; 1: 21–7. [in Russian]
26. Бубнова МГ, Аронов ДМ, Вигдорчик АВ. (от имени участников программы). Эффективность и безопасность терапии Флувастатином Форте у пожилых – открытое Российское наблюдение и анализ приверженности пациентов терапии статинами: программа «ЭФФОРТ». *КардиоСоматика*. 2011; 3: 13–22. / Bubnova MG, Aronov DM, Vigdorchik AV. (ot imeni uchastnikov programmy). Effektivnost' i bezopasnost' terapii Fluvastatinom Forte u pozbilykh – otkrytoe Rossiiskoe nabludenie i analiz priverzhennosti patsientov terapii statinami: programma «EFFORT». *Cardiosomatics*. 2011; 3: 13–22. [in Russian]
27. Balady GJ, Ades PA, Bittner VA et al. Referral, Enrollment, and Delivery of Cardiac Rehabilitation/Secondary Prevention Programs at Clinical Centers and Beyond: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 124: 2951–60.
28. 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.
29. Strike PC, Steptoe A. Systematic review of mental stress-induced myocardial ischaemia. *Eur Heart J* 2003; 24: 690–703.
30. Miller NH, Taylor CB, Davidson DM et al. The efficacy of risk factor intervention and psychosocial aspects of cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil* 1990; 10: 198–209.
31. Scrutinio D, Temporelli PL, Luigi P et al. Long-term Secondary Prevention Programs After Cardiac Rehabilitation for the Reduction of Future Cardiovascular Events: Focus on Regular Physical Activity. *Future Cardiol* 2009; 5 (3): 297–314.
32. Бубнова МГ, Аронов ДМ, Красницкий В.Б. и др. Программа домашних физических тренировок после острого коронарного синдрома и/или эндovasкулярного вмешательства на коронарных артериях: эффективность и проблема мотивации больных. *Терапевт. архив*. 2014; 86 (1): 23–32. / Bubnova M.G., Aronov D.M., Krasnitskii V.B. i dr. Programma domasbnikh fizicheskikh trenirovok posle ostrogo koronarnogo sindroma i/ili endovaskuliarnogo vmesbatel'stva na koronarnykh arteriakh: effektivnost' i problema motivatsii bol'nykh. *Terapevt. arkhiv*. 2014; 86 (1): 23–32. [in Russian]
33. Аронов ДМ, Бубнова МГ, Красницкий В.Б. и др. Современные методы реабилитации больных КБС на постстационарном (диспансерно-поликлиническом) этапе. Пособие для врачей. М., 2004. / Aronov D.M., Bubnova M.G., Krasnitskii V.B. i dr. Sovremennye metody reabilitatsii bol'nykh KBS na poststatsionarnom (dispanserno-poliklinicheskom) etape. Posobie dlia vrachei. M., 2004 [in Russian]
34. Аронов ДМ, Лунанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. М: МЕДпресс-информ, 2003. / Aronov D.M., Lunanov V.P. Funktsional'nye proby v kardiologii. M: MEDpress-inform, 2003. [in Russian]
35. Красницкий В.Б., Аронов ДМ, Джанхотов С.О. Изучение физической активности у больных ИБС с помощью специализированного Опросника Двигательной Активности «ОДА-23+». *Кардиоваск. тер. и проф.* 2011; 8: 90–7. / Krasnitskii V.B., Aronov D.M., Dzhanbotov S.O. Izuchenie fizicheskoi aktivnosti u bol'nykh IBS s pomoshch'iu spetsializirovannogo Oprosnika Dvigatel'noi Aktivnosti «ODA-23+». *Kardiovask. ter. i prof.* 2011; 8: 90–7. [in Russian]
36. Бажин Е.Ф., Гольякина ЕА, Эткинд АМ. Метод исследования уровня субъективного контроля. *Психологический журн.* 1984; 5 (3): 152–62. / Bazhin E.F., Golykina EA, Etkind AM. Metod issledovaniia urovnia sub'ektivnogo kontrolya. *Psikhologicheskii zhurn.* 1984; 5 (3): 152–62. [in Russian]
37. Zigmund AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1983; 67 (6): 361–70.
38. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24 (1): 67–74.
39. Аронов ДМ, Жукова ЛВ. Об адаптации к физическим нагрузкам больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 1985; 4: 121–2. / Aronov D.M., Zbukova LV. Ob adaptatsii k fizicheskim nagruzkam bol'nykh isbemicheskoi bolezni'u serdtsa. *Kardiologiya*. 1985; 4: 121–2. [in Russian]

#### 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

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

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

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

**Кадушина Елена Борисовна** – науч. сотр. отд-ния психосоматических расстройств отд. пограничной психиатрии ФГБУ ФМИЦПН им. В.П.Сербского

**Матвеева Инна Федоровна** – науч. сотр. лаб. профилактики атеросклероза и тромбоза отд. реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии ФГБУ ГНИЦ ПМ

# Новая инициатива Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики и фармацевтической компании «Астра-Зенека»

**Для цитирования:** Новая инициатива Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики и фармацевтической компании «Астра-Зенека». Кардиосоматика. 2016; 7 (2): 54–55.

## The new initiative of the Russian society of cardiosomatic rehabilitation and secondary prevention and the “Astra-Zeneca” pharmaceutical company

**For citation:** The new initiative of the Russian society of cardiosomatic rehabilitation and secondary prevention and the “Astra-Zeneca” pharmaceutical company. *Cardiosomatics*. 2016; 7 (2): 54–55.

Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР) и известная компания «Астра-Зенека» согласились сотрудничать по чрезвычайно важной программе «Предупреждение повторного инфаркта миокарда». Речь идет об образовательной программе для больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ). Читателям должно быть известно, что Россия в настоящее время имеет самую высокую смертность от ишемической болезни сердца и всех сердечно-сосудистых заболеваний. Известно также, что больные, выписанные после перенесенного ОИМ, получают неполноценную, можно сказать, частичную помощь для своего лечения. Она состоит в том, что больному назначается в амбулаторных условиях медикаментозное лечение, включая двойную антитромбоцитарную терапию. Больной находится под контролем участкового доктора и периодически консультируется кардиологом. Многочисленные опросы как больных, так и врачей, проведенные в России, указывают на многочисленные ошибки и недостатки в ведении больных. В лучшем случае больные в течение первых 6 мес принимают более или менее правильно назначенную им медикаментозную терапию. После этого срока приверженность лечению существенно ослабевает, вплоть до того, что, например, статины после 12 мес от начала лечения принимают менее 7% пациентов. Достаточно эффективная, но связанная с определенным риском антитромбоцитарная терапия выполняется больными в неполном объеме. Положение усугубляется тем, что высокотехнологичные методы реваскуляризации назначаются не более чем 25% от общего числа больных.

Россия в настоящее время находится в стадии полного отхода от системы поэтапной реабилитации больных после острых коронарных событий. В стране идет процесс создания новой системы кардиореабилитации с программами физических тренировок, обучением больных в школах для больных, перенесших ОИМ/острый коронарный синдром, модификацией факторов риска и т.д. Иначе говоря, российская медицина в настоящее время находится в переходном положении. Больные практически лишены воз-

можности реабилитации и выполнения мероприятий по медикаментозной и немедикаментозной вторичной профилактике. Особую тревогу вызывает отсутствие обучения больных правилам антитромбоцитарной защиты не только при двухкомпонентном, но даже однокомпонентном варианте этого важного, но небезопасного лечения.

Учитывая указанные обстоятельства, РосОКР при спонсорском участии компании «Астра-Зенека» учреждает программу поддержки пациентов «Школа для обучения пациентов вторичной профилактике повторного инфаркта миокарда».

Целью программы является обучение пациентов навыкам реабилитации и вторичной профилактики после перенесенного ОИМ. Для достижения данной цели в рамках программы необходимо реализовать следующие задачи:

- Объяснить пациентам, что такое инфаркт миокарда.
- Разъяснить проведенное в стационаре лечение.
- Обсудить план лечения и имеющиеся факторы риска.
- Проинформировать о назначенных препаратах, мотивировать и дать рекомендации по изменению образа жизни.
- Объяснить необходимость получения и начала приема назначенных медикаментов и дальнейшего соблюдения медикаментозной терапии, направленной на предотвращение повторных сердечно-сосудистых катастроф, выполнять немедикаментозные рекомендации врачей, связанные с вторичной профилактикой (изменение образа жизни и модификация факторов риска, участие в образовательной школе «Как предупредить повторный инфаркт миокарда»).

Реализация программы включает в себя следующие стандартные процедуры:

1. Проведение программы обучения на базе стационара (сосудистого центра).
2. Отбор пациентов для участия в программе по решению администрации.
3. Проведение образовательных занятий с пациентами – участниками программы.

Участие в программе для пациентов осуществляется на бесплатной добровольной основе. Возможность включения каждого конкретного пациента в программу определяет лечащий врач в соответствии с критериями включения-исключения пациентов.

Критерии включения пациентов в программу обучения:

- перенесенный ОИМ;
- назначенная пациенту двойная антитромбоцитарная терапия;
- имеющиеся, с точки зрения лечащего врача, показания для обучения пациента.

Критерии исключения пациентов из программы обучения:

- нарушение когнитивных функций;
- наличие противопоказаний к обучению.

В соответствии с программой специально подготовленная группа врачей проводит занятия с больными, затрагивающие следующие вопросы:

- Что такое атеросклероз и его осложнение – инфаркт миокарда?
- Двойная антитромбоцитарная терапия в течение 1 года.
- Антиатеросклеротическое питание.
- Повышение физической активности в быту и физические тренировки.
- Прекращение курения.
- Коррекция артериального давления.
- Нормализация уровня холестерина.
- Обучение приверженности всем рекомендациям врача – главное условие успеха!

Во время занятия используются учебные плакаты, больным раздаются памятки.

В настоящее время запущен совместный московский проект РосОКР и фармацевтической компании «АстраЗенекa» по обучению больных, перенесших инфаркт миокарда. Состоялся мастер-класс с участием врачей из сосудистых центров Москвы. Выполнение этого мероприятия было воспринято больными и врачами с интересом и удовлетворением. Надеемся, что совместными усилиями мы сможем помочь постинфарктным больным повысить мотивацию и приверженность всем врачебным рекомендациям и особенно современному антиагрегационному лечению.

— \* —

**БРИЛИНТА®**  
тикагрелор таблетки

**ПРЕДОТВРАЩАЕТ БОЛЬШЕ  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СМЕРТЕЙ  
У ПАЦИЕНТОВ С ИМ, ЧЕМ КЛОПИДОГРЕЛ®**



**С БРИЛИНТОЙ  
ВЫ СПАСАЕТЕ  
БОЛЬШЕ ЖИЗНЕЙ!**

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата БРИЛИНТА®. Регистрационный номер: ПЛ-001059. Торговое название: Брилинта®. Международное непатентованное название: тикагрелор. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Брилинта®, применяемая одновременно с ацетилсалициловой кислотой, показана для профилактики атеротромботических событий у пациентов с острым коронарным синдромом (неустойчивой стенокардией, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST или инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI)), включая больных, получающих лекарственную терапию, и пациентов, получающих чрескожную коронарную интервенцию (ЧКВИ) или аортокоронарное шунтирование (АКШ). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к тикагрелору или любому из компонентов препарата; активные патологические кровотечения; внутримозжечковые кровоизлияния в анамнезе; умеренная или тяжелая почечная недостаточность; одновременное применение тикагрелора с мощными ингибиторами СYP3A4 (например, итраконазолом, клотримазолом, нефазолоном, ритонавиром и этаконазолом), дигидал веридом до 16 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения в данной группе пациентов). **СОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ.** Параллельное применение препаратов к развитию кровотечения (например, в связи с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, активными или недавно имевшимися кровотечениями) (см. раздел «Общие указания»). Пациенты с сопутствующей тяжелой патологией, повышающими риск кровотечения (т.е. исторические кровотечения, прием препаратов, повышающих риск кровотечения и/или фибринолитиков) в течение 24 часов до приема препарата Брилинта®. Пациенты с повышенным риском развития брадикардии (например, больные с синдромом слабости синусового узла без кардиостимулятора, с атриовентрикулярной блокадой 2-й или 3-й степени, обмороком, связанным с брадикардией) в связи с недостаточным опытом клинического применения препарата Брилинта® (см. раздел «Общие указания»). При совместном применении с гепаринами, высокими дозами брадикардии. Тикагрелор должен использоваться с осторожностью у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Если пациент сообщает о возникновении любого эпизода одышки, о длительной одышке или ухудшении одышки, необходимо провести обследование, и в случае непереносимости, лечение тикагрелором должно быть прекращено. На фоне приема препарата Брилинта® уровень креатинина может повыситься (см. раздел «Общие указания»). В связи с чем необходимо проводить оценку почечной функции в соответствии с обычной клинической практикой, обращая особое внимание на пациентов от 75 лет и старше, пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью, пациентов, получающих терапию антагонистами рецепторов к ангиотензину. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с умеренной или тяжелой аритмией в анамнезе. В качестве превентивной меры следует избегать применения тикагрелора у пациентов с спонтанной нефролизой. Не рекомендуется совместное применение тикагрелора с высокой дозировкой дозы ацетилсалициловой кислоты (более 300 мг). При совместном применении дигидала и препарата Брилинта® рекомендуется тщательный клинический и лабораторный мониторинг (состояние сердечных сокращений, при наличии клинически показаний также ЭКГ и концентрации дигидала в крови). Нет данных о совместном применении тикагрелора с мощными ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa (например, серватаном и икитаном), в связи с чем их совместное применение должно осуществляться с осторожностью (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия»). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Следует начинать с однократной нагрузочной дозы 180 мг и затем продолжать прием по 90 мг два раза в сутки. Пациенты, принимающие препарат Брилинта®, должны ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту (от 75 мг до 100 мг). **ПОВЕЩЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ.** По данным исследования PLATO самым частым побочным эффектом нежелательных лекарственных взаимодействий у пациентов, принимающих тикагрелор, были кровотечения, были кровотечения, ушибы и носовые кровотечения. Как только возникли нежелательные реакции определяются следующие уровни побочных эффектов: очень часто (≥1/10), часто (≥1/10),  $<1/10$ , нечасто (≥1/1000),  $<1/1000$ , редко (≥1/10000),  $<1/10000$ . Нежелательные лекарственные реакции по частоте развития и классу системы органов. Метаболизм и выведение: редко – гиперурикемия; Нервная система: нечасто – внутричерепное кровоизлияние, головная боль, головокружение; редко – парестизия, спутанность сознания. Органы зрения: нечасто – кровоизлияние (интраокулярное, конъюнктивальное, ретинальное) Органы слуха: редко – кровоизлияние в ухо, вертиго. Дыхательная система: часто – одышка, носовое кровоизлияние; нечасто – рвота с кровью, кровоизлияние в язык; Мочеполовая система: часто – межпозвоночные кровоизлияния; нечасто – рвота с кровью, кровоизлияние в язык; ЖКТ: желудочно-кишечные кровоизлияния, асцит; кровоизлияние в ротовую полость (включая гингивальные кровоизлияния), рвота, диарея, абдоминальная боль, тошнота, диспепсия; редко – респираторные кровотечения, эмпием легких и поджелудочной железы; часто – падение или кожные гематомы, синяки; нечасто – кашель, одышка; дыхательная система: редко – гематомы. Мочеполовая система: нечасто – кровоизлияние из мочевого пузыря. Репродуктивная система: нечасто – вагинальные кровоизлияния (включая метроррагии). Оплодотворенная лаборатория показывает редко – увеличение концентрации креатинина в крови. Прочие: часто – кровоизлияние на месте проведения процедуры; нечасто – кровоизлияние после процедуры; редко – кровоизлияние на ране, травматическое кровотечение. Параллельное применение. Нарушения со стороны иммунной системы: реакция повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек (см. раздел «Противопоказания»). При назначении препарата ознакомиться, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению.

Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенекa Фармасьютикалс», Россия 125284 Москва, ул. Беговая, д.3, стр.1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. Дата утверждения – 21.05.2014.

1. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al for the PLATO Investigators. N Engl J Med. 2009; 361: 1045-1057.  
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Брилинта® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой), с учетом изменений 1-5. Регистрационное удостоверение ПЛ-001058 от 27.10.2011

ООО АстраЗенекa Фармасьютикалс 125284, с. Москва, ул. Беговая 3, стр. 1.  
Тел. +7 (495) 799 56 99. Факс +7 (495) 799 56 98 www.astrazeneca.ru  
BR 945121.011 13.01.2016

AstraZeneca

# Современные подходы к стентированию ствола левой коронарной артерии

**В.Ю.Власов<sup>✉</sup>, Б.А.Руденко, А.С.Шаноян, В.П.Мазаев, А.Ш.Ахадова, Ф.Б.Шукуров**  
**ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины**  
**Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3**

Операция коронарного шунтирования является «золотым стандартом» реваскуляризации миокарда при поражениях ствола левой коронарной артерии и имеет наивысший уровень доказательности в европейских и американских рекомендациях. Однако развитие эндоваскулярных методов лечения, и в первую очередь снижение внутривенного рестеноза, способствует рассмотрению ангиопластики со стентированием ствола левой коронарной артерии как альтернативы коронарному шунтированию. В статье приводится сравнительный мировой анализ результатов чрескожного коронарного вмешательства и аортокоронарного шунтирования у данной категории пациентов, а также анализируется эффективность эндоваскулярного метода лечения при наличии таких влияющих на прогноз факторов, как локализация поражения, сахарный диабет, тип антипролиферативного покрытия стента.

**Ключевые слова:** поражение ствола левой коронарной артерии, чрескожные коронарные вмешательства, операция коронарного шунтирования, ангиопластика со стентированием, эндоваскулярные методы лечения.

<sup>✉</sup>avrelliy@yandex.ru

**Для цитирования:** Власов В.Ю., Руденко Б.А., Шаноян А.С. и др. Современные подходы к стентированию ствола левой коронарной артерии. КардиоСоматика. 2016; 7 (2): 56–59.

---



---

## Current representation of endovascular treatment of patients with left main coronary artery disease

**V.Yu.Vlasov<sup>✉</sup>, B.A.Rudenko, A.S.Shanoyan, V.P.Mazaev, A.Sh.Akhadova, F.B.Shukurov**  
**State Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101990, Russian Federation, Moscow, Petroverigskii per., d. 10, str. 3**

Coronary artery bypass grafting (CABG) is known as the gold standard treatment of unprotected left main coronary artery (LMCA) disease and has the highest level of evidence in European and American recommendations. However development of endovascular methods of treatment, and first of all decrease of in-stent-restenosis allow us to consider angioplasty and stenting of LMCA as an alternative method to CABG. The comparative world analysis of results of percutaneous coronary interventions and CABG is provided in article. It tells also how efficiency of percutaneous coronary interventions depends on such factors as lesion localization, diabetes, type of drug-eluting stent.

**Key words:** left main coronary artery disease, percutaneous coronary interventions, coronary artery bypass grafting, angioplasty and stenting, endovascular methods of treatment.

<sup>✉</sup>avrelliy@yandex.ru

**For citation:** Vlasov V.Yu., Rudenko B.A., Shanoyan A.S. et al. Current representation of endovascular treatment of patients with left main coronary artery disease. *Cardiosomatics*. 2016; 7 (2): 56–59.

### Введение

Гемодинамически значимое поражение ствола левой коронарной артерии – ЛКА (стеноз от 50% и более) не только влияет на качество жизни пациента, но и сопряжено с повышенным риском развития инфаркта миокарда (ИМ) и внезапной смерти [1, 2]. Трехлетняя выживаемость пациентов с поражением ствола ЛКА, находящихся на медикаментозном лечении, составляет 50% [3, 4], а внезапная смерть таких больных возникает в 3–4 раза чаще, чем у пациентов с другой локализацией коронарного поражения [5]. Столь высокие цифры позволили M.Jotsman и соавт. (1973 г.) образно, но метко назвать ствол ЛКА «артерией внезапной смерти». В 1975 г. M.Cohen и R.Gorlin [6] впервые показали, что операция коронарного шунтирования (КШ) достоверно повышает 10-летнюю выживаемость в сравнении с медикаментозной тактикой у пациентов с поражением ствола ЛКА, что было доказано в крупнейшем исследовании CASS [7]. С тех пор и по настоящее время операция КШ как эффективный и относительно безопасный метод является «золотым стандартом» реваскуляризации миокарда при поражениях ствола ЛКА [8] и имеет наи-

высший уровень доказательности в европейских и американских рекомендациях. Однако развитие эндоваскулярных методов лечения, и в первую очередь снижение внутривенного рестеноза (и как следствие – улучшение долгосрочных прогнозов), способствует рассмотрению ангиопластики со стентированием ствола ЛКА как альтернативы КШ.

### Чрескожное коронарное вмешательство vs аортокоронарное шунтирование

Сегодня баллонная ангиопластика (БАП), а также эндоваскулярное лечение с имплантацией стентов без лекарственного покрытия не должны применяться у пациентов с поражением ствола ЛКА. Накоплена достаточно убедительная доказательная база, свидетельствующая о преимуществах КШ перед этими методами. БАП ствола ЛКА без стентирования может даже ухудшать прогноз заболевания, это связано с анатомо-физиологическими особенностями ствола ЛКА, который имеет в своей стенке большее содержание эластических волокон по сравнению с другими участками коронарного русла. После баллонирования ствола ЛКА возникает



эффект «эластического спадения» (recoil-эффект), что повышает риск рестеноза в краткосрочной перспективе [9]. В работах Eldar и соавт., Mathas и соавт. показано, что частота острых осложнений составила 5–7%, а частота развития рестеноза достигла 30–35% [9]. В другой работе было показано, что 3-летняя выживаемость таких больных составила 64% [10]. Эти же 64% соответствуют 10-летней выживаемости у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование (АКШ) при поражениях стволов ЛКА [11]. Таким образом, БАП ствола ЛКА применялась только по жизненным показаниям и при невозможности проведения КШ. Появление коронарных стентов дало повод надеяться на конкурентоспособность эндоваскулярного лечения перед АКШ у данной категории больных, но, как оказалось, преждевременно. Показатель годичной летальности по результатам многоцентрового расширенного исследования ULTIMA составил 20%, а рестеноз стентированного сегмента в стволе ЛКА выявлен в 34% случаев [12]. Результаты других крупных исследований в Азии и Европе свидетельствовали о хорошем непосредственном успехе стентирования ствола ЛКА, однако частота рестеноза в непокрытых стентах составляла от 28 до 35%, что определяло высокий уровень рецидивов стенокардии и отдаленной летальности [13, 14]. Очевидно, что борьба с внутривенными рестенозом (частота которого в стволах ЛКА была выше, чем в других отделах коронарного русла) предопределила эру стентов с антипролиферативным покрытием, которая наступила в 2002 г. Крупные международные исследования и регистры доказали преимущества стентов с антипролиферативным покрытием (Drug-Eluting Stents – DES) перед голометаллическими стентами (Bare-Metal Stents – BMS), имплантированными пациентам с поражением ствола ЛКА, что проявилось в снижении количества повторных реваскуляризаций и улучшении отдаленных клинических результатов [15, 16]. Например, в исследовании-регистре MAIN-COMPARE частота повторных вмешательств к третьему году у пациентов с BMS составила 17,5%, а у пациентов с DES – 9,3%. S.Park и соавт. показали, что отдаленная выживаемость в группе лечения с имплантацией покрытых стентов в ствол ЛКА составила 98%, у группы с непокрытыми стентами – 81% [17]. Более того, сравнительные исследования чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) с имплантацией DES и КШ у данной категории пациентов продемонстрировали сопоставимые показатели по эффективности и безопасности.

Крупное рандомизированное проспективное исследование SYNTAX во многом определило тактику ведения пациентов с поражением ствола ЛКА, а европейские рекомендации 2014 г. учитывают стратификацию рисков по шкале SYNTAX SCORE. Рассмотрим исследование SYNTAX подробнее: 705 пациентам с гемодинамически значимым поражением ствола ЛКА были проведены КШ (n=348) и ЧКВ с имплантацией покрытых стентов (n=357). Через год наблюдения количество неблагоприятных кардио- и цереброваскулярных событий (Major adverse cardiac and cerebrovascular event – MACCE) было сравнимо в обеих группах (13,7% в группе КШ и 15,8% в группе ЧКВ;  $p=0,44$ ). Достоверное отличие зафиксировано в количестве повторных реваскуляризаций (11,8% в группе ЧКВ против 6,5% в группе КШ;  $p=0,02$ ) и частоте острых нарушений мозгового кровообращения (0,3% и 2,7% соответственно;  $p=0,01$ ) [18]. Через 2 и

3 года наблюдения результаты были схожими, через 5 лет частота смерти (ЧКВ 12,8% vs КШ 14,6%;  $p=0,53$ ) и ИМ (ЧКВ 8,2% vs КШ 4,8%;  $p=0,1$ ) значимо не различалась, однако по-прежнему КШ ассоциировалось с повышенным риском инсульта (ЧКВ 1,5% vs КШ 4,3%;  $p=0,03$ ) и меньшим числом повторных реваскуляризаций (ЧКВ 26,7% vs КШ 15,5%;  $p=0,001$ ), разница в MACCE оказалась незначительной (ЧКВ 36,9% vs КШ 31,0%;  $p=0,12$ ) [19]. Однако стоит учесть, что при дифференциации пациентов по тяжести поражения коронарного русла результаты сравниваемых показателей между группами ЧКВ и КШ разнятся.

Шкала SYNTAX SCORE позволяет оценить степень поражения коронарного русла и риски неблагоприятных событий у пациентов при выполнении ЧКВ. Исследование SYNTAX показало, что через 5 лет наблюдения у больных с низким (менее 22 баллов по шкале SYNTAX SCORE) и средним (от 22 до 32 баллов) риском частота развития MACCE в группах ЧКВ и КШ была идентичной. Однако у пациентов с высоким риском (более 32 баллов, как правило, с трехсосудистым поражением) КШ ассоциировалось с достоверно меньшей смертностью (14,1% в группе АКШ vs 20,9% в группе ЧКВ;  $p=0,11$ ), значительно меньшей частотой повторных реваскуляризаций (11,6% vs 34,1%;  $p=0,001$ ), но с повышенным риском инсульта (4,9% vs 1,6%;  $p=0,13$ ). Полученные данные легли в основу последних европейских рекомендаций по реваскуляризации миокарда [20]. Согласно им проведение ЧКВ у пациентов с поражением ствола ЛКА и оценкой SYNTAX SCORE менее 22 баллов относится к I классу рекомендаций (уровень доказательности B), пациентам со средним риском (22–32 балла) присваивается IIa класс рекомендаций (уровень доказательности B), пациентам с высоким риском (более 32 баллов) – III класс (уровень доказательности B).

Корейский регистр ASAN [21], а также крупное исследование PRECOMBAT [22], 5-летние результаты которого опубликованы в 2015 г., показали, что в сравниваемых группах ЧКВ и КШ не было достоверной разницы не только по смертности и ИМ, но и по количеству инсультов; однако риск повторной реваскуляризации в группе ЧКВ был выше.

## Факторы, влияющие на прогноз при ЧКВ на стволах ЛКА

### Локализация поражения

Изолированное поражение устья и среднего сегмента (тела) ствола ЛКА встречается не более чем в 30% случаев и является хорошим показанием к стентированию. Техника операции относительно проста и требует установки единственного стента. Исследование DISTAL показало, что непосредственные и отдаленные результаты при таком поражении лучше, чем результаты вмешательств на дистальном сегменте ствола ЛКА [23], что связано в первую очередь с меньшим риском рестеноза. В случае поражения терминального отдела ствола ЛКА предпочтительна (если это возможно) имплантация одного стента (из ствола с переходом в пораженный сосуд) с возможностью при необходимости дополнительного стентирования. Y.Kim и соавт. показали, что тактика двух стентов увеличивает риск рестеноза. Более того, сама локализация поражения в стволе ЛКА ассоциируется с повышенным риском рестеноза при использовании двух стентов по сравнению с бифуркационным поражением другой локализации [9]. Не стоит забывать, что конструкции из двух стентов могут затруд-

нять повторные вмешательства, а также повышают риск позднего тромбоза, что ухудшает отдаленный прогноз. При стратегии с использованием двух стентов возможны техники: cullote-, V-, T-стентирование, TAP (T and protrusion), crush- и minicrush-стентирование, double-kissing crush-стентирование. Выбор техники зависит от анатомических особенностей (например, cullote предпочтительна при равновеликом диаметре передней межжелудочковой и огибающей ветви, а также с углом менее 60° между ними; T-стентирование – в случае если этот угол близок к 90°, и т.д.) и предпочтений оператора. Обязательным условием любого вида бифуркационного стентирования является финальная kissing-дилатация, которая достоверно снижает риск рестеноза в боковой ветви бифуркации [24].

### Сахарный диабет

Исследований, с помощью которых изучают влияние сахарного диабета (СД) на результаты стентирования изолированного ствола ЛКА, нет. Однако исследование FREEDOM (исключающее пациентов с поражением ствола ЛКА) показало, что у больных СД с тяжелым поражением коронарного русла выполнение КШ по сравнению с ЧКВ приводит к статистически значимому снижению общей смертности (ЧКВ 16,3% vs КШ 10,9% через 5 лет наблюдения) и частоты развития ИМ (13,9% vs 6% соответственно), но увеличению частоты инсультов [25]. Высокая эффективность КШ у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с СД объясняется использованием внутренней грудной (маммарной) артерии, наличие именно маммарного шунта (как наиболее надежного) достоверно улучшает отдаленный прогноз [26]. Таким образом, КШ является методом выбора реваскуляризации при многососудистом поражении (с вовлечением ствола ЛКА или без него) у больных СД; при невозможности проведения КШ или отказе от него пациента ЧКВ может рассматриваться как альтернативный метод лечения у больных СД при SYNTAX менее 22 баллов.

### Выбор стента с лекарственным покрытием

Риск развития рестеноза и тромбоза неодинаков при использовании стентов с различным типом антипролиферативного покрытия. Метаанализ на основе исследований SPIRIT II, III, IV и COMPARE показал преимущество эверолиму-покрытых стентов (ЭПС) перед паклитаксель-покрытыми стентами по таким показателям, как частота развития ИМ, повторных реваскуляризаций, подтвержденного тромбоза стента. При сравнении сиролиму-покрытых стентов (СПС) с ЭПС в исследовании LESSON было показано достоверное снижение числа ИМ в группе ЭПС по сравнению с СПС (3,3% vs 5,0%;  $p=0,017$ ) и числа повторных реваскуляризаций (7,0% vs 9,6%;  $p=0,039$ ). Более низкая частота ИМ в группе ЭПС ассоциирована с меньшим количеством внутрискелетных тромбозов по сравнению с СПС [27]. В 2013 г. получены годовые результаты исследования ISAR-LM 2, в котором сравнивалась эффективность стентов, покрытых эверолиму- и зотаролиму-: достоверной разницы в сравниваемых группах ни по одной из конечных точек (смерть, ИМ, повторные вмешательства, инсульт) получено не было [28]. Таким образом, стенты II поколения, покрытые эверолиму- или зотаролиму-, имеют схожие результаты клинических исследований, они достаточно эффективны и могут применяться при стентировании ствола ЛКА.

### Ведение пациентов после стентирования ствола ЛКА

Согласно последним рекомендациям ESC/EACTS пациентам со стабильной ИБС после ЧКВ с имплантацией стента с лекарственным покрытием показаны пожизненное использование ацетилсалициловой кислоты и 6-месячный прием тиенопиридинов (клопидогрел или прасугрел). Однако, учитывая риск позднего тромбоза стента [29, 30] и фактически гарантированный фатальный исход в случае его возникновения при поражении ствола ЛКА, многие специалисты склонны продлевать двойную антиагрегантную терапию (ДАТ) до года и более. В 2015 г. получены результаты исследования DAPT, в котором сравнивались результаты ДАТ в течение 12 и 30 мес после стентирования коронарных артерий. Анализ исследования показал, что пролонгированная (30 мес) ДАТ снижает риск тромбоза и ИМ по сравнению с годичным приемом ДАТ, но увеличивает риск кровотечений [31]. В группе пациентов со стабильной ИБС использование длительной терапии ДАТ по сравнению с годичным приемом ДАТ ассоциировалось с абсолютным снижением риска тромбоза на 0,7%, а в группе с исходным ИМ – на 1,1%, при этом зафиксировано абсолютное повышение риска умеренных и тяжелых кровотечений на 0,9% в группе со стабильной ИБС и 1,1% в группе с исходным ИМ. Таким образом, учитывая, с одной стороны, полученную разницу случившихся внутрискелетных тромбозов и исключительную важность ствола ЛКА в кровоснабжении миокарда, а с другой – повышенный риск кровотечений, имеются свои за и против по поводу применения пролонгированной ДАТ при стентировании стволов ЛКА; очевидно, что окончательная точка в этом вопросе еще не поставлена.

### Заключение

БАП с имплантацией стентов с антипролиферативным покрытием может и должна применяться у пациентов с поражением «незащищенного» ствола ЛКА. Собрана достаточная доказательная база, подтверждающая состоятельность этого метода, а развитие эндоваскулярных методов лечения и совершенствование инструментария год за годом улучшают отдаленный прогноз у больных, подвергшихся стентированию ствола ЛКА. Однако решение о выборе тактики терапии в каждом индивидуальном случае должно приниматься коллегиально с лечащим врачом и хирургом, учитывая стратификацию рисков, тяжесть состояния пациента, отягощающие факторы и опыт операционных хирургов.

### Литература/References

1. Mehta J, Hamby R, Hoffman G. Medical-surgical aspects of left main coronary disease. *J Thorac Cardio-vasc Surg* 1976; 71 (1): 137–41.
2. Proudjit WL, Brusckke AVG, Stones FM. Natural history of obstructive coronary artery disease: ten-year study of 601 nonsurgical cases. *Prag Cardiovasc Dis* 1978; 21: 53–78.
3. Taylor H, Deumite N, Chaitman B et al. Asymptomatic left main coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Circulation* 1989; 79: 1171–9.
4. Coben MV, Gorlin R. Main left coronary artery disease. Clinical experience from 1964–1974. *Circulation* 1975; 52: 275–85.
5. Saint-Pierre A, Amiel M, Jamet C et al. Significance of atherosclerotic stenoses of common trunk of the left coronary artery. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1974; 67 (11): 1305–15.
6. Lee MS, Kapoor N, Jamal F et al. Comparison of coronary artery bypass surgery with percutaneous coronary intervention with

- drug-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 864–70.
7. Hill R, Bagust A, Bakbaj A, Dickson R et al. Coronary artery stents: a rapid systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004; 8: 1–242.
  8. Smith SC et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (1): 1–121.
  9. Савченко АП, Черкавская О.В., Руденко БА, Болотов ПА. Интервенционная кардиология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; с. 253–66. / Savchenko AP, Cherkavskaia O.V., Rudenko BA, Bolotov PA. *Interventsionnaya kardiologiya*. M.: GEOTAR-Media, 2010; s. 253–66. [in Russian]
  10. O’Keefe JH Jr, Hartzler GO, Rutherford BD et al. Left main coronary angioplasty: early and late results of 127 acute and elective procedures. *Am J Cardiol* 1989; 64: 144–7.
  11. Sabik JF, Blackstone EH, Firstenberg M, Lytle BW. A benchmark for evaluation innovative treatment of left main coronary disease. *Circulation* 2007; 116 (Suppl): 232–9.
  12. Tan WA, Tamai H, Park SJ et al. Long-term clinical outcomes after unprotected left main trunk percutaneous revascularization in 279 patients. *Circulation* 2001; 104 (14): 1609–14.
  13. Boccia M, Sousa P, Ali H, Hasan H et al. Unprotected left main coronary stenting: Long- and medium-term outcomes. *Am J Cardiol* 2001; 88: 4–6 (Suppl. 1).
  14. Kosuga K, Tamai H, Ueda K et al. Initial and long-term results of angioplasty in unprotected left main coronary artery. *Am J Cardiol* 1999; 83 (1): 32–7.
  15. Kim YH, Park DW, Lee SW et al. Long-term safety and effectiveness of unprotected left main coronary stenting with drug-eluting stents compared with bare-metal stents. *Circulation* 2009; 120: 400–7.
  16. Palmerini T, Marzocchi A, Tamburino C et al. Two-year clinical outcome with drug-eluting stents versus bare-metal stents in a real-world registry of unprotected left main coronary artery stenosis from the Italian Society of Invasive Cardiology. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1463–8.
  17. Park SL, Kim YH. Sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis: Comparison with bare metal stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 351–6.
  18. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP et al. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation* 2010; 121 (24): 2645–53.
  19. Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP et al. Five-Year Outcomes in Patients with Left Main Disease Treated with Either Percutaneous Coronary Intervention or Coronary Artery Bypass Grafting in the SYNTAX trial. *Circulation* 2014; 129: 2388–94.
  20. Windecker S, Kolb P, Alfonso F et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2014.
  21. Park DW, Kim YH, Yun SC et al. Long-term outcomes after stenting vs. coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease: 10-year results of bare-metal stents and 5-year results of drug-eluting stents from the ASAN-MAIN (ASAN Medical Center-Left MAIN Revascularization) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56 (17): 1366–75.
  22. Abn JM, Rob JH, Kim YH et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease: Five-year outcomes of the PRECOMBAT study. *J Am Coll Cardiol* 2015; doi:10.1016/j.jacc.2015.03.033
  23. Chen SL et al. Distal left main coronary bifurcation lesion predict worse outcome in patients undergoing percutaneous implantation of drug-eluting stents: results from the Drug-Eluting Stent for the Treatment of Left Main Disease (DISTAL) study. *Cardiology* 2009; 113 (4): 264–73.
  24. Niemela M, Kervinen K, Erglis A et al. Randomized comparison of final kissing balloon dilatation versus no final kissing balloon dilatation in patients with coronary bifurcation lesions treated with main vessel stenting: the Nordic-Baltic Bifurcation Study III. *Circulation* 2011; 123 (1): 79–86.
  25. Farkoub ME, Domanski M, Sleeper LA et al. Strategies for multi-vessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 2375–84.
  26. Акчурун П.С., Власова Э.Е., Мершин К.В. Сахарный диабет и хирургическое лечение ишемической болезни сердца. *Вестн. ПАМН*. 2012; 1: 14–9. / Akchurin P.S., Vlasova E.E., Mershin K.V. *Sakharnyi diabet i khirurgicheskoe lechenie ishemicheskoi bolezni serdtsa*. *Vestn. RAMN*. 2012; 1: 14–9. [in Russian]
  27. Raber L, Juni P, Nuesch E et al. Long-term comparison of everolimus-eluting and sirolimus-eluting stents for coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 2143–51.
  28. Mebilli J, Richardt G, Valgimigli M et al. Zotarolimus- versus everolimus-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2013. *Epub ahead of print*.
  29. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007; 369 (9562): 667–78.
  30. Chieffo A, Park SJ, Meliga E et al. Late and very late stent thrombosis following drug-eluting stent implantation in unprotected left main coronary artery: a multicentre registry. *Eur Heart J* 2008; 29: 2108–15.
  31. Sharma SK, Baber U. The shifting pendulum for DAPT after PCI. Balancing long-term risks for bleeding and thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66 (9): 1046–9.

**Сведения об авторах**

**Власов Всеволод Юрьевич** – мл. науч. сотр. лаб. рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ ГНИЦ ПМ. E-mail: avrelliy@yandex.ru

**Руденко Борис Александрович** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ ГНИЦ ПМ

**Шаноян Артем Сергеевич** – канд. мед. наук, зав. отд-нием рентгенхирургических методов диагностики и лечения ФГБУ ГНИЦ ПМ

**Мазаев Владимир Павлович** – д-р мед. наук, рук. лаб. рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ ГНИЦ ПМ

**Ахадова Анна Шакжоревна** – врач 1-го кардиологического отд-ния ФГБУ ГНИЦ ПМ

**Шукуров Фирдавс Баходурович** – врач рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ ГНИЦ ПМ

— \* —

# Самоконтроль как профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Ю.А.Мануйлова<sup>✉</sup>

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова  
Минздрава России. | 19991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1

Сахарный диабет – распространенная патология с высокими уровнями заболеваемости и смертности. Экономические затраты на лечение самого заболевания и его осложнений крайне высоки. Осложнения сахарного диабета возникают и при хронической гипергликемии, и в случае гипогликемии. Предотвращению этих состояний способствует поддержание нормогликемии, в чем важнейшую роль играет ее адекватный самоконтроль. Точные приборы для измерения гликемии в домашних условиях с минимальными погрешностями дают возможность предпринимать меры для достижения компенсации заболевания, тем самым предотвращая возникновение острых и поздних осложнений, улучшая качество и продолжительность жизни пациента и снижая затраты на его лечение.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, сердечно-сосудистые осложнения, самоконтроль гликемии, стоимость лечения.

<sup>✉</sup>juliakolish@yahoo.com

**Для цитирования.** Мануйлова Ю.А. Самоконтроль как профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиосома-тика. 2016; 7 (2): 60–63.

## Self-control as prevention of cardiovascular disease

Yu.A.Manuylova<sup>✉</sup>

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.  
| 19991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia d. 8, str. 1

Diabetes mellitus is a common problem with high levels of morbidity and mortality. Economic costs of treating the disease and its complications are very high. Diabetic complications arise with chronic hyperglycaemia in the case of hypoglycemia. Prevention of these conditions contributes to the maintenance of normoglycemia, what a crucial role it plays an adequate self-control. Precise instruments for measuring blood glucose at home with minimal errors make it possible to take measures to achieve a compensation of the disease, thereby preventing the occurrence of acute and late complications, improving the quality and duration of life for the patient and reducing the cost of its treatment.

**Key words:** diabetes mellitus, cardiovascular complications, self-monitoring blood glucose, the cost of treatment.

<sup>✉</sup>juliakolish@yahoo.com

**For citation:** Manuylova Yu.A. Self-control as prevention of cardiovascular disease. *Cardiosomatics*. 2016; 7 (2): 60–63.

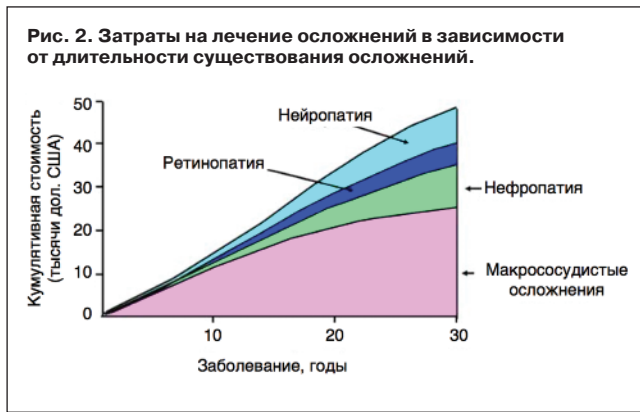
Сахарный диабет (СД) – социально значимое заболевание, распространенность которого неуклонно растет, приобретая характер эпидемии. По данным Всемирной федерации диабета (IDF) на 2015 г. в мире насчитывалось 415 млн пациентов. По данным этой же ассоциации, прогнозируется увеличение числа пациентов к 2040 г. в 1,5 раза (643 млн). В Российской Федерации на 1 января 2016 г. насчитывалось 4,3 млн больных СД (данные российского исследования NATION). Истинная распространенность гораздо выше, так как примерно 1/2 (54%) пациентов с диабетом не знают о своем заболевании (NATION). Численность пациентов, имеющих данную патологию, постоянно увеличивается: в России на 375 человек в сутки, или 15 пациентов в час. Смертность от диабета огромна и сопоставима со смертностью от таких заболеваний, как малярия, ВИЧ, рак молочной железы и легких: в 2014 г. умерли 4,9 млн человек от осложнений СД (данные IDF).

У пациентов с СД типа 2 гипергликемия зачастую остается незамеченной, так как не имеет яркой клинической картины. Пациенты, успокоенные относительно удовлетворительным самочувствием, не уделяют должного внимания повышенному уровню сахара, что приводит к возникновению как микрососудистых, так и макрососудистых осложнений. Однако повышение уровня гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) всего на 1% сопровождается увеличением

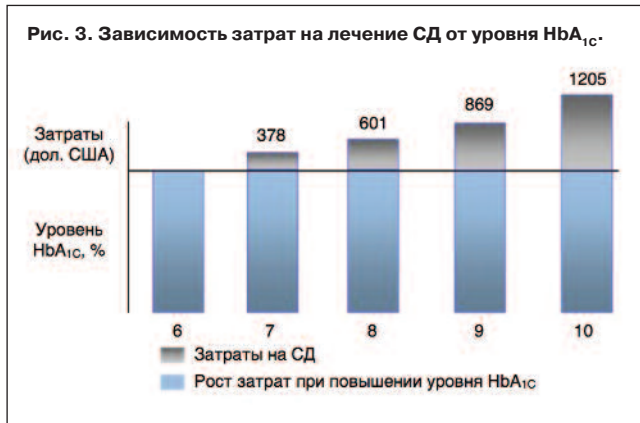
риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 1,3 раза (данные исследования EPIC-Norfolk) [1], микрососудистых осложнений – в 2 раза; при уровне HbA<sub>1c</sub>>7% макрососудистые осложнения возникают на 38% чаще (данные исследования ADVANCE) [2]. На возможность развития поздних осложнений СД влияет длительность заболевания. Так, возникновение хронической сердечной недостаточности составляет 3% в год и коррелирует с уровнем HbA<sub>1c</sub> (UKPDS) [3].

Смертность от ССЗ в экономически развитых странах высока, около 55% [4]. Среди пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) выявляется достаточно большое число лиц с нарушениями углеводного обмена. Вместе с тем смерть от макрососудистых осложнений у пациентов с СД наступает в 70 раз чаще, чем от микрососудистых осложнений. Лидерами этой печальной статистики являются инфаркт миокарда – ИМ (55%) и инсульт (29%) [4].

Во всем мире на борьбу с СД затрачивается множество ресурсов, как человеческих и технических, так и денежных. Наибольшая доля стоимости терапии СД определяется его осложнениями. Причем учитываются не только непосредственные расходы, связанные с сахароснижающими препаратами или пребыванием в стационаре, но и косвенные, связанные с потерей трудоспособности, как временной, так и постоянной, у пациентов молодого возраста. Наиболее



затратным является пребывание в стационаре (55%) [5], которое связано с наличием и выраженностью осложнений. Следует отметить, что, по тем же данным, расходы на лекарственные препараты, не обладающие сахароснижающим эффектом, но применяющиеся для терапии осложнений, составляют 21%, т.е. всего в 2 раза меньше, чем на стационарное лечение [6]. Так, в 2013 г. в мире лечение пациентов с СД обошлось в 548 млрд дол. США, что составляет 1/10 всех расходов на здравоохранение для взрослого населения. Прогнозируется увеличение затрат к 2035 г. почти на 1 млрд дол. США [7]. В России эта цифра в 2013 г. составляла 156,5 млн руб., из них больше 1/3 (35%) обеспечивало терапию сердечно-сосудистых осложнений СД и артериальной гипертензии [7].



Значительную роль играет длительность существующих осложнений: макрососудистые осложнения 30-летней давности требуют в 1,5 раза больше средств, чем 10-летней (рис. 2) [8].

Уровень HbA<sub>1c</sub> является объективным показателем компенсации СД. Вероятность возникновения осложнений напрямую связана с этим показателем. Данные широкомасштабного исследования UKPDS показали, что снижение уровня HbA<sub>1c</sub> всего на 1% сопровождается уменьшением риска развития макрососудистых осложнений на 32%, микрососудистых – на 37%.

Целевые значения HbA<sub>1c</sub> индивидуальны для каждого пациента и зависят от возраста и наличия осложнений. Хроническая гипергликемия, отражением которой является уровень HbA<sub>1c</sub>, способствует развитию поздних осложнений и, соответственно, удорожанию лечения. Так, повышение уровня HbA<sub>1c</sub> на 1% увеличивает стоимость лечения примерно на 300 дол. США (по данным от 2001 г.); рис. 3 [9].

Таким образом, СД является заболеванием, связанным с крайне высокими затратами.

Учитывая прямую корреляцию между гипергликемией и развитием осложнений СД, для уменьшения инвалидизации, сохранения трудоспособности населения, увеличения качества жизни пациентов и снижения экономического бремени необходимо достижение и стойкое поддержание нормогликемии. Арсенал препаратов для лечения с СД постоянно пополняется: разрабатываются новые группы терапевтических средств с разнообразными механизмами действия, создаются комбинированные препараты, способствующие улучшению комплаентности, изучаются дополнительные свойства лекарственных средств. Однако для получения удовлетворительных результатов в лечении СД необходима активная роль самого пациента. Она заключается не только в регулярном приеме препарата, но и в выполнении всех предписаний врача, касающихся рационального питания,

физической активности, снижения массы тела и самоконтроля гликемии. Необходимо обучать пациента правилам самоконтроля, начиная с определения мест забора крови на анализ и заканчивая частотой и разъяснением необходимости проведения исследования.

Особое внимание следует уделять действиям пациента при выявлении стойкой гипергликемии или гипогликемии в связи с тем, что и то и другое состояние относится к жизнеугрожающим. Большинство пациентов имеют представление о правилах купирования гипогликемии и обращают внимание только на это состояние. Самочувствие при хронической гипергликемии, как правило, значимо не ухудшается и не сопровождается выраженными симптомами, в связи с чем зачастую не распознается пациентом. Учитывая эти особенности, колоссальное значение имеет индивидуальный контроль гликемии в домашних условиях. Пациенту необходимо разъяснить невозможность оценки гликемии только по самочувствию. Особенно это касается пациентов, получающих интенсифицированную инсулинотерапию, когда от уровня гликемии в настоящий момент зависят доза вводимого инсулина короткого действия и уменьшение риска получения нецелевых значений глюкозы.

В настоящее время трудно представить пациента с СД, не имеющего глюкометра. Однако еще в конце XX в. это было обычное явление. Необходимость в самоконтроле гликемии возникла в 20-х годах XX в. в связи с внедрением в клиническую практику инсулинотерапии. Активным сторонником самоконтроля был американский ученый Эллиот Проктор Джослин. Он говорил: «Инсулинотерапия – потеря времени и средств, если больной не проводит самоконтроля». Изначально оценка уровня гликемии перед каждой инъекцией проводилась на основе глюкозурии. Это было примерное определение, позволявшее по-

нять, превышен ли почечный порог для глюкозы, однако ее точный показатель (а также наличие гипогликемии) установить было невозможно. В дальнейшем были созданы визуальные тест-полоски для количественной оценки гликемии. Прорывом было изобретение Эймсом Антоном Хубертом Клеменсом в 1971 г. портативного прибора, способного измерять интенсивность окрашивания визуальных тест-полосок рефлектометрическим методом. Прибор имел ряд недостатков, но его создание было огромным шагом к возможности осуществления самоконтроля. Далее инженер Ричард Бернштейн, страдавший СД типа 1 и являвшийся последователем теории Джослина, с помощью коррекции доз инсулина под контролем многократных исследований уровня гликемии сумел достичь компенсации, улучшить самочувствие, уменьшить выраженность осложнений СД. Получив еще и медицинское образование, он написал множество статей, опубликованных в специализированных изданиях и доказывающих необходимость самоконтроля. Его работы оказали влияние на эндокринолога Майкла Миллера, который вместе с предпринимателем Тедом Доаном основал предприятие, в 1985 г. выпустившее первый персональный глюкометр. Так начался новый этап терапии СД, позволивший продлить жизнь пациентов и улучшить ее качество.

ИБС при СД имеет ряд особенностей: отсутствие гендерных различий в распространенности, большое количество безболевых форм. «Немые» формы ИБС связаны с наличием автономной нейропатии. Опасность такой ишемии заключается в поздней постановке диагноза и, как следствие, не вовремя начатом лечении и возникновении необратимых изменений, приводящих к летальному исходу. Помимо этого, достаточно часто недиагностированным остается ИМ, что в худшем случае приводит к смерти пациента, в лучшем – к запоздалому назначению адекватной терапии.

Патогенез макроваскулярных осложнений многообразен. ИБС способствует наличие таких состояний, как гипергликемия, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, гиперлипидемия, повышенная агрегация тромбоцитов, артериальная гипертензия. Помимо этих факторов для возникновения ИБС имеет значение и постпрандиальная гипергликемия, оценить которую достаточно просто с помощью глюкометра, а затем скорректировать, уменьшив тем самым вероятность возникновения сердечно-сосудистой патологии. В исследовании DECODE был отмечен максимальный уровень смертности в группе пациентов с постпрандиальной гипергликемией ( $>11,1$  ммоль/л). Вероятность уменьшения смертности при снижении постпрандиальной гликемии всего на 2 ммоль/л составляет 20–30% [10].

Инсулинорезистентность является еще одним фактором, способствующим развитию макроангиопатии. При этом увеличивается количество свободных жирных кислот, которые в эндотелиальных клетках сосудов окисляются с образованием активных кислородных радикалов и инактивируют антиатерогенные ферменты, тем самым способствуя атерогенезу. Помимо этого было показано, что инсулинорезистентность провоцирует гипертрофию левого желудочка и увеличение массы сердца.

Атеросклеротические процессы у пациентов с СД протекают агрессивнее и имеют более раннее начало, что требует активного лечения с помощью препаратов из группы ингибиторов редуктазы гидроксииметил-глутарового кофермента А в адекватной

дозе с достижением целевых значений липидного спектра.

Одним из важных факторов, влияющих на увеличение смертности от сердечно-сосудистых катастроф, является гипогликемия. Она действует посредством повышения вязкости крови, дисбаланса между вазоконстрикцией и вазодилатацией, нарушения перфузии миокарда и его гипоксии. Достаточно часто гипогликемия возникает в ночное время, поэтому остается недиагностированной и может привести к развитию ИМ, особенно у пациентов, уже имевших в анамнезе эту патологию. В данном случае только адекватный самоконтроль способен предотвратить подобные события. Еще актуальнее это становится у пациентов, имеющих такую форму автономной нейропатии, как нераспознавание гипогликемий. Целевые значения гликемии для пациентов с анамнестическими данными о ИМ должны быть выше, чем для пациентов без ССЗ, учитывая риски, которые сопровождают каждый эпизод гипогликемии.

Так как и хроническая гипергликемия, и гипогликемия, и выраженная вариабельность гликемии сопровождаются развитием ССЗ, то в качестве профилактики помимо достижения нормотензии и целевых значений липидного спектра огромное значение имеет нормализация гликемии. Изменение образа жизни, медикаментозная терапия, обучение – это средства, которые помогают достичь компенсации СД. С другой стороны, использование неадекватных средств самоконтроля способствует выбору ошибочной тактики лечения и недостижению целевых значений гликемии. В связи с этим колоссальное значение имеет точность глюкометра. В противном случае ложно завышенный результат может привести к нераспознанной гипогликемии и, например, гипогликемической коме или острому ИМ, а ложно заниженный результат – создавать впечатление о мнимом благополучии, приводить к хронической гипергликемии и, как следствие, увеличивать риск развития ССЗ и микроангиопатий.

Точность средств самоконтроля гликемии должна соответствовать критериям точности Международной организации по стандартизации – ISO 15197:2013. Глюкометр Контур Плюс (Contour Plus) подтвердил свою надежность в нескольких исследованиях. Так, при анализе 600 проб капиллярной крови, 100% результатов соответствовали стандарту. Следует отметить не просто удовлетворительные результаты, а высокую точность данного глюкометра. При оценке клинического значения погрешности методом сетки ошибок Паркса практически все измерения попали в зону А, что свидетельствует о минимальной возможной ошибке при исследовании крови с помощью Контур Плюс [11].

Частота самоконтроля зависит от проводимой терапии: наибольшая – у пациенток во время беременности (более 7 раз в сутки) и пациентов, находящихся на интенсифицированной инсулинотерапии (3–4 раза в сутки), наименьшая – у пациентов, получающих таблетированную сахароснижающую терапию (1–2 раза в сутки). Различия связаны с наличием или отсутствием возможности немедленных действий. Если гипергликемию можно скорректировать введением большей дозы инсулина короткого действия, то таблетированные сахароснижающие препараты не предназначены для экстренного снижения уровня сахара. Негативным атрибутом частого измерения гликемии является возможность возникновения болевых ощущений и повреждение подушечек пальцев. Глюкометр Контур Плюс поз-

воляет производить забор образцов крови для анализа не только из пальца, но и из ладонной поверхности кисти. При анализе точности исследований в этом случае также показан хороший результат: 96,7% измерений соответствовали критериям точности стандарта ISO 15197:2013 [11].

Для адекватного самоконтроля требуется удобство в использовании прибора, которое оценивается пациентами по многим параметрам: отсутствие кодирования, специальных условий хранения тест-полосок, быстрота измерения гликемии и др.

Обычно новая упаковка тест-полосок требует введения нового кода. В том случае, если пациент забыл выполнить это действие, он может получить недостоверный результат исследования гликемии. Отсутствие необходимости кодирования имеет большое преимущество при выборе глюкометра.

При использовании глюкометра Контур Плюс не нужно соблюдать жесткий режим хранения тест-полосок, так как они не изменяют свои свойства при большом колебании температуры окружающей среды: от 0 до 30°C.

Многие пациенты сталкиваются с проблемой недостаточного объема капли крови, взятой исходно, что сопровождается необходимостью использования другой тест-полоски и зачастую повторного прокола пальца, так как обычно глюкометры не анализируют кровь при ее недостаточном объеме. Глюкометр Контур Плюс дает возможность дополнительно нанести кровь на ту же тест-полоску при недостаточном объеме пробы.

Точность данного глюкометра определяется также практически полным отсутствием интерференции с лекарственными препаратами и минимизацией ошибок при низком уровне гликемии.

Данные самоконтроля необходимы эндокринологу для определения тактики терапии, в связи с чем пациент должен вести дневник, регистрируя в нем уровни гликемии с обязательным уточнением времени и связи с приемом пищи. Бумажный носитель не всегда удобен, поэтому производители глюкометров предусмотрели наличие памяти в приборах. Контур Плюс обладает памятью на 480 измерений, способен воспроизводить среднее значение гликемии за 7, 14 и 30 дней и имеет возможность сопоставления результатов измерения и приема пищи (пометки «до еды» и «после еды»).

Терапия СД многокомпонентна и включает в себя помимо сахароснижающих препаратов и диетотерапию, и расширение физической активности, и

лечение сопутствующих заболеваний, и, конечно же, самоконтроль гликемии, без которого невозможны выбор оптимальной тактики лечения и достижение компенсации заболевания. Нормализация гликемии и долгосрочное ее поддержание позволяют продлить жизнь пациентов и улучшить ее качество, соответственно, снизив затраты на лечение самого заболевания, а также его острых и поздних осложнений.

## Литература/References

1. Khaw KT, Wareham N, Bingham S et al. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004; 141 (6): 413–20.
2. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–72.
3. Intensive blood glucose control with sulphonyl ureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet* 1998; 352 (9131): 837–53.
4. Аметов АС, Лысенко МА. Сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания: столкновение двух глобальных неинфекционных эпидемий. *РМЖ*. 2011; 19 (12): 1–4. / Ametov AS, Lysenko MA. *Sakbarnyi diabet 2 tipa i serdечно-sosudistye zabolevaniia: stolknovenie dvukh global'nykh neinfektsionnykh epidemii*. *RMZh*. 2011; 19 (12): 1–4. [in Russian]
5. Jonsson B et al. Revealing the cost of Type II diabetes in Europe. *Diabetologia* 2002; 45: S5–S12.
6. Aguirre Florencia, Brown Alex, Cho Nam Ho et al. *IDF Diabetes Atlas: sixth edition – 2013*.
7. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Результаты реализации программы «Сахарный диабет». *Сахарный диабет*. 2013; 2. / Dedov II, Shestakova MV. *Rezultaty realizatsii programmy «Sakbarnyi diabet»*. *Sakbarnyi diabet*. 2013; 2. [in Russian]
8. Хорошинина ЛП, Арьев АЛ. Диабетическая нефропатия и другие поздние осложнения сахарного диабета. СПб: СПб МАПО, 2000. / Khoroshinina LP, Ar'ev AL. *Diabeticheskaia nefropatiia i drugie pozdnie oslozheniia sakbarnogo diabeta*. SPb: SPb MAPO, 2000. [in Russian]
9. Bjork S. The cost of diabetes and diabetes care. *Diabetes Res Clin* 2001; 54 (Suppl. 1): S13–S18.
10. The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354: 617–21.
11. Caswell M et al. *Diabetes Tech Ther* 2015; 17 (3): 1–6.

## Сведения об авторе

**Мануйлова Юлия Александровна** – канд. мед. наук, ассистент каф. эндокринологии, врач-эндокринолог УКБ №2 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: juliakolish@yahoo.com

— \* —

# Клинические и психосоциальные особенности ведения пациентов с сахарным диабетом типа 2 пожилого и старческого возраста

М.М.Петрова<sup>✉1</sup>, Е.А.Пронина<sup>1</sup>, Е.В.Крижановская<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1;

<sup>2</sup>КГБУЗ Красноярская межрайонная поликлиника №5. 660049, Россия, Красноярск, ул. Ленина, д. 43

В статье рассмотрены клинические и психосоциальные особенности течения сахарного диабета типа 2 у пациентов пожилого и старческого возраста, цели лечения и важность контроля гликемии у данной категории больных.

**Ключевые слова:** сахарный диабет типа 2, пожилой пациент, контроль гликемии.

✉stk99@yandex.ru

**Для цитирования:** Петрова М.М., Пронина Е.А., Крижановская Е.В. Клинические и психосоциальные особенности ведения пациентов с сахарным диабетом типа 2 пожилого и старческого возраста. КардиоСоматика. 2016; 7 (2): 64–68.

---



---

## Clinical and psychosocial features of the management of elderly patients with type 2 diabetes mellitus

M.M.Petrova<sup>✉1</sup>, E.A.Pronina<sup>1</sup>, E.V.Krizhanovskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup>V.F.Voino-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, ul. Partizana Zhelezniaka, d. 1;

<sup>2</sup>Krasnoyarsk Interdistrict City Clinical Hospital №5. 660049, Russian Federation, Krasnoyarsk, ul. Lenina, d. 43

The article describes the clinical and psychosocial particulars of type 2 diabetes mellitus in older adults. Are presented treatment goals and the importance of glycemetic control in these patients.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, older adults, glycemetic control.

✉stk99@yandex.ru

**For citation:** Petrova M.M., Pronina E.A., Krizhanovskaya E.V. Clinical and psychosocial features of the management of elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiosomatics*. 2016; 7 (2): 64–68.

---

В последние десятилетия распространенность сахарного диабета (СД) приобрела характер пандемии, которая охватила практически все государства, и Россия в этом плане не исключение. В 2010 г. в России в Государственном регистре сахарного диабета зарегистрировано 3163,3 тыс. больных СД [1]. Основная часть пациентов с СД типа 2 представлена лицами пожилого и старческого возраста. В последние десятилетия предлагались разные варианты возрастной классификации для позднего периода жизни человека. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 1982 г. выбрала возраст 65 лет как индикатор пожилого возраста. В России принята и действует классификация ВОЗ (1963 г.), в соответствии с которой к пожилым людям относится население в возрасте от 60 до 74 лет, к старому возрасту – от 75 до 89 лет, 90 лет и старше – к долгожителям. В Красноярском крае, по данным Государственного регистра, число пациентов с СД типа 2 в 2015 г. составило 67 тыс. человек (97% от общего числа зарегистрированных больных со всеми типами заболевания), из них лиц старше 60 лет – 64,4%, старше 75 лет – 17,64%. В то же время демографические изменения в современном обществе характеризуются увеличением продолжительности жизни пожилых людей, в том числе пациентов с СД. Продолжительность жизни больных СД в Красноярском крае составила 71,8±8,8 года. По мере увеличения возраста пациентов ме-

няется гендерное соотношение – если в возрасте старше 60 лет соотношение мужчин и женщин составляет 1:3,3, то в группе старше 75 лет – 1:4,6.

СД типа 2 у лиц пожилого возраста имеет свои клинические и психосоциальные особенности, определяющие специфику лечебного подхода к этой категории больных.

### Клинические особенности

Течение СД у пожилых лиц осложняется наличием большого количества сопутствующих заболеваний. У 50–80% пожилых больных СД типа 2 имеются артериальная гипертензия и дислипидемия, которые требуют обязательной медикаментозной коррекции. По данным Государственного регистра, в Красноярском крае в 2015 г. частота зарегистрированных диагнозов артериальной гипертензии составила 53,4%, ишемической болезни сердца – 17,5%, атеросклероза нижних конечностей – 6,9%. Назначаемые препараты сами по себе могут нарушать углеводный и липидный обмен, что затрудняет коррекцию метаболических нарушений у пациентов с СД.

Важной клинической особенностью СД типа 2 в пожилом возрасте является нарушенное распознавание гипогликемических состояний, что может приводить к тяжелым гипогликемическим комам. У пациентов пожилого возраста симптомы гипогликемии часто неспецифичны и могут проявляться пре-



ходящей неустойчивостью походки, головокружением, сонливостью, нарушением концентрации внимания. Нередко не только больные, но и врачи ошибочно интерпретируют такие симптомы как проявления дисциркуляторной энцефалопатии, вертебробазиллярной недостаточности или пароксизмов аритмии и не рассматривают гипогликемию как возможную причину предъявляемых жалоб [4–7].

Пожилые пациенты более подвержены гипогликемиям вследствие возрастного снижения функции печени и почек, приводящих к уменьшению уровня глюконеогенеза [8], скорости выведения лекарственных препаратов, лекарственного взаимодействия и полипрагмазии, характерных для лиц пожилого возраста [9]. Более всего у этой категории больных нарушена интенсивность автономных симптомов гипогликемии (сердцебиение, дрожь, чувство голода), что обусловлено сниженной активацией контррегуляторных гормонов. По сравнению со здоровыми молодыми людьми выработка глюкагона в ответ на гипогликемию у здоровых лиц пожилого возраста снижена, а у пожилых пациентов с СД снижена в еще большей степени [10].

В то же время было показано, что пожилые больные СД типа 2 реагируют на гипогликемию повышением секреции катехоламинов, аденортикотропного гормона, кортизола и соматотропного гормона в той же степени, что и пациенты среднего возраста. Вместе с тем пожилые больные хуже распознают вегетативные и нейрогликопенические симптомы и реже правильно измеряют глюкозу крови во время гипогликемии, вероятно, вследствие когнитивных нарушений [5, 11]. По данным Немецкого/Австрийского регистра больных сахарным диабетом типа 2 (215 932 пациента) у больных с деменцией значимо чаще наблюдались тяжелые гипогликемии (группа инсулинотерапии:  $14,8 \pm 0,6$  vs  $10,4 \pm 0,2$  события на 100 пациенто-лет;  $p < 0,001$ ) и гипогликемические комы (группа инсулинотерапии:  $7,6 \pm 0,4$  vs  $3,9 \pm 0,1$  события на 100 пациенто-лет;  $p < 0,001$ ) при одинаковом уровне метаболического контроля ( $7,7 \pm 0,1$  vs  $7,7 \pm 0,1\%$ ) [12].

СД является фактором риска прогрессирования таких гериатрических синдромов, как депрессия, полипрагмазия, когнитивная дисфункция, недержание мочи, падения, персистирующий болевой синдром, саркопения и др. [1]. Некоторые из них напрямую связаны с гликемическим контролем. Так, результаты ряда исследований показали, что гипергликемия ассоциирована с ухудшением когнитивной функции, а улучшение состояния углеводного обмена ведет к ее частичному восстановлению [13]. Обусловленная гипергликемией глюкозурия, несмотря на тенденцию к повышению почечного порога в пожилом возрасте, может вызывать полиурию, учащенное мочеиспускание и вносить вклад в формирование синдрома недержания мочи. Болевой синдром усугубляется нейропатией – прямым следствием декомпенсации углеводного обмена.

Пожилые пациенты имеют высокий риск развития как ожирения, так и дефицита питания. Возможно, что недостаточное питание и сопряженная с ним саркопения (потеря мышечной массы) не менее опасны, чем ожирение. В патологическое снижение массы тела часто может вносить вклад и декомпенсация углеводного обмена. С другой стороны, сниженный уровень потребления пищи и недоедание могут привести к уменьшению уровня гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ), что может быть

ошибочно принято за хороший гликемический контроль [14].

Склонность к падениям, характерная для многих пожилых людей, усиливается при СД, особенно его длительном течении. Также увеличивают риск падений осложнения СД (снижение функций периферических нервов, почек и ухудшение зрения), деформация стоп и полипрагмазия. Несмотря на противоречивые данные о связи гипогликемии и риска падений и переломов, можно предположить, что тяжелые, повторяющиеся гипогликемические состояния увеличивают риск переломов у лиц пожилого возраста, особенно если они проживают в одиночестве [15–17].

### Психосоциальные особенности

Важной составляющей коморбидного статуса больных СД типа 2 старшей возрастной группы является депрессия, которая в пожилом и старческом возрасте достигает феномена «стигмы». Данное аффективное расстройство провоцирует инвалидизацию и нарушение способности самообслуживания у пожилых пациентов с СД типа 2; более того, депрессия значительно увеличивает риск диабетических осложнений, как макро-, так и микрососудистых [18]. Ряд исследований показал существенное ухудшение показателей качества жизни у людей, склонных к гипогликемическим состояниям, а также увеличение частоты депрессий, выраженности тревоги и интенсивности болевых ощущений [5, 19].

Больные старческого возраста нередко страдают от одиночества, социальной изоляции, беспомощности, нищеты. Развитие заболевания приносит много ограничений и трудностей в жизнь пациентов, в частности, у пожилых и престарелых людей это прежде всего ломка привычного распорядка жизни, изменение привычных стереотипов питания и самое главное – существенная активизация самостоятельного контроля своего поведения [20].

Для больных престарелого и старческого возраста нередко на первый план выходит задача не оптимальной компенсации СД, а обеспечения их необходимым уходом и общемедицинской помощью.

### Цели лечения СД в пожилом возрасте

Два крупнейших многоцентровых рандомизированных исследования XX в. – DCCT (Diabetes Control and Complications Trial, 1993) и UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study, 1998) убедительно доказали преимущества жесткого контроля углеводного обмена в предупреждении развития и прогрессирования микро- и, возможно, макрососудистых осложнений СД у больных СД типов 1 и 2. Однако в этих исследованиях не принимали участие пациенты, которые на момент включения были старше 65 лет. В дальнейшем были проведены несколько крупных рандомизированных исследований – ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and DiamicroN MR Controlled Evaluation), VADT (Veteran Affairs Diabetes Trial), ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), в которые были включены больные пожилого возраста. Дизайн всех трех исследований предполагал оценку влияния интенсивной стратегии лечения СД с применением комбинированной сахароснижающей терапии для достижения целевых значений гликемии ( $HbA_{1c} < 6,5\%$ ) на кардиоваскулярные исходы. Исследование ACCORD было прекращено досрочно вследствие увеличения смертности в группе интенсивного

Критерии оптимальной компенсации СД типа 2 в пожилом возрасте и/или при ожидаемой продолжительности жизни менее 5 лет		
	Нет осложнений, нет риска тяжелой гипогликемии	Тяжелые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии
HbA <sub>1c</sub> , %	<7,5	<8,0

гликемического контроля. Анализ подгрупп в зависимости от возраста показал непропорциональное увеличение риска сердечно-сосудистой смертности в группе интенсивного контроля и был выше среди пациентов младше 65 лет, в то время как гипогликемии и другие осложнения терапии наблюдались чаще у лиц пожилого возраста. В исследовании ADVANCE достоверных различий в смертности от любых причин или смерти от сердечно-сосудистых причин в исследуемых группах не было. Анализ подгрупп также не выявил различий по конечным сердечно-сосудистым точкам у пациентов старше и младше 65 лет. Исследование VADT не обнаружило статистически значимого снижения сердечно-сосудистых катастроф в группе интенсивного гликемического контроля. Анализ подгрупп в зависимости от возраста не проводился [21, 22]. Именно поэтому вопрос о необходимости и, главное, безопасности достижения идеального метаболического контроля диабета у этой категории больных остается открытым [3].

Для обширной группы пожилых пациентов с СД характерна существенная гетерогенность, которая определяется не только длительностью СД, выраженностью его осложнений, но и общим состоянием здоровья, более всего – наличием коморбидных заболеваний. Часть пожилых больных СД по разным причинам ослаблены, имеют серьезные ограничения в физических и когнитивных функциях. В то же время другие активны, и их состояние здоровья вполне может быть расценено как хорошее. Это затрудняет создание простого и универсального терапевтического алгоритма для СД, так как учесть особенности всех пациентов весьма сложно [13].

Гипогликемия – один из главных барьеров в достижении оптимального контроля СД типа 2 [23]. Особую проблему гипогликемия представляет для лиц пожилого возраста вследствие высокого сердечно-сосудистого риска [24]. Так, относительный риск развития инфаркта миокарда увеличивается от 1,6 до 1,9, а общая смертность при репортируемых гипогликемиях составляет 9,6% при величине этого показателя 4,2% – у больных без гипогликемий [4, 25]. Лечебная стратегия при СД типа 2 в пожилом возрасте должна прежде всего предупреждать и сводить к минимуму риск развития гипогликемических состояний.

По результатам непрерывного суточного мониторинга глюкозы, нераспознанная гипогликемия является чрезвычайно частым осложнением у пожилых больных СД типа 2 вне зависимости от суточной дозы и режима инсулинотерапии. Риск гипогликемий у пожилых пациентов с СД типа 2 возрастает с увеличением возраста и длительности терапии инсулином. Вероятность возникновения и длительность эпизодов гипогликемии при этом определяются средним уровнем глюкозы в течение суток и вариабельности гликемии, но не уровнем HbA<sub>1c</sub> [26]. Тем не менее, согласно современным рекомендациям, для профилактики развития поздних осложнений пациентам с СД типа 2 должна быть своевременно назначена инсулинотерапия. По данным Государственного регистра, за 2015 г. в Красноярске в возрастной

группе 60–69 лет получают инсулин 18,2% пациентов, среди больных старше 70 – 15,2%.

В реальной клинической практике судить об истинной частоте гипогликемий сложно, так как пациенты часто не сообщают об эпизодах легкой гипогликемии врачу. Активное выявление врачом симптомов гипогликемии на каждом визите, а также анализ дневников самоконтроля пациента является крайне важным, так как повторные эпизоды снижения уровня глюкозы крови до пороговых значений, особенно у пожилых лиц, способствуют формированию нарушенного распознавания гипогликемий, являются предвестниками развития более тяжелых гипогликемий и ассоциированы со значительными изменениями центральной нервной системы, деменцией, а также нарушениями сердечного ритма и проводимости [4, 5].

Другим аспектом проблемы является то, что с возрастом, на фоне многочисленных сопутствующих заболеваний, неуклонно увеличиваются последствия хронической гипергликемии, прогрессируют поздние сосудистые осложнения диабета, повышается смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Сосудистые и неврологические осложнения СД, как правило, уже присутствуют у большинства пожилых больных к моменту установления его диагноза.

Выбор оптимального метаболического контроля зависит от многих факторов [2, 3]:

- средняя ожидаемая продолжительность жизни пациента;
- состояние сердечно-сосудистой системы;
- риск гипогликемических состояний;
- сохранность когнитивных функций;
- общий соматический статус;
- способность проводить регулярный самоконтроль гликемии.

Однако даже эти «щадающие» цели в условиях рутинной практики не так просто достижимы. По результатам исследования И.В.Мисниковой и соавт., среди 845 пациентов в возрасте 65 лет и старше среднее значение HbA<sub>1c</sub> составило 8,0%. Среди больных старше 65 лет, получающих пероральные сахароснижающие препараты, число пациентов без осложнений, достигших целевых значений, составило 46,7%; среди больных с осложнениями СД – 58%. Среди пациентов, получающих пероральные сахароснижающие препараты в комбинации с инсулином, число больных без осложнений, достигших целевых значений, составило 8,3%; среди пациентов с осложнениями СД – 33,9%. Среди лиц, получающих только инсулинотерапию, число больных без осложнений, достигших целевых значений, составило 16,7%; среди пациентов с осложнениями СД – 39%. Столь низкий уровень достижения целевых значений HbA<sub>1c</sub> может свидетельствовать о позднем назначении инсулинотерапии больным, находящимся на пероральных сахароснижающих препаратах, неадекватной титрации доз инсулина, необходимости обучения пациентов самоконтролю гликемии и своевременному принятию решений по коррекции дозы инсулина и схемы инсулинотерапии [27].

Таким образом, критерии оптимальной компенсации СД у пожилых лиц без тяжелых осложнений с низким риском развития гипогликемии и сохранным интеллектом более строгие, поскольку основной целью лечения таких больных является предупреждение развития у них поздних сосудистых осложнений. У пациентов старческого возраста, имеющих тяжелые осложнения и высокий риск ги-

погликемии, основными целями терапии являются устранение или облегчение симптомов гипергликемии (жажды, полиурии и др.) и предупреждение развития гипогликемических реакций, что достигается при менее строгом контроле уровня глюкозы крови.

В настоящее время интенсивное медикаментозное лечение направлено на достижение индивидуальных целевых значений гликемии. Этих целей невозможно достичь без тщательного самоконтроля.

Наиболее доступным и широко используемым методом является самоконтроль уровня глюкозы в капиллярной крови с помощью глюкометра. Определение уровня глюкозы крови в режиме реального времени имеет важное значение для поддержания гликемического контроля и, следовательно, предотвращения развития осложнений. Наряду с уровнем HbA<sub>1c</sub> это позволяет получить более полную картину о состоянии углеводного обмена.

К сожалению, большинство пациентов с СД типа 2 контролируют уровень глюкозы нерегулярно и чаще всего только утром натощак, что не может отражать в полной мере все суточные колебания глюкозы [28].

Использование глюкометров является важной вехой диабетологии, так как позволило часть терапевтических решений передать от врача к пациенту, а больному в какой-то мере получить контроль над своим заболеванием. Измерение глюкозы крови, выполненное в режиме реального времени, позволяет получить информацию о наличии гипер- и гипогликемии. В свою очередь пациент может непосредственно принять терапевтическое решение (фармакологическое, пищевое и т.д.) и тем самым более эффективно управлять своим заболеванием.

Достижение контроля гликемии зависит не только от опыта врача, но и уровня мотивации больного. Большое значение при использовании самоконтроля гликемии имеет обучение, которое увеличивает значимость самоконтроля и дает возможность использовать данные при корректировке терапии (медикаментозное лечение, лечебное питание и физические упражнения) для достижения терапевтических целей [29]. Частота и график самоконтроля глюкозы зависят от нескольких факторов, таких как целевой уровень гликемии, терапевтическая стратегия (обычная/интенсивная), индивидуальные и социально-экономические факторы [30].

## Заключение

Больные СД типа 2 пожилого возраста – это абсолютное большинство пациентов, с которыми приходится встречаться практикующему эндокринологу. Знание особенностей ведения этой категории пациентов необходимо для оказания грамотной медицинской помощи данным больным, число которых растет год от года.

## Литература/References

1. Суницов Ю.И., Болотская Л.Л., Маслова О.В. и др. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации. *Сахарный диабет*. 2011; 1: 15–8. / *Sunitsov Yu.I., Bolotskaja L.L., Maslova O.V. i dr. Epidemiologija sakharnogo diabeta i prognoz ego rasprostranennosti v Rossijskoi Federatsii. Sakharnyi diabet*. 2011; 1: 15–8. [in Russian]
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Седьмой выпуск. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой. М.: Информполиграф, 2015. / *Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoj pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Sed'moi vypusk. Pod. red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovo. M.: Informopoligraf, 2015.* [in Russian]
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. *Сахарный диабет в пожилом возрасте: диагностика, клиника, лечение. Практическое руководство для врачей*. М.: Дипак, 2011. / *Dedov I.I., Shestakova M.V. Sakharnyi diabet v pozbilom vozraste: diagnostika, klinika, lechenie. Prakticheskoe rukovodstvo dlia vrachei*. M.: Dipak, 2011. [in Russian]
4. Аметов А.С., Карпова Е.В. Подходы к терапии пожилых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, преимущества ингибитора DPP-4 вилдаглиптина и клинические аспекты его применения. *РМЖ. Эндокринология*. 2011; 11: 853–7. / *Ametov A.S., Karpova E.V. Podkhody k terapii pozhiblykh patsientov s sakharnym diabetom 2-go tipa, preimushchestva inhibitora DPP-4 vildagliptina i klinicheskie aspekty ego primeneniia. RMZh. Endokrinologija*. 2011; 11: 853–7. [in Russian]
5. Халимов Ю.Ш., Салухов В.В., Улупова Е.О. Гипогликемии как основной фактор выбора целей гликемического контроля и тактики лечения больных сахарным диабетом типа 2. *Consilium Medicum*. 2012; 14 (12): 25–30. / *Khalimov Yu.Sh., Salukhov V.V., Ulupova E.O. Gipoglikemii kak osnovnoi faktor vybora tselei glikemicheskogo kontrolya i taktiki lecheniia bol'nykh sakharnym diabetom tipa 2. Consilium Medicum*. 2012; 14 (12): 25–30. [in Russian]
6. Abdelhafiz AH, Bailey C, Eng Loo B, Sinclair A. Hypoglycaemic symptoms and hypoglycaemia threshold in older people with diabetes – a patient perspective. *J Nutr Health Aging* 2013; 17 (10): 899–902.
7. Meneilly GS, Cheung E, Tuokko H. Altered responses to hypoglycemia of healthy elderly people. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78 (6): 1341–8.
8. Laubscher T, Regier L, Bareham J. Diabetes in the frail elderly: individualization of glycemic management. *Can Fam Physician* 2012; 58 (5): 543–6.
9. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Arch Intern Med* 1997; 157 (15): 1681–6.
10. Ortiz-Alonso FJ, Galecki A, Herman WH et al. Hypoglycemia counterregulation in elderly humans: relationship to glucose levels. *Am J Physiol* 1994; 267 (4 pt. 1): E497–E506.
11. Bremer JP, Jauch-Chara K, Hallschmid M et al. B. Hypoglycemia unawareness in older compared with middle-aged patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32 (8): 1513–7.
12. Prinz N, Stingl J, Dapp A et al. High rate of hypoglycemia in 6770 type 2 diabetes patients with comorbid dementia: A multicenter cohort study on 215,932 patients from the German/Austrian diabetes registry. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 112: 73–81.
13. Суркова Е.В. Подходы к лечению сахарного диабета в пожилом возрасте: возможности применения инсулина НовоМикс 30. *Фарматека*. 2011; 16: 20–8. / *Surkova E.V. Podkhody k lecheniiu sakharnogo diabeta v pozbilom vozraste: vozmozhnosti primeneniia insulina NovoMiks 30. Farmateka*. 2011; 16: 20–8. [in Russian]
14. Vischer UM, Perrenoud L, Genet C et al. The high prevalence of malnutrition in elderly diabetic patients: implications for anti-diabetic drug treatments. *Diabet Med* 2010; 27 (8): 918–24.
15. Schwartz AV, Margolis KL, Sellmeyer DE et al. Intensive glycemic control is not associated with fractures or falls in the ACCORD randomized trial. *Diabetes Care* 2012; 35 (7): 1525–31.
16. Puar TH, Khoo JJ, Cho LW et al. Association between glycemic control and hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60 (8): 1493–7.
17. Du YF, Ou HY, Beverly EA, Chiu CJ. Achieving glycemic control in elderly patients with type 2 diabetes: a critical comparison of current options *Clinical Interventions in Aging*. 2014; 9: 1963.
18. Один В.И., Беликова Т.В., Шустов С.Б. и др. Сахарный диабет у пожилых: коморбидные характеристики пациентов с различными онтогенетическими формами болезни. *Успехи геронтологии*. 2006; 18: 90–5. / *Odin V.I., Belikova T.V., Shustov S.B. i dr. Sakharnyi diabet u pozhiblykh: komorbidnye kharakteristiki patsientov s razlichnymi ontogeneticheskimi formami bolezni. Uspekhi gerontologii*. 2006; 18: 90–5. [in Russian]

19. Alvarez GF, Tofe PS, Krisbharajab G et al. Hypoglycaemic symptoms, treatment satisfaction, adherence and their associations with glycaemic goal in patients with type 2 diabetes mellitus: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAPDM) Study. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10 (Suppl. 1): 25–32.
20. Шмелева О.О., Арьев АЛ, Шарипова ММ. Особенности внутренней картины болезни у пациентов пожилого и старческого возраста с сахарным диабетом 2 типа. *Вестн. СЗГМУ им. И.И.Мечникова*. 2011; 3 (1): 80–5. / Shmeleva O.O., Ar'ev AL, Sbaripova M.M. Osobennosti vnutrennei kartiny bolezni u patsientov pozbilogo i starcheskogo vozrasta s sakharnym diabetom 2 tipa. *Vestn. SZGMU im. I.I. Mechnikova*. 2011; 3 (1): 80–5. [in Russian]
21. Kirkman M, Briscoe VJ, Clark N et al. Diabetes in older adults. *Diabetes Care* 2012; 35 (12): 2650–64.
22. Standards of Medical Care in Diabetes-2013 American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2013; 36: 11–66.
23. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes* 2008; 57 (12): 3169–76.
24. Seaquist ER, Anderson J, Childs B et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013; 36 (5): 1384–95.
25. Miller DR, Finckel G, Lafrance JP et al. Hypoglycaemia and risk of myocardial infarction in US veterans with Diabetes. *EASD* 2009. *Diabetologia* 2009; 52 (Suppl. 1).
26. Климонтов В.В., Циберкин А.И., Фазуллина О.Н. Гипогликемии у пожилых больных сахарным диабетом 2 типа, получающих инсулин: результаты непрерывного мониторингования глюкозы. *Сахарный диабет*. 2014; 1: 75–80. / Klimontov V.V., Tsiberkin AI, Fazullina O.N. Gipoglikemii u pozbilykh bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa, poluchaiushchikh insulin: rezultaty nepreryvnogo monitorirovaniia gliukozy. *Sakharnyi diabet*. 2014; 1: 75–80. [in Russian]
27. Мисникова И.В., Древалъ А.В., Ковалева Ю.А. и др. Значение индивидуальных целевых показателей HbA<sub>1c</sub> для оценки гликемического контроля у больных СД 2. *Сахарный диабет*. 2014; 2: 4–9. / Misnikova I.V., Dreval' AV, Kovaleva Yu.A. i dr. Znachenie individual'nykh tselevykh pokazatelei HbA<sub>1c</sub> dlia otsenki glikemicheskogo kontrolia u bol'nykh SD 2. *Sakharnyi diabet*. 2014; 2: 4–9. [in Russian]
28. Черникова Н.А. Роль и место гликемического контроля в управлении сахарным диабетом 2-го типа. *Мед. совет*. 2013; 3: 76–80. / Chernikova NA. Rol' i mesto glikemicheskogo kontrolia v upravlenii sakharnym diabetom 2-go tipa. *Med. sovet*. 2013; 3: 76–80. [in Russian]
29. Susan MR. A practical look at self-monitoring of blood glucose. *Insulin* 2006; 1 (4): 141–7.
30. Gribovschi M. The methodology of glucose monitoring in type 2 diabetes mellitus. *Clujul Med* 2013; 86 (2): 93–6.

#### Сведения об авторах

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

**Пронина Елена Александровна** – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого. E-mail: diinny@mail.ru

**Крижановская Елена Владимировна** – зав. Эндокринологическим центром в составе межрайонного КДЦ КГБУЗ КМП №5

\* ———

# Введение к разделу «Лекторий практического врача»

## Practitioner's Lyceum: introduction

Медицина – одна из самых быстроразвивающихся областей деятельности человека. Методы диагностики заболеваний и лечения больных стремительно совершенствуются. Поэтому врач обязан учиться в течение всей своей профессиональной жизни. Это аксиома. Призыв к самоусовершенствованию можно обнаружить в трудах многих великих врачей. Участники II Международного конгресса по деонтологии (Париж, 1967) даже рекомендовали дополнить клятву Гиппократов фразой «Клянусь обучаться всю жизнь».

В современной медицине основными источниками профессиональных знаний служат руководства и рекомендации, а основной формой их распространения является лекция. Как жанр медицинской литературы лекция позволяет не только передать врачам информацию в удобном для восприятия виде, но и отразить индивидуальную позицию автора по тому или иному вопросу клинической медицины, что в наш век всеобщей стандартизации и унификации представляет собой если и не безусловную ценность, то по крайней мере определенный интерес для профессионалов.

Врач должен не только постоянно приобретать медицинские знания, но и совершенствовать профессиональные навыки. А самым важным навыком терапевта, безусловно, является врачебное мышление. Внедрение в практику новых диагностических приборов и лекарственных препаратов будет эффективным только при условии их разумного, грамотного применения, глубокого осмысления результатов лабораторного, инструментального исследований и клинического наблюдения за пациентом. Оптимальной формой совершенствования врачебного мышления остается клинический разбор, т.е. обсуждение вопросов диагностики заболеваний и выбора лечебной тактики на примере конкретного пациента.

Лекции и клинические разборы, посвященные актуальным аспектам кардиологии, станут содержанием нового раздела журнала «КардиоСоматика» –

«Лекторий практического врача». В лекциях будут изложены современные подходы к диагностике заболеваний сердечно-сосудистой системы и лечению больных, эффективность которых доказана в крупных клинических исследованиях, обсуждены результаты этих исследований, а также международные и национальные рекомендации по диагностике и лечению болезней системы кровообращения, подготовленные на их основе. Клинические разборы будут посвящены обсуждению как типичных, так и нечасто встречающихся, но поучительных случаев медицинской помощи, подробному анализу хода размышлений врача в процессе ее оказания.

Вести новый раздел журнала будут сотрудники Научно-клинического и образовательного центра «Кардиология» Института высоких медицинских технологий Санкт-Петербургского государственного университета. Большинство сотрудников центра занимают последипломным образованием врачей более 15 лет, так как до его организации в 2012 г. все они входили в состав кафедры кардиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова.

В разделе будут представлены лекции и клинические разборы, предназначенные для циклов повышения квалификации врачей, по темам, представляющим наибольший интерес для кардиологов и терапевтов, а также специально подготовленные материалы.

Редакция журнала выражает надежду на активное участие читателей в работе нового раздела. Вопросы и критические замечания к авторам публикуемых материалов, а также предложения по тематике лекций и клинических разборов – приветствуются.

**Н.Б.Перепеч, д-р мед. наук, проф., рук. НКОЦ «Кардиология» ФГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный университет**

— \* —

# Острый коронарный синдром: патогенез, диагностика, лечение, реабилитация (лекция 2)

Н.Б.Перепеч<sup>✉</sup>

ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

В лекции обсуждаются современные методы купирования болевого синдрома, торможения процесса тромбообразования в коронарной артерии, восстановления кровотока по коронарной артерии и профилактики ее ретромбоза у больных с острым коронарным синдромом. Обсуждаются результаты крупных рандомизированных клинических исследований эффективности антиагрегантов, антикоагулянтов, фибринолитиков, показания к их применению и схемы дозирования. Приводятся результаты клинического применения немедикаментозных методов восстановления коронарного кровотока. Обосновываются рекомендации по выбору оптимальной стратегии ведения больных с острым коронарным синдромом в зависимости от особенностей поражения миокарда и степени сердечно-сосудистого риска.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, антиагреганты, антикоагулянты, тромболитическая терапия, чрескожное коронарное вмешательство.

<sup>✉</sup>nikita\_perepech@mail.ru

**Для цитирования:** Перепеч Н.Б. Острый коронарный синдром: патогенез, диагностика, лечение, реабилитация (лекция 2). КардиоСоматика. 2016; 7 (2): 70–81.

## Acute coronary syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, rehabilitation (lecture 2)

N.B.Perepech<sup>✉</sup>

Saint Petersburg State University. 199034, Russian Federation, Saint Petersburg, Universitetskaia nab., d. 7/9

The lecture discusses the current methods of pain relief, inhibition of thrombus formation process in the coronary artery, restoring blood flow in the coronary artery and prevent it retrombosis in patients with acute coronary syndrome. The results of large randomized clinical trials of the effectiveness of antiplatelet agents, anticoagulants, fibrinolytic agents, indications for their use and dosing regimens. The results of clinical application of non-drug methods of restoration of coronary blood flow. Settle guidelines for choosing the optimal strategy for patients with acute coronary syndrome, depending on the characteristics of myocardial injury and the degree of cardiovascular risk.

**Key words:** acute coronary syndrome, antiplatelet, anticoagulant, thrombolytic therapy, percutaneous coronary intervention.

<sup>✉</sup>nikita\_perepech@mail.ru

**For citation:** Perepech N.B. Acute coronary syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, rehabilitation (lecture 2).Cardiosomatics. 2016; 7 (2):70–81.

Результаты лечения больных с острым коронарным синдромом (ОКС) в немалой степени зависят от особенностей организации медицинской помощи. Диагноз ОКС является основанием для экстренной госпитализации больного. С учетом высокого риска смерти в первые часы после появления клинической симптоматики ОКС максимальное сокращение времени транспортировки больного в стационар считается приоритетной задачей догоспитального этапа медицинской помощи. Всех больных с ОКС следует госпитализировать в специализированный блок реанимации и интенсивной терапии, где осуществляются необходимые диагностические и лечебные мероприятия, мониторинг основных физиологических параметров. Длительность пребывания в блоке определяется нозологическим диагнозом, состоянием больного и индивидуальными особенностями течения заболевания, составляя в среднем 2–5 сут. Продолжение лечения осуществляется в кардиологическом отделении.

Программа лечения конкретного больного определяется клиническим вариантом ОКС, характером осложнений и индивидуальными особенностями пациента. К числу основных лечебных задач при осложненном течении заболевания относятся:

- купирование болевого синдрома;
- торможение процесса тромбообразования в коронарной артерии;
- восстановление кровотока по коронарной артерии и профилактика ее ретромбоза;
- гемодинамическая разгрузка сердца;
- ослабление нейрогуморальной стимуляции миокарда;
- профилактика обострений ишемической болезни сердца (ИБС).

### Купирование болевого синдрома

В ряде случаев у больных с ОКС обезболивающий эффект достигается применением нитратов и β-адреноблокаторов, уменьшающих потребность миокарда в кислороде. Во введении наркотических анальгетиков нуждаются главным образом пациенты, у которых при ЭКГ-исследовании обнаруживается стойкий подъем сегмента ST над изоэлектрической линией, т.е. имеются признаки развивающегося инфаркта миокарда (ИМ). Обезболивание при ИМ рекомендуется выполнять с помощью наркотических анальгетиков (предпочтительно морфина). В дополнение к прямому эффекту наркотические анальгетики вызывают ослабление нейрогуморальной стиму-

ляции, снижение постнагрузки и преднагрузки за счет расширения периферических артерий и вен. Вследствие этого снижается потребность миокарда в кислороде. Кроме того, наркотические анальгетики обладают седативным действием, уменьшают чувство тревоги, страх. Предпочтительным путем их введения является внутривенный, что обеспечивает быстрое достижение желаемого эффекта.

Перед введением необходимую дозу наркотического анальгетика разводят в 10 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Начальная доза морфина составляет 2–4 мг. При отсутствии достаточного обезболивающего эффекта инъекции препарата повторяют каждые 5–15 мин до купирования боли или возникновения побочных эффектов.

У некоторых больных с упорным болевым синдромом, требующим повторного введения морфина, развиваются осложнения терапии: чаще всего выраженная гипотензия, брадикардия, диспептические явления, угнетение дыхания. Кроме того, возможны ослабление перистальтики кишечника с развитием запора и снижение тонуса мочевого пузыря, приводящее к затруднению мочеиспускания. Гипотензия устраняется путем придания нижним конечностям приподнятого положения и внутривенным введением плазмозаменителей. При выраженной брадикардии рекомендуется внутривенное введение атропина (0,5–1,0 мг). Для купирования тошноты и рвоты применяется метоклопрамид (внутривенно 5–10 мг). Выраженное угнетение дыхания устраняется внутривенной инъекцией антагониста наркотических анальгетиков без собственной анальгетической активности – налоксона (0,1–0,2 мг с возможным повторным введением каждые 15 мин). Лекарственные средства, применяемые для купирования побочных эффектов морфина и других опиатов, не рекомендуются использовать с целью профилактики.

Для купирования болевого синдрома возможно применение нейролептаналгезии: сочетания наркотического анальгетика фентанила (0,05–0,1 мг) с нейролептиком дроперидолом (2,5–10,0 мг). При выраженном возбуждении применяются транквилизаторы: диазепам 2,5–10 мг внутривенно.

### Торможение процесса тромбообразования в коронарной артерии

Лекарственные препараты, применяемые с целью предотвращения тромботической окклюзии коронарной артерии у больных с ОКС, подразделяются на антитромбоцитарные и антитромбиновые средства, которые соответственно препятствуют агрегации тромбоцитов и образованию тромбина.

#### Антиагреганты

Активация тромбоцитов происходит под воздействием биологически активных веществ, входящих в состав содержимого атеромы и секретируемых уже активированными клетками (коллаген, тромбин, тромбоксан  $A_2$ , аденозиндифосфат – АДФ и др.). Существует три направления блокады агрегации тромбоцитов: воздействие на индукторы агрегации тромбоцитов и их рецепторы; воздействие на системы вторичных мессенджеров (посредников) – соединений, передающих активирующий сигнал с поверхности тромбоцита внутрь клетки; и воздействие на гликопротеиновые рецепторы IIb/IIIa, с которыми связываются молекулы фибриногена. В клинической практике применяются соединения, механизм действия которых соответствует первому и третьему на-

правлениям. Ингибиторы активации тромбоцитов, действующие на системы вторичных мессенджеров, – в частности, активаторы аденилатциклазы (простаглицлин и простагландин  $E_1$ ), не применяются в качестве антиагрегантов, так как системы вторичных мессенджеров неспецифичны для тромбоцитов и их блокада может вызвать ряд нежелательных реакций, например, резкую вазодилатацию.

Антиагрегантами, наиболее широко применяемым в лечении больных с ОКС, являются ацетилсалициловая кислота (АСК) и клопидогрел.

Антиагрегационное действие АСК обусловлено ее ингибирующим воздействием на циклооксигеназу-1, вследствие чего блокируется образование тромбоксана  $A_2$ . Влияние АСК на функциональную активность тромбоцитов проявляется очень быстро – в течение 1-го часа после приема внутрь. Антиагрегационный эффект АСК является необратимым и сохраняется на протяжении всей жизни тромбоцита (9–11 сут). Разовая доза АСК, которую рекомендуется принять при появлении клинической симптоматики ОКС, составляет 160–325 (обычно – 250) мг. Применяются таблетки без кишечнорастворимой оболочки. Для ускорения всасывания таблетку следует разжевать. В последующем, до стабилизации состояния больного, рекомендуется принимать АСК в дозе 75–100 мг, не разжевывая, 1 раз в сутки после еды.

Лечебный эффект клопидогрела и других производных тиенопиридина обусловлен их блокирующим влиянием на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов за счет блокады P2Y<sub>12</sub>-рецепторов. Препараты данной фармакологической группы обладают сильным антиагрегационным действием, однако этот эффект развивается медленно, в связи с чем лечение клопидогрелом начинают с нагрузочной дозы 300–600 мг. Поддерживающая доза клопидогрела составляет 75 мг/сут.

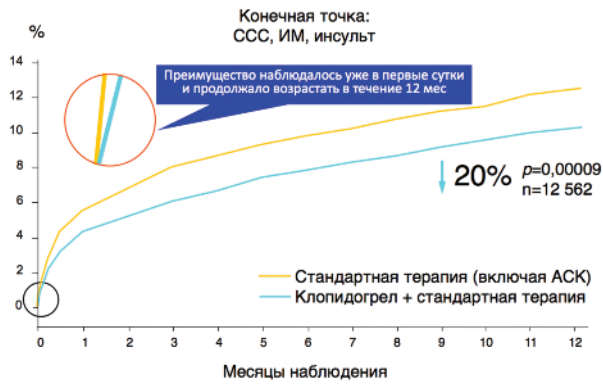
Блокаторы IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов применяются в лечении пациентов, которым выполняется чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). В других случаях пациентам с ОКС препараты данной группы не показаны.

Средства, блокирующие рецепторы к тромбоксану  $A_2$  и тромбину, активно исследуются в клинических условиях, но пока к применению в повседневной практике не рекомендуются.

Влияние антитромбоцитарных средств на различные индукторы агрегации тромбоцитов является теоретической основой их комбинированного применения, которое может обеспечить более выраженный и стабильный эффект по сравнению с монотерапией.

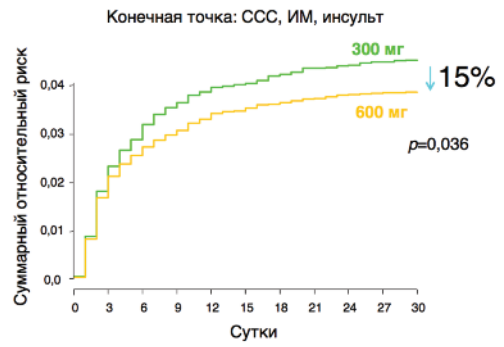
В исследовании CURE сравнивались результаты лечения 2 групп больных с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST): пациенты 1-й группы получали стандартную терапию, включающую АСК, пациентам 2-й группы в дополнение к стандартной терапии назначался клопидогрел. Однократно применялась нагрузочная доза клопидогрела – 300 мг; затем, со 2-х суток заболевания, больные получали 75 мг/сут. Доза АСК составляла 75–325 мг/сут. Лечение клопидогрелом продолжалось в течение 3–12 мес. По сравнению с антиагрегантной монотерапией АСК комбинированное лечение сопровождалось более выраженным снижением риска сердечно-сосудистых событий (смерть, ИМ, инсульт) – разница между группами к 9-му месяцу наблюдения составила 20%. При этом преимущества комбинации АСК с клопидогрелом проявлялись уже в 1-е сутки лечения (рис. 1).

**Рис. 1. CURE: эффективность комбинированной антитромбоцитарной терапии больных с ОКСбпST.**



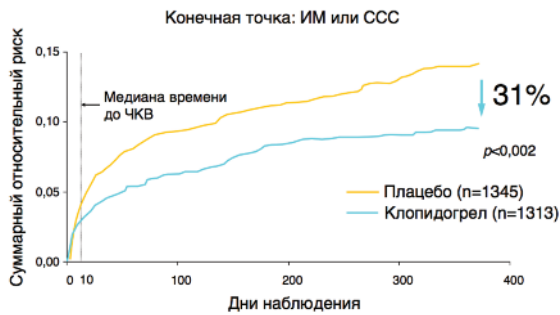
The CURE Investigators. *N Eng J Med*, August 2001.

**Рис. 3. CURRENT: сравнение эффективности нагрузочных доз клопидогрела при ЧКВ у больных с ОКС.**



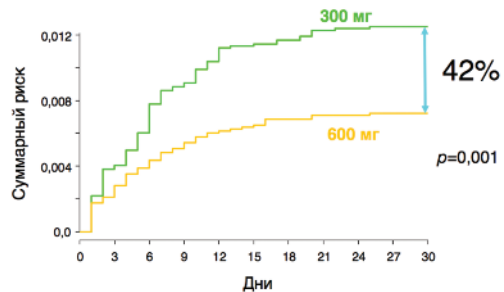
Metha et al. *NEJM* 2009.

**Рис. 2. PCI-CURE: эффективность комбинированной антитромбоцитарной терапии больных с ОКСбпST после ЧКВ.**



Mehra SR et al. *Lancet* 2001; 358: 527–33.

**Рис. 4. CURRENT: влияние двойной нагрузочной дозы клопидогрела на частоту тромбоза стента.**



Metha et al. *NEJM* 2009.

Наилучшие результаты применения комбинированной антиагрегантной терапии (ААТ) были получены у больных, которым в остром периоде заболевания выполнялось ЧКВ. У данной категории пациентов разница по частоте развития ИМ или сердечно-сосудистой смерти (ССС) за год наблюдения составила 31% (рис. 2).

Геморрагические осложнения чаще регистрировались у больных, получавших комбинированную терапию, но различие между группами по количеству угрожающих жизни кровотечений было недостоверным.

Позднее положительное влияние комбинированной ААТ на прогноз было доказано и для больных с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST). Так, по данным исследования CLARITY-TIMI-28, на фоне терапии клопидогрелом в сочетании с АСК комбинированная конечная точка (внезапная сердечная смерть, ИМ или экстренная реваскуляризация миокарда) в течение 1-го месяца после развития ИМ отмечалась на 20% реже, чем у пациентов, получавших только АСК. Наибольшее снижение риска сердечно-сосудистых осложнений также отмечалось в подгруппе больных, которые подвергались ЧКВ, – у них кумулятивная частота ССС, ИМ, инсульта в течение 30 дней была меньше на 46%. При этом частота больших и малых кровотечений у пациентов, получавших только АСК и комбинированную ААТ, достоверно не различалась.

В исследовании CURRENT, включавшем 25 087 пациентов, было показано, что ЧКВ у больных с ОКС дает лучшие результаты, если нагрузочная доза клопидогрела в 1-е сутки заболевания составляет не 300, а

600 мг с последующим приемом 150 мг/сут в течение 1-й недели и затем – 75 мг/сут. Агрессивная ААТ обеспечивала снижение комбинированной конечной точки (ССС, ИМ, инсульт) на 15% (рис. 3). При увеличении нагрузочной дозы клопидогрела с 300 до 600 мг частота тромбоза стента за первые 30 сут после ЧКВ снижалась на 42% (рис. 4).

В исследовании TRITON-TIMI 38 оценивалась эффективность еще одного препарата из группы тианопиридинов – прасугрела в сравнении с клопидогрелом. У пациентов с ОКС, получивших ЧКВ, комбинированный критерий оценки, включавший ССС, ИМ и инсульт, достоверно реже отмечался на фоне терапии прасугрелом. Однако и большие кровотечения чаще возникали у больных этой группы.

Все более широко в клинической практике применяется относительно новый ингибитор P2Y12-рецепторов – тикагрелор. Этот препарат относится к классу циклопентилтриазолопиримидинов. В отличие от тианопиридинов тикагрелор обратимо связывается с P2Y12-рецепторами и воздействует на них непосредственно, так как не требует метаболической активации. По сравнению с клопидогрелом тикагрелор обладает более быстро развивающимся и более продолжительным антиагрегационным эффектом. Клинические преимущества тикагрелора перед клопидогрелом в лечении больных с ОКС были показаны в исследовании PLATO. Это исследование включало 18 624 пациентов с ОКСбпST и ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST). Пациенты с ОКСбпST включались в исследование вне зависимости от фактически выбранной – инвазивной или консервативной – стратегии лечения. В случаях ИМпST включались лишь те пациенты, у ко-



торых планировалось проведение первичной ЧКВ. Сравнивались больные, получавшие тикагрелор (90 мг 2 раза в сутки, нагрузочная доза – 180 мг) и клопидогрел (75–100 мг/сут, нагрузочная доза – 300–600 мг). Всем пациентам назначалась АСК в дозе 75–100 мг/сут. Наблюдение продолжалось 12 мес.

Комбинированная конечная точка (ССС, ИМ, инсульт) через 12 мес наблюдения составила 9,8% в группе тикагрелора и 11,7% – клопидогрела ( $p < 0,0001$ ); рис. 5. В группе больных, получавших тикагрелор, частота ИМ и ССС были достоверно меньше – на 16 и 21% соответственно. Смерть от любых причин зарегистрирована у 4,5% больных в группе тикагрелора и 5,9% – в группе клопидогрела ( $p < 0,001$ ). Частота инсультов у больных сравниваемых групп была одинаковой (рис. 6). По частоте больших кровотечений сравниваемые группы больных, получавших тикагрелор и клопидогрел, не различались.

Основными побочными эффектами тикагрелора, выявленными в исследовании PLATO, были ощущение одышки и малосимптомная брадикардия, не связанные с бронхоспазмом, нарастающей систолической дисфункцией и нарушением проводимости. В большинстве случаев эти нежелательные явления имели преходящий характер.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) по лечению больных с ОКСбпСТ 2015 г. отмечается необходимость проведения комбинированной ААТ АСК и ингибитором P2Y12-рецепторов при отсутствии высокого риска кровотечений в течение 1 года после обострения ИБС. У больных с высоким риском кровотечения продолжительность терапии ингибитором P2Y12-рецепторов может быть сокращена до 3–6 мес. Перерыв комбинированной ААТ считается оправданным только в случаях выполнения хирургических вмешательств, сопряженных с высоким риском кровотечения. Предпочтительным ингибитором P2Y12-рецепторов является тикагрелор. Этот препарат рекомендуется пациентам со средним и высоким риском ишемических событий независимо от стратегии лечения, в том числе и больным, получавшим ранее клопидогрел, после его отмены. Прасугрел рекомендуется пациентам, направляемым на ЧКВ. Клопидогрел рекомендуется применять в тех случаях, когда тикагрелор и прасугрел недоступны, и у больных, которые нуждаются в лечении оральными антикоагулянтами (рис. 7). Ингибиторы протонной помпы (предпочтительно не омега-3) рекомендуется комбинировать с двойной ААТ (ДААТ) у пациентов с высоким риском желудочно-кишечного кровотечения в анамнезе, терапия антикоагулянтами, нестероидными противовоспалительными препаратами или кортикостероидами, возраст более 65 лет, гастроэзофагеально-рефлюксная болезнь, инфицированность *Helicobacter pylori*, злоупотребление алкоголем).

Согласно рекомендациям ESC по лечению больных с ИМпСТ (2012 г.), ДААТ АСК в сочетании с ингибитором P2Y12-рецепторов показана всем больным, вне зависимости от начальной стратегии лечения. У пациентов, которым выполнялось первичное ЧКВ, предпочтительна комбинация АСК с прасугрелом или тикагрелором. Клопидогрел рекомендуется в случаях, если эти препараты недоступны или имеются противопоказания к их применению. Рекомендуемая продолжительность ДААТ – до 12 мес, минималь-

Рис. 5. PLATO: сравнение эффективности клопидогрела и тикагрелора у больных с ОКС.

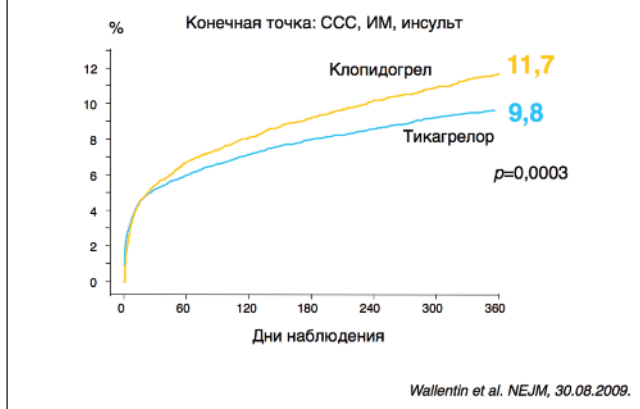
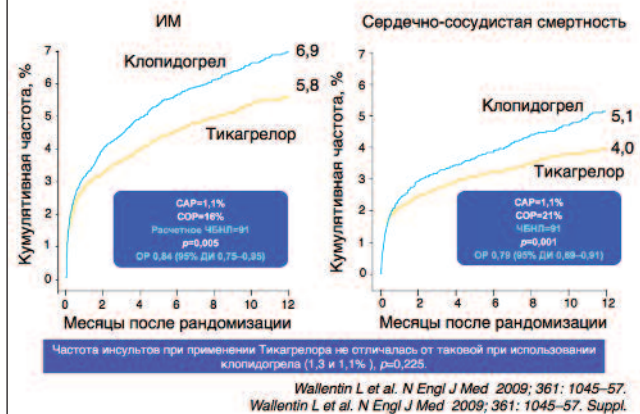


Рис. 6. PLATO: вторичные конечные точки.



Примечание. CAP – снижение абсолютного риска, COP – снижение относительного риска, ЧБНЛ – число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение заданного времени, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у 1 больного. ДИ – доверительный интервал.

Рис. 7. Рекомендации ESC по медицинской помощи больным с ОКСбпСТ (2012 г.).

Recommendations	Class*	Level*
АСК рекомендуется всем больным без противопоказаний в начальной дозе 150–300 мг, а затем 75–100 мг/сут неопределенно долгое время при любой стратегии лечения.	I	A
Ингибиторы P2Y12-рецепторов рекомендуются в дополнение к АСК в течение 12 мес, исключая пациентов с противопоказаниями к их применению и больных с повышенным риском кровотечений.	I	A
Тикагрелор (180 мг нагрузочная доза, затем 90 мг 2 раза в день) рекомендуется пациентам со средним и высоким риском ишемических событий, независимо от стратегии лечения, в том числе и больным, получавшим ранее клопидогрел после его отмены.	I	B
Прасугрел (60 мг нагрузочная доза, затем 10 мг/сут) рекомендуется пациентам, направляемым на ЧКВ.	I	B
Клопидогрел (300–600 мг нагрузочная доза, затем 75 мг/сут) рекомендуется пациентам, которые не могут принимать ни тикагрелор, ни прасугрел, и больным, которые нуждаются в обязательном лечении оральными антикоагулянтами.	I	B
Продолжительность терапии ингибиторами P2Y12-рецепторов может быть сокращена до 3–6 мес после имплантации стентов с лекарственным покрытием у больных с высоким риском кровотечений.	IIIb	A

ESC Heart J. doi: 10/1093/eurheart/ehv320

ная продолжительность: 1 мес – у пациентов, которым установлен голометаллический стент, и 6 мес – у пациентов, которым установлен стент с лекарственным покрытием (рис. 8).

В рекомендациях Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца по ведению больных с ИМпСТ (2013 г.) отмечается, что продолжительная, в течение 12 мес, комбинированная терапия АСК и ингибитором P2Y12-рецепторов показана всем больным, у которых выполнялось первичное

**Рис. 8. Рекомендации ESC по медицинской помощи больным с ОКСбпСТ (2015 г.)**

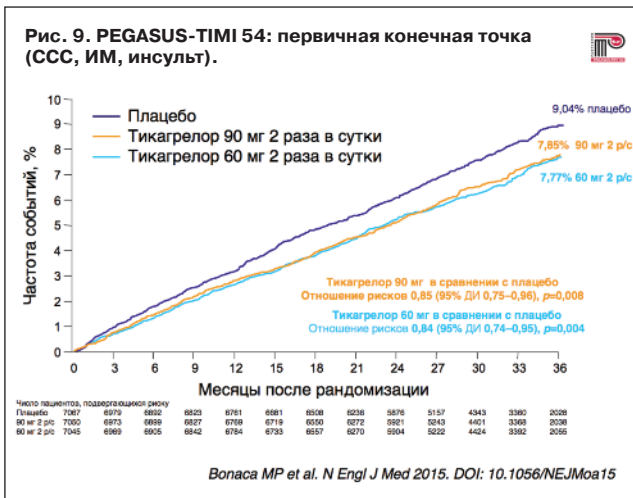
Aspirin therapy with low dose aspirin (75–100 mg) is indicated indefinitely after STEMI.	I	A
In patients who are intolerant to aspirin, clopidogrel is indicated as an alternative to aspirin.	I	B
DAAPT with a combination of aspirin and prasugrel or aspirin and ticagrelor is recommended (over aspirin and clopidogrel) in patients treated with PCL.	I	A
DAAPT with aspirin and an oral ADP-receptor antagonist must be continued for up to 12 months after STEMI, with a strict minimum of:	I	C
• 1 month for patients receiving BMS	I	B
• 6 months for patients receiving DES	IIb	C

АСК в низкой дозе (75–100 мг/сут) рекомендована всем больным, перенесшим ИМпСТ. При непереносимости АСК показан клопидогрел как альтернатива АСК. У пациентов, которым выполнялось первичное ЧКВ, предпочтительна ДААТ комбинацией АСК с прасугрелом или тикагрелором. ДААТ АСК и блокаторами рецепторов аденозинтрифосфата должна продолжаться до 12 мес после ИМ с подъемом сегмента ST. Минимальная продолжительность ДААТ составляет:

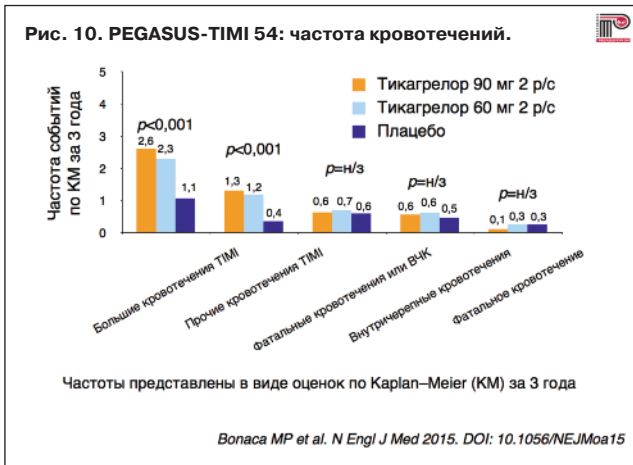
- 1 мес у пациентов, которым установлен голометаллический стент
- 6 мес у пациентов, которым установлен стент с лекарственным покрытием

*Eur Heart J. DOI: 10/1093/eurheart/ehs215*

**Рис. 9. PEGASUS-TIMI 54: первичная конечная точка (ССС, ИМ, инсульт).**



**Рис. 10. PEGASUS-TIMI 54: частота кровотечений.**



ЧКВ. Класс рекомендаций и уровень доказательности для клопидогрела, прасугрела и тикагрелора одинаковый – IIb. Если ЧКВ выполнялось после фибринолитической терапии, рекомендуется комбинировать АСК с клопидогрелом или прасугрелом (так как положительное влияние тикагрелора на прогноз данной категории больных не доказано).

В Российских рекомендациях по лечению больных с ИМпСТ (2013 г.) назначение комбинированной ААТ рекомендуется всем больным без противопоказаний вне зависимости от применения других медикаментозных и немедикаментозных методов восстановления коронарного кровотока. При стабильном течении болезни у больных с повышенным риском кровотечения возможно сокращение длительности сочетанного

применения АСК и ингибитора P2Y12-рецепторов до 3–6 мес. При использовании голометаллических стентов минимальная длительность применения ДААТ может составлять 1 мес. Подчеркивается необходимость как можно более раннего начала терапии с нагрузочных доз препаратов.

Насколько оправдано продолжение ДААТ спустя 1 год после развития ИМ? У пациентов, относящихся к категории высокого риска, вероятность атеротромботических событий остается повышенной долгое время. Гипотеза о том, что продолжение ДААТ спустя 1 год после развития ИМ может уменьшить риск атеротромбоза, проверялась в ряде исследований. В крупное исследование PEGASUS TIMI 54 были включены 21 162 больных, за 1–3 года до этого перенесших ИМ и имеющих один и более дополнительных факторов риска (возраст более 65 лет, сахарный диабет, повторный ИМ, многососудистое поражение, хроническая болезнь почек). В исследовании было показано, что добавление тикагрелора в дозах 60 мг 2 раза в сутки и 90 мг 2 раза в сутки к АСК достоверно снижает риск событий первичной комбинированной конечной точки (ССС, ИМ, инсульт) по сравнению с группой больных, лечившихся только АСК (рис. 9). Положительный эффект ДААТ сочетался с дозозависимым увеличением частоты больших и прочих кровотечений по классификации TIMI (рис. 10). Сопоставление частоты атеротромботических событий и больших кровотечений в группах вмешательства позволило прийти к заключению о целесообразности ДААТ комбинацией АСК и тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в сутки спустя 1 год после развития ИМ у пациентов с высоким риском атеротромбоза и низким риском геморрагических осложнений (рис. 11). В рекомендациях ESC по лечению больных с ОКСбпСТ (2015 г.) подчеркивается, что при отборе пациентов для продолжительной (спустя 1 год и более после развития ИМ) ДААТ необходимо тщательно взвесить риск ишемических и геморрагических событий (рис. 12).

Во всех рекомендациях и инструкциях по применению ингибиторов P2Y12-рецепторов во избежание повышенного риска кровотечений при коронарном шунтировании (КШ), которое может потребоваться на фоне проведения ДААТ, клопидогрел рекомендуется отменять за 5 сут, прасугрел – за 7 сут, тикагрелор – не менее чем за 96 ч до операции.

**Антикоагулянты**

Гепаринотерапия является важнейшим компонентом лечения больных с ОКС. Начинать введение гепарина следует в максимально ранние сроки после появления клинической симптоматики.

Пациентам с ОКСбпСТ гепарин вводится внутривенно болюсом 60–80 МЕ/кг (но не более 5000 МЕ), а затем – с помощью инфузomата со скоростью 12–18 МЕ/кг в час (но не более 1250 МЕ/ч) в течение 2–7 сут. Оптимальная скорость введения гепарина определяется по величине активированного частичного тромбoplastинового времени (АЧТВ). Использование с этой целью времени свертывания крови не рекомендуется. Условием результативности гепаринотерапии считается увеличение АЧТВ в 1,5–2,5 раза по сравнению с нормальным значением этого показателя для лаборатории данного лечебного учреждения. АЧТВ рекомендуется определять через 6 ч после начала инфузии и затем – через 6 ч после каждого изменения скорости введения гепарина. Если при двух последовательных определениях АЧТВ сохра-

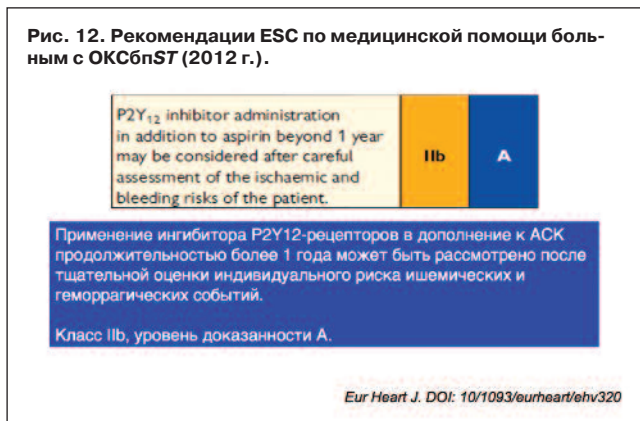
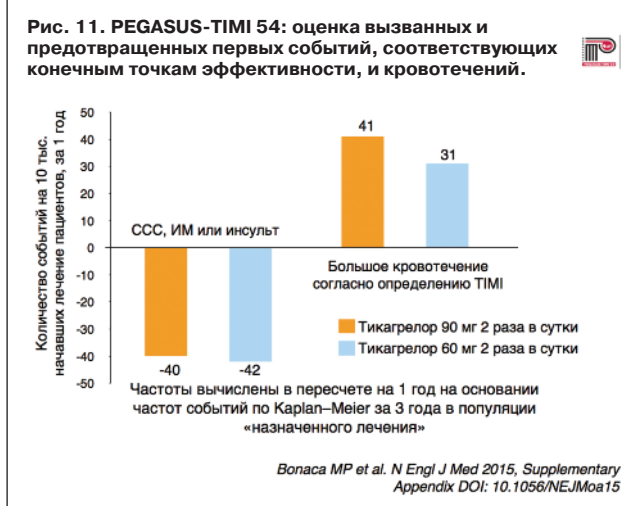
няется в желаемых пределах, следующий анализ может быть выполнен через 24 ч. Определение АЧТВ перед началом гепаринотерапии необязательно.

В случаях ОКС со стойким подъемом сегмента ST при отсутствии противопоказаний гепарин рекомендуется всем больным, не получившим тромболитическую терапию (ТЛТ), и как сопровождение ТЛТ, а также всем больным, у которых планируется проведение ЧКВ или хирургической реваскуляризации миокарда. При лечении пациентов без применения механической реваскуляризации гепарин рекомендуется вводить внутривенно сначала болюсом 60 МЕ/кг (но не более 4000 МЕ), а затем путем инфузии 12 МЕ/кг в час (но не более 1000 МЕ/ч) в течение 24–48 ч под контролем АЧТВ, которое должно превышать верхнюю границу нормы для данной лаборатории в 1,5–2 раза. Затем возможно продолжение гепаринотерапии путем подкожного введения по 7500–12 500 ЕД 2 раза в день на протяжении 3–5 сут. При первичной ЧКВ доза гепарина, вводимого болюсом, составляет 70–100 МЕ/кг, если больной не получает блокаторы IIb–IIIa гликопротеиновых рецепторов, и 50–70 МЕ/кг, если лечение включает препараты этой группы. Введение гепарина прекращается после успешного окончания ЧКВ.

Применение нефракционированного гепарина (НФГ) в клинической практике затруднено в связи с рядом особенностей его фармакокинетики. Гепарин плохо абсорбируется из подкожно-жирового слоя, активно связывается с белками плазмы и эндотелиальными клетками, вследствие чего его биодоступность при подкожном введении составляет всего 15–20%, а период полужизни в плазме – 50–60 мин. Уменьшая тромбининдуцированную агрегацию тромбоцитов, гепарин способствует усилению действия других индукторов агрегации. У 1–5% больных гепарин вызывает тромбоцитопению. После завершения гепаринотерапии существует опасность развития «рикошетного» синдрома, проявляющегося гиперкоагуляцией и рецидивами ишемии миокарда. Продолжительная гепаринотерапия способствует развитию остеопороза. Наконец, само проведение гепаринотерапии, сопряженное с использованием инфузионного насоса и необходимостью мониторинга АЧТВ, довольно трудоемко. По этим причинам в настоящее время в лечении ОКС чаще применяются низкомолекулярные гепарины, в значительной мере лишенные недостатков НФГ.

Из низкомолекулярных гепаринов в лечении больных с ОКС наиболее широко применяется эноксапарин. В отличие от надропарина и дальтепарина этот препарат имеет доказанные преимущества перед НФГ при обострении ИБС. Согласно совокупным данным сравнительных исследований НФГ и эноксапарина у больных с ОКСбпST, главным преимуществом эноксапарина является более выраженное снижение риска повторных ишемических событий и неотложной реваскуляризации миокарда.

Лечение эноксапарином начинают с болюсного внутривенного введения 30 мг, затем переходят на подкожное введение препарата в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки до 8-го дня болезни. Пациентам старше 75 лет эноксапарин внутривенно не вводится, поддерживающая доза уменьшается до 0,75 мг/кг, первые две дозы не должны превышать 75 мг. При сниженной функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) препарат вводится подкожно в дозе 1 мг/кг 1 раз в сутки вне зависимости от возраста. В случае выполнения ЧКВ, если после подкожной инъекции 1 мг/кг прошло не более 8 ч, дополнительного введения не требуется. Ес-

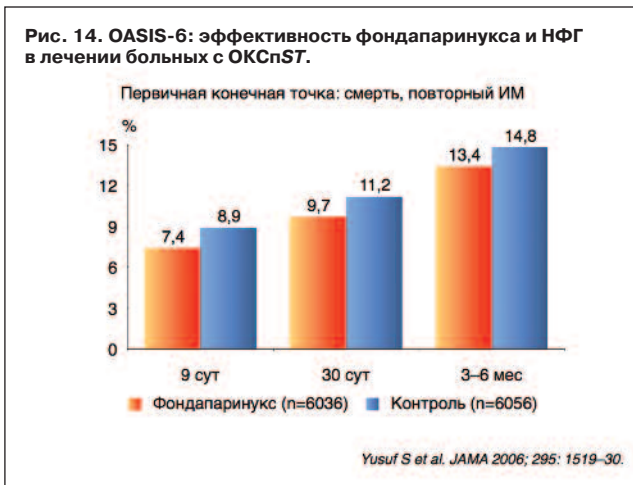
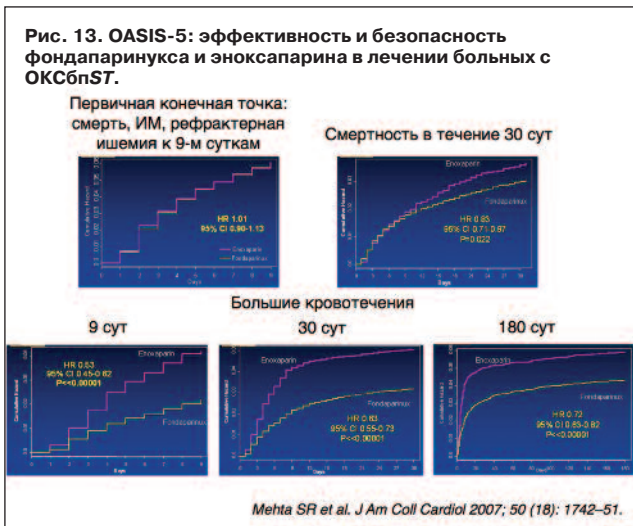


ли этот срок составляет 8–12 ч, то непосредственно перед ЧКВ эноксапарин вводится внутривенно в дозе 0,3 мг/кг. В ходе терапии эноксапарином и другими низкомолекулярными гепаринами нет необходимости в регулярном определении АЧТВ.

Относительно новой группой антитромботических лекарственных средств являются пентасахариды. Антитромботическая активность первого препарата этой группы – фондапаринукса – обусловлена селективным угнетением фактора Ха, опосредованного антитромбином III. Избирательно связываясь с антитромбином III, фондапаринукс натрия потенцирует (примерно в 300 раз) исходную нейтрализацию фактора Ха, что прерывает цепочку коагуляции и ингибирует образование тромбина и формирование тромбин и не влияет на тромбоциты.

В исследовании OASIS-5 проводилось сравнение эффективности и безопасности фондапаринукса и эноксапарина у 20 078 пациентов с ОКСбпST (рис. 13). Фондапаринукс назначали в дозе 2,5 мг 1 раз в сутки подкожно в течение 8 дней или до выписки из стационара. Эноксапарин вводили в дозе 1 мг/кг подкожно 2 раза в течение 2–8 дней или до достижения клинической стабилизации. Результаты исследования показали, что фондапаринукс не менее эффективен, чем эноксапарин, в предотвращении смерти, повторного ИМ и рефрактерной ишемии к 9-м суткам от момента рандомизации и более эффективен в уменьшении смертности на 30-й день. Количество больших кровотечений было значительно ниже в группе фондапаринукса на протяжении всего исследования.

Исследование OASIS-6, которое включало 12 092 пациентов, было посвящено сравнительной оценке эф-



**Рис. 15. Рекомендации ESC по медицинской помощи больным с ОКСпСТ (2012 г.).**

Recommendations	Class*	Level†
Фондапаринукс (2,5 мг 1 раз в день) обладает наилучшим соотношением эффективности и безопасности независимо от стратегии лечения	I	B
Бивалирудин (0,75 мг/кг болюсом, затем 1,75 мг/кг – инфузия до 4 ч после процедуры) рекомендуется как альтернатива НФГ в комбинации с блокаторами рецепторов IIb/IIIa во время ЧКВ	I	B
НФГ 70–100 ЕД/кг (50–70 ЕД/кг в комбинации с блокаторами рецепторов IIb/IIIa) рекомендуется пациентам, подвергающимся ЧКВ, которые не получают лечения другими антикоагулянтами	I	A
Если ЧКВ выполняется на фоне терапии фондапаринуксом, во время процедуры рекомендуется дополнительное введение НФГ (75–80 или 50–60 ЕД/кг в случае сочетания с блокаторами рецепторов IIb/IIIa)	I	B
Эноксапарин (1 мг/кг 2 раза в день) или НФГ рекомендуются, если фондапаринукс недоступен	I	B
Эноксапарин должен применяться как антикоагулянт при ЧКВ у пациентов, которые получали лечение этим препаратом до выполнения процедуры	IIa	B

Eur Heart J. DOI: 10.1093/eurheart/ehv320

эффективности и безопасности фондапаринукса и НФГ у больных с ОКСпСТ (рис. 14). В целом, введение фондапаринукса по сравнению с применением НФГ достоверно снизило количество смертельных исходов и ИМ через 9 сут, 1 мес и 3–6 мес после рандомизации без увеличения количества случаев кровотечений. Наилучший эффект фондапаринукса отмечался у больных высокого риска.

Снижение риска смерти и развития повторного ИМ в этом исследовании было статистически значимым у пациентов без абсолютных показаний к гепаринотерапии, т.е. у больных, которым вводи-

лись неспецифичные тромболитики и не выполнялась ЧКВ. В группе больных с показаниями к гепаринотерапии, т.е. при применении специфичных тромболитиков и ЧКВ, различие между пациентами, которым вводились фондапаринукс и НФГ, было не достоверным.

Анализ результатов исследования у больных, в лечении которых применялась механическая реваскуляризация, показал, что применение фондапаринукса при первичном ЧКВ не дает дополнительных преимуществ перед обычной терапией и связано с повышенным риском возникновения катетерассоциированного тромбоза. Этого можно избежать с помощью дополнительного введения НФГ без увеличения риска кровотечений.

Результаты OASIS-5 и OASIS-6 демонстрируют, что соотношение польза/риск при применении фондапаринукса лучше, чем при использовании эноксапарина, у больных с ОКСбпСТ. Однако применение фондапаринукса для лечения больных с ОКСпСТ, отобранных для проведения первичного ЧКВ, нецелесообразно.

Лечение фондапаринуксом начинают с внутривенной инъекции 2,5 мг. Со 2-х по 8-е сутки заболевания фондапаринукс вводят под кожу живота в дозе 2,5 мг 1 раз в день. При такой схеме применения препарат не влияет ни на результаты обычных коагуляционных тестов (АЧТВ, активированное время свертывания, международное нормализованное отношение), ни на время кровотечения или на фибринолитическую активность, поэтому его применение не требует регулярного коагулологического контроля. Фондапаринукс противопоказан при клиренсе креатинина менее 20 мл/мин.

Эксперты ESC считают фондапаринукс предпочтительным антикоагулянтом для лечения больных с ОКСбпСТ. При отсутствии фондапаринукса рекомендуется применение эноксапарина, при отсутствии эноксапарина – НФГ. Фондапаринукс не показан в случаях первичного ЧКВ. Если ЧКВ выполняется на фоне терапии фондапаринуксом, то во время процедуры рекомендуется дополнительное введение НФГ (рис. 15).

В исследовании HORIZONS-AMI проводилась оценка клинической эффективности и безопасности прямого ингибитора тромбина бивалирудина в сравнении с комбинацией гепарина и блокатора IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов у больных с ОКС, перенесших ЧКВ. Неблагоприятные сердечно-сосудистые события в течение последующего года реже отмечались в группе больных, которым вводился бивалирудин. Смертность от всех причин среди пациентов этой группы была на 31% меньше, чем в группе больных, которых лечили сочетанием гепарина с блокатором IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов. Большие кровотечения у больных, получавших бивалирудин, возникали существенно реже. На основании этих данных экспертами ESC бивалирудин рекомендуется к применению в случаях выбора ранней инвазивной стратегии и у пациентов с высоким риском кровотечений.

При выборе антикоагулянтной терапии у пациентов с ОКСпСТ рекомендуется отдавать предпочтение эноксапарину, а при его отсутствии – НФГ. В лечении больных, получивших ТЛТ стрептокиназой, возможно применение фондапаринукса. Пациентам, отобранным для проведения первичного ЧКВ, фондапаринукс не рекомендуется. В этих случаях целесообразно применять бивалирудин (рис. 16).

В процессе тромбообразования участвует не только активация тромбоцитов, но и усиление свертываемости крови. Являясь важнейшим компонентом коагуляционного каскада, с одной стороны, и индуктором активации тромбоцитов – с другой, тромбин способствует как трансформации фибриногена в фибрин, так и образованию тромбоцитарного агрегата. Повышение уровня тромбина в крови больных с ИБС отмечается в течение 6–12 мес после развития ОКС. Таким образом, имеется веское теоретическое основание для применения антикоагулянтов в дополнение к ААТ с целью снижения риска коронарного тромбоза после ОКС.

Комбинация АСК и варфарина не получила широкого распространения, так как добавление варфарина к АСК наряду с уменьшением количества повторных ишемических событий сопровождается повышением риска кровотечений и, кроме того, не оказывает значимого влияния на смертность больных, перенесших ОКС. Клинические исследования эффектов дабигатрана и апиксабана в сочетании с антиагрегантами выявили не только некоторое снижение риска ишемических событий, но и существенное повышение риска кровотечений. В настоящее время считается, что потенциальный вред назначения этих препаратов в дополнение к антиагрегантам превосходит пользу их клинического применения.

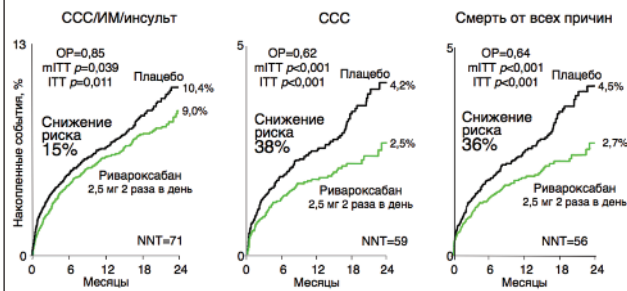
Изучение эффективности и безопасности ривароксабана у больных, перенесших ОКС, проводилось в исследовании ATLAS ACS 2 TIMI 51. В него были включены 15 526 больных, недавно, в течение 1 нед до включения, перенесших ИМпST, ИМ без подъема сегмента ST или эпизод нефротического синдрома. В исследование не включались больные с высоким риском кровотечения (в частности, пациенты, перенесшие инсульт). 93% больных получали ДААТ комбинацией АСК и клопидогрела, 7% – только АСК. Ривароксабан назначался в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки или 5 мг 2 раза в сутки. У пациентов, получавших ривароксабан, события первичной конечной точки (ССС, ИМ, инсульт) за 24 мес наблюдения отмечались на 24% реже, а риск тромбоза стента на 31% реже, чем у больных, получавших плацебо. В группе больных, которым ривароксабан назначался в очень низкой дозе – 2,5 мг 2 раза в сутки в дополнение к АСК и клопидогрелу, по сравнению с группой больных, получавших ДААТ без ривароксабана, отмечалось достоверное снижение частоты событий первичной конечной точки на 15%, ССС – на 38% и смерти от любой причины – на 36% (рис. 17). Большие кровотечения отмечались у 0,6% больных контрольной группы, 1,8 и 2,4% больных, получавших ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки и 5 мг 2 раза в сутки соответственно (различие между группами вмешательства и контрольной группой достоверны,  $p < 0,001$ ). Частота фатальных и внутричерепных кровотечений у больных всех групп была довольно низкой. Тем не менее если по частоте фатальных кровотечений группы плацебо и ривароксабана в обеих дозах не различались, то между группами больных, получавших ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки и 5 мг 2 раза в сутки, различие достигало статистической значимости. Внутричерепные кровотечения у больных, получавших ривароксабан в обеих дозах, возникали достоверно чаще, чем в контрольной группе. По частоте фатальных внутричерепных кровотечений значимых различий между сравниваемыми группами не было (рис. 18). Таким образом, анализ результатов иссле-

Рис. 16. Рекомендации ESC по медицинской помощи больным с ОКСбпST (2015 г.).

- Предпочтительно: эноксапарин (класс I, уровень доказанности B)
- При отсутствии эноксапарина: нефракционированный гепарин (класс I, уровень доказанности C)
- Пациентам, получившим ТЛТ стрептокиназой: фондапаринукс (класс IIa, уровень доказанности B)
- При первичном ЧКВ: фондапаринукс – не рекомендуется (класс III, уровень доказанности A)
- При первичном ЧКВ (для ранней инвазивной стратегии и у больных с высоким риском кровотечения): бивалирудин (класс I, уровень доказанности B)

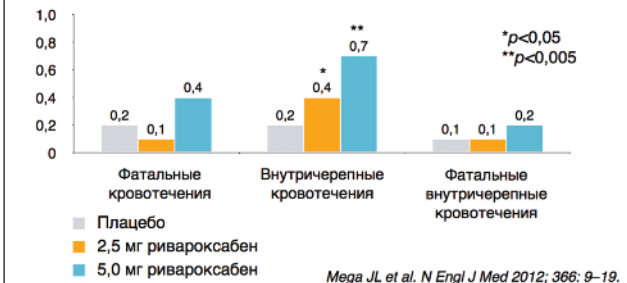
Eur Heart J. DOI: 10/1093/eurheart/ehs215

Рис. 17. ATLAS ACS 2 TIMI 51: эффективность ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки у пациентов, получавших комбинацию АСК и клопидогрела.



Mega JL et al. N Engl J Med 2012; 366: 9–19.

Рис. 18. ATLAS ACS 2 TIMI 51: частота фатальных и внутричерепных кровотечений.



Mega JL et al. N Engl J Med 2012; 366: 9–19.

дования ATLAS ACS 2 TIMI 51 позволил прийти к заключению о том, что польза от применения ривароксабана в очень низкой дозе в течение продолжительного времени после развития ОКС у пациентов без повышенного риска кровотечений превосходит вероятность негативных следствий терапии. По мнению экспертов ESC, у избранных пациентов с ОКС, имеющих высокий риск коронарного тромбоза и низкий риск кровотечения, после завершения терапии парентеральными антикоагулянтами в дополнение к терапии АСК и клопидогрелом можно рассмотреть назначение ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки (рис. 19, 20). Какие пациенты могут быть отнесены к категории избранных? Прежде всего это пациенты с множественным поражением коронарных артерий и неполной реваскуляризацией миокарда, особенно больные с сохраняющимися приступами стенокардии после инвазивного вмешательства, а также пациенты, у которых ОКС развился в короткие сроки после предшествующего ЧКВ на фоне ДААТ.

**Рис. 19. Рекомендации ESC по медицинской помощи больным с ОКСбпST (2015 г.).**

In selected patients who receive aspirin and clopidogrel, low-dose rivaroxaban (2.5 mg twice daily) may be considered if the patient is at low bleeding risk. **IIb** **B**

У избранных пациентов, принимающих АСК и клопидогрел и имеющих низкий риск кровотечения, может быть рассмотрено назначение ривароксана в низкой дозе 2,5 мг 2 раза в день.

Класс IIb, уровень доказанности B.

*Eur Heart J. DOI: 10/1093/eurheart/ehs215*

**Рис. 20. Рекомендации ESC по медицинской помощи больным с ОКС с подъемом ST (2012 г.).**

In NSTEMI patients with no prior stroke/TIA and at high ischaemic risk as well as low bleeding risk receiving aspirin and clopidogrel, low-dose rivaroxaban (2.5 mg twice daily for approximately 1 year) may be considered after discontinuation of parenteral anticoagulation. **IIb** **B**

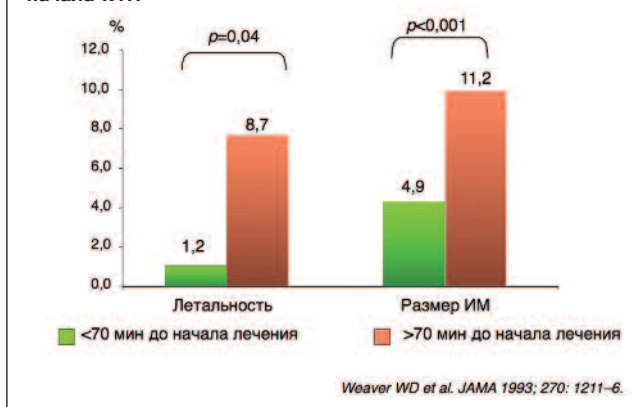
У пациентов с ИМбпST, без инсульта и ТИА в анамнезе с высоким ишемическим риском и низким риском кровотечений, принимающих АСК и клопидогрел, после завершения парентерального введения антикоагулянтов может быть рассмотрено применение ривароксана в дозе 2,5 мг 2 раза в день сроком до 1 года.

Класс IIb, уровень доказанности B.

Примечание. ТИА – транзиторная ишемическая атака.

*Eur Heart J. DOI: 10/1093/eurheart/ehv320*

**Рис. 21. МИТИ: Смертность и объем ИМ в зависимости от начала ТЛТ.**



### Восстановление кровотока по коронарной артерии и профилактика ее ретромбоза

Восстановление кровотока по коронарной артерии у больных с ОКС без стойкого подъема сегмента ST позволяет предотвратить развитие ИМ, а у больных с развивающимся ИМ – уменьшить объем некротизированного миокарда, снизить риск жизнеугрожающих аритмий и развития аневризмы сердца. При любых вариантах ОКС восстановление кровоснабжения ишемизированного миокарда уменьшает вероятность смерти больного. Существует два пути восстановления кровотока по тромбированной коронарной артерии: медикаментозный с применением тромболитических средств и немедикаментозный, включающий ЧКВ и КИШ.

Результаты экспериментальных исследований, выполненных в 1960–70-х годах, показали, что после окклюзии коронарной артерии очаг некроза миокарда формируется в течение нескольких часов. Реперфузия позволяет восстановить жизнеспособность ишемизированного миокарда, однако этот эффект зависит от продолжительности ишемии: чем

меньше времени прошло от окклюзии коронарной артерии до восстановления кровотока, тем большая часть миокарда, расположенного в бассейне пережатой артерии, может быть спасена. Данные, полученные в экспериментах на собаках, дают основание полагать, что уменьшение величины очага некроза достигается лишь в тех случаях, когда реперфузия ишемизированного миокарда происходит не позже 6 ч после коронарной окклюзии.

В исследовании МИТИ сопоставлялись результаты ТЛТ, выполненной на догоспитальном этапе и после доставки больного с развивающимся ИМ в стационар. У больных, которым фибринолитики вводились в первые 70 мин после появления клинической симптоматики ИМ, 30-суточная летальность и объем поражения сердечной мышцы были достоверно меньше, чем у больных, получивших ТЛТ более чем через 70 мин от начала заболевания (рис. 21).

В среднем ТЛТ снижает больничную летальность при ИМ на 21%. Максимальный эффект достигается в 1-й час от появления симптомов ИМ. Выполненная в первые 60 мин заболевания, ТЛТ позволяет спасти дополнительно 65 жизней на каждую 1 тыс. леченых больных. По мере увеличения интервала времени от появления клинических симптомов ИМ до проведения тромболитического его влияние на прогноз уменьшается. Применение ТЛТ в сроки, превышающие 12 ч от момента развития ИМ, уже не оказывает положительного влияния на прогноз. В связи с этим системный тромболитический больным с ИМ рекомендуется выполнять как можно раньше, по возможности на догоспитальном этапе (рис. 22).

ТЛТ относится к средствам патогенетической терапии ИМ, так как данный метод лечения позволяет активировать эндогенный фибринолиз и полностью или частично восстановить проходимость окклюзированной коронарной артерии. Введение фибринолитического средства в системный кровоток в дозе, необходимой для лизиса внутрисосудистого тромба, может вызвать ряд серьезных осложнений, поэтому при принятии решения о проведении ТЛТ необходимо тщательно рассмотреть показания и противопоказания к данному методу лечения.

При отсутствии противопоказаний ТЛТ проводят больным, у которых:

- ангинозная боль длительностью более 30 мин сохраняется несмотря на прием нитроглицерина;
- имеется подъем сегмента ST на 1 мм и более не менее чем в двух смежных грудных отведениях ЭКГ, или появление блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ), или ЭКГ-признаки истинного заднего ИМ (высокие зубцы R в правых прекардиальных отведениях и депрессия сегмента ST в отведениях V<sub>1</sub>–V<sub>4</sub> с направленным вверх зубцом T);
- время от начала болевого приступа не превышает 12 ч.

Абсолютными противопоказаниями к ТЛТ являются:

- ранее перенесенный геморрагический инсульт или нарушение мозгового кровообращения неизвестной этиологии;
- ишемический инсульт в предшествующие 6 мес;
- повреждения центральной нервной системы, или ее новообразования, или артериовенозные мальформации;
- недавняя серьезная травма/хирургическое вмешательство/травма головы (в течение предыдущих 3 нед);
- желудочно-кишечное кровотечение (в течение последнего месяца);

- кровотечение или геморрагический диатез (за исключением менструаций);
- расслоение аорты;
- пункция некомпонируемых сосудов, биопсия печени, спинномозговая пункция в течение предыдущих 24 ч.

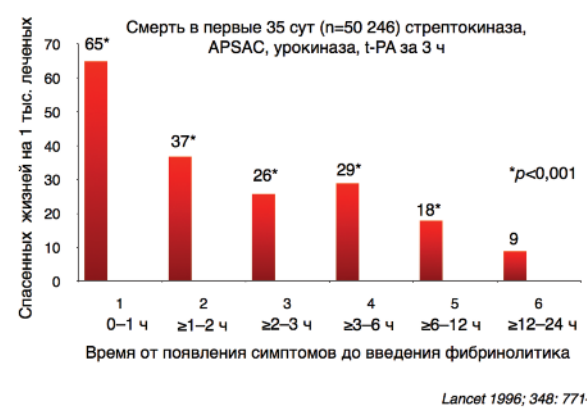
Относительные противопоказания к ТЛТ:

- транзиторное нарушение мозгового кровообращения в предыдущие 6 мес;
- наличие плохо контролируемой артериальной гипертензии (в момент госпитализации: систолическое артериальное давление более 180 мм рт. ст., диастолическое – более 110 мм рт. ст.);
- деменция или внутричерепная патология, не указанная в перечне абсолютных противопоказаний;
- травматичная или длительная (>10 мин) сердечно-легочная реанимация;
- для стрептокиназы – введение стрептокиназы, в том числе модифицированной, более 5 сут назад или известная аллергия на нее;
- беременность и 1 нед после родов;
- обострение язвенной болезни;
- прием антикоагулянтов непрямого действия.

Наличие у больного с ИМ абсолютных противопоказаний к ТЛТ исключает проведение данного метода лечения. Относительные противопоказания не исключают проведения ТЛТ, но при их наличии следует с особенной тщательностью взвесить пользу и риск данного метода лечения: например, учесть величину международного нормализованного отношения у пациента, принимающего варфарин, в случаях недавнего внутреннего кровотечения выяснить его источник и выраженность, оценить степень повреждений ребер и грудины, связанных с предшествующей сердечно-легочной реанимацией, принять во внимание наличие или отсутствие возможности экстренного неинвазивного вмешательства при возникновении желудочного кровотечения и т.д. Следует подчеркнуть, что такое противопоказание, как артериальная гипертензия, в момент госпитализации может быть устранено применением гипотензивных препаратов. Принимая решение о проведении ТЛТ у больного с наличием относительных противопоказаний, важно понимать, что своевременно выполненная ТЛТ создает реальную возможность уменьшить риск смерти больного с ИМ.

Тромболитические препараты подразделяются на неспецифические (стрептокиназа, анистреплаза, урокиназа) и специфические (альтеплаза, ланотеплаза, ратотеплаза) фибринолитики. Неспецифические фибринолитики, в частности стрептокиназа, оказывают системное фибринолитическое действие. При взаимодействии стрептокиназы с плазминогеном образуется комплекс, обладающий способностью активировать плазминоген, т.е. преобразовывать его в плазмин, который и вызывает фибринолиз. Специфические фибринолитики представляют собой синтетические или созданные с применением генной инженерии препараты человеческого тканевого активатора плазминогена. Это соединение активируется фибрином и вызывает активацию плазминогена непосредственно в тромбе. Влияние специфических фибринолитиков на активность циркулирующего в крови плазминогена и, следовательно, уровень фибриногена в крови выражено значительно слабее, чем у неспецифических фибринолитиков. В связи с этим специфические фибринолитики теоретически являются более безопасными препаратами – их применение сопряжено с меньшим риском кровотечения, чем применение неспецифических фибринолитиков. Однако по мере увеличения доз

Рис. 22. Эффективность ТЛТ при ИМ в зависимости от времени начала лечения.



специфических фибринолитиков и их приближения к необходимым для эффективного лизиса тромба в коронарной артерии влияние этих препаратов на активность циркулирующего плазминогена и уровень фибриногена в крови возрастает.

В повседневной практике для ТЛТ применяются стрептокиназа, рекомбинантный тканевой активатор плазминогена – альтеплаза и модификация этого препарата – тенектеплаза, обладающая более длительным периодом полувыведения, рекомбинантная проурокиназа – пууролаза.

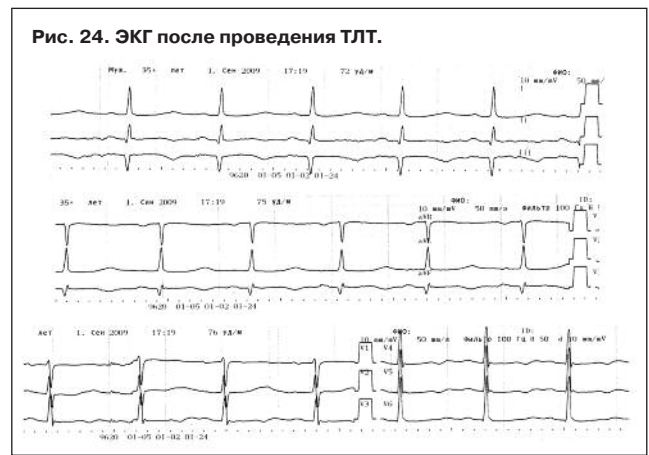
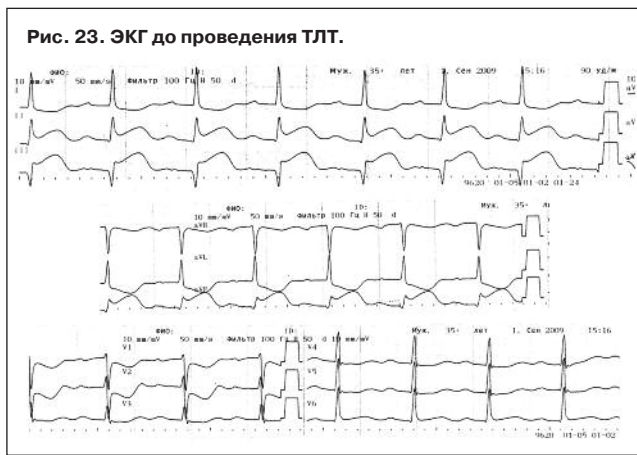
Стрептокиназа – чужеродный для организма белок. Введение этого препарата в организм может вызвать аллергическую реакцию и вызывает выработку антител, вследствие чего повторное введение стрептокиназы спустя 5 сут и более после первой инъекции неэффективно и опасно. Являясь неспецифическим тромболитиком, стрептокиназа вызывает выраженное снижение содержания фибрина в крови. После введения стрептокиназы коронарный кровоток восстанавливается в 55–60% случаев. Альтеплаза, тенектеплаза и пууролаза лишены антигенности, в связи с чем могут применяться в любое время по мере необходимости. Частота восстановления коронарного кровотока после проведения ТЛТ с применением этих препаратов составляет 70–75%.

Стрептокиназа вводится внутривенно в дозе 1 500 000 МЕ за 30–60 мин в небольшом количестве 0,9% раствора хлорида натрия.

Альтеплаза вводится внутривенно по схеме «болус + инфузия». Предварительно препарат растворяют в 100–200 мл дистиллированной воды или 0,9% раствора хлорида натрия. Доза препарата – 1 мг/кг (но не более 100 мг). Болус составляет 15 мг; при последующей инфузии вводят 0,75 мг/кг (но не более 50 мг) за 30 мин, затем 0,5 мг/кг (но не более 35 мг) за 60 мин. Общая продолжительность инфузии составляет 1,5 ч.

Тенектеплаза отличается от альтеплазы более длительным периодом полувыведения из организма, что позволяет использовать препарат в виде однократного болуса. Эта особенность делает тенектеплазу предпочтительным препаратом для применения на догоспитальном этапе лечения больных с ИМ. Дозировка определяется массой тела больного: при массе тела менее 60 кг – 30 мг, 60–70 кг – 35 мг, 70–80 кг – 40 мг, 80–90 кг – 45 мг и более 90 кг – 50 мг.

Пууролаза вводится внутривенно по схеме «болус + инфузия». Предварительно препарат растворяют в 100–200 мл дистиллированной воды или 0,9% раствора хлорида натрия. Болус составляет 2 000 000 МЕ, последующая инфузия – 6 000 000 МЕ в течение 30–60 мин.



Как отмечалось, ТЛТ должна сочетаться с парентеральным введением антикоагулянта. При применении стрептокиназы возможно введение фондапаринукса, эноксапарина или НФГ, при применении алтеплазы или тенектеплазы – эноксапарина или НФГ, при применении пулолазы – НФГ.

Как определить, восстановился ли коронарный кровоток после ТЛТ? Точный ответ на этот вопрос может дать коронароангиография. В случаях, когда выполнение данного исследования невозможно, об успехе ТЛТ судят по косвенным признакам реперфузии, к которым относятся:

- исчезновение ангинозной боли;
- быстрая динамика ЭКГ (снижение сегмента *ST* в наиболее информативном отведении ЭКГ на 50% и более в течение 3 ч после введения тромболитика);
- желудочковые аритмии (чаще идиовентрикулярный ритм) в течение 60–90 мин после введения тромболитического препарата;
- ранний пик концентрации маркеров поражения миокарда в крови.

На рис. 23 представлена ЭКГ больной 58 лет, зарегистрированная в стационаре, спустя 4,5 ч после появления загрудинной боли, иррадиирующей в эпигастральную область. Неоднократный прием нитроглицерина на догоспитальном этапе боль не купировал. На ЭКГ – типичные признаки острой фазы нижнего ИМ. У пациентки не было противопоказаний к проведению ТЛТ. На фоне введения 80 мг альтеплазы и инфузии нитроглицерина интенсивность болевого синдрома значительно уменьшилась. После окончания введения альтеплазы была вновь зарегистрирована ЭКГ (рис. 24). В сравнении с первой ЭКГ отмечаются снижение сегмента *ST* до изоэлектрической линии в отведениях II, III, *avF* и соответствующие реципрокные изменения сегмента *ST* в отведениях от передней стенки сердца. Исчезновение ангинозной боли и динамика ЭКГ позволяют считать, что в результате ТЛТ произошла реканализация инфаркт-ответственной коронарной артерии.

Наиболее частое осложнение ТЛТ – кровотечения (большие и малые). Самое тяжелое осложнение – геморрагический инсульт на фоне ТЛТ – развивается в среднем у 1,2% больных. К факторам риска геморрагического инсульта относят пожилой возраст, небольшую массу тела (<70 кг), систолическое артериальное давление более 180 мм рт. ст. Риск больших кровотечений (требующих переливания крови) составляет 4–13%. К числу факторов, при наличии которых риск больших кровотечений считается повышенным, относятся пожилой возраст (>75 лет), небольшая масса тела (<70 кг) – особенно у женщин,

передозировка антикоагулянтов. Наиболее частый источник кровотечений – места пункции сосудов. Возможно развитие и внутренних кровотечений – из желудочно-кишечного тракта, почек. В повседневной практике следует учитывать, что увеличение количества относительных противопоказаний к проведению ТЛТ сопряжено с повышением вероятности кровотечений. Чем более опасным является проведение ТЛТ, тем более обоснованным становится восстановление коронарного кровотока путем ЧКВ.

По сравнению с ТЛТ первичное (т.е. выполненное вместо или раньше ТЛТ) ЧКВ обеспечивает более частое восстановление кровотока по окклюзированной коронарной артерии – в 90–95% случаев. Механическое восстановление кровотока позволяет устранить остаточный стеноз коронарной артерии и тем самым уменьшить риск ретромбоза и резидуальной ишемии миокарда. ЧКВ может применяться при наличии противопоказаний к ТЛТ и существенно реже осложняется геморрагическим инсультом. В целом, ЧКВ дает лучшие результаты лечения больных с ИМ, чем ТЛТ. Преимущества немедикаментозной реваскуляризации миокарда становятся особенно значимыми при осложненном течении ИМ и для пациентов, у которых восстановление коронарного кровотока осуществляется более чем через 3 ч после появления симптомов ОКС.

Какой метод реваскуляризации в зависимости от обстоятельств является оптимальным? При ранней госпитализации больного с ИМ и наличии организационно-технических сложностей, связанных с выполнением ЧКВ, предпочтительна ТЛТ. Если же больной госпитализируется в специализированный центр, оснащенный необходимым оборудованием и располагающий опытными специалистами, а также при развитии тяжелых осложнений ИМ, наличии противопоказаний к проведению ТЛТ и поздней госпитализации предпочтительным методом восстановления коронарного кровотока становится ЧКВ. При равных возможностях выполнения ТЛТ и механической реваскуляризации миокарда ЧКВ считается предпочтительным, если время от первого контакта с врачом до раздувания баллона в коронарной артерии не превышает 90 мин. Выполнение ЧКВ так же, как и ТЛТ, показано в первые 12 ч заболевания.

В процессе ЧКВ большинству больных проводится стентирование коронарной артерии. После этого назначается ДААТ: АСК в сочетании с тикагрелором или клопидогрелом. Риск тромбоза стента снижается, если при проведении ЧКВ применяются блокаторы *Пb*–*Ша* гликопротеиновых рецепторов (абциксимаб, эптифибатид, тирофибан). Значение этих препара-



**Рис. 25. Рекомендации ESC по медицинской помощи больным с ОКСпST (2012 г.).**

Recommendations	Class*	Level <sup>†</sup>
<p><b>An immediate invasive strategy (&lt;2 h)</b> is recommended in patients with at least one of the following very-high-risk criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– haemodynamic instability or cardiogenic shock</li> <li>– recurrent or ongoing chest pain refractory to medical treatment</li> <li>– life-threatening arrhythmias or cardiac arrest</li> <li>– mechanical complications of MI</li> </ul> <p>or</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– acute heart failure with refractory angina or ST deviation</li> <li>– recurrent dynamic ST- or T-wave changes, particularly with intermittent ST-elevation</li> </ul>	I	C
<p><b>An early invasive strategy (&lt;24 h)</b> is recommended in patients with at least one of the following high-risk criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– rise or fall in cardiac troponin compatible with MI</li> <li>– dynamic ST- or T-wave changes (symptomatic or silent)</li> <li>– GRACE score &gt;140</li> </ul>	I	A

Немедленная инвазивная стратегия (<2 ч) рекомендуется пациентам с наличием по крайней мере одного из следующих критериев очень высокого риска:

- гемодинамическая нестабильность или кардиогенный шок
- продолжающаяся или рецидивирующая ангинозная боль
- жизнеугрожающая аритмия или остановка сердца
- механические осложнения ИМ
- острая сердечная недостаточность с устойчивой к лечению стенокардией, подъемом или депрессией сегмента ST
- рецидивирующие изменения сегмента ST или зубца T

Ранняя инвазивная стратегия (<24 ч) рекомендуется пациентам с наличием по крайней мере одного из следующих критериев высокого риска:

- повышение и/или снижение уровня тропонинов связи с ИМ
- изменения сегмента ST или зубца T (с наличием или отсутствием симптомов ишемии)
- количество баллов по GRACE>140

**Рис. 26. Рекомендации ESC по медицинской помощи больным с ОКСбпST (2012 г.).**

Recommendations	Class*	Level <sup>†</sup>
<p><b>An invasive strategy (&lt;72 h)</b> is recommended in patients with at least one of the following intermediate-risk criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– diabetes mellitus</li> <li>– renal insufficiency (eGFR &lt;60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)</li> <li>– LVEF &lt;40% or congestive heart failure</li> <li>– early post-infarction angina</li> <li>– recent PCI</li> <li>– prior CABG</li> <li>– GRACE risk score &gt;109 and &lt;140</li> </ul> <p>or recurrent symptoms or ischaemia on non-invasive testing.</p>	I	A

Инвазивная стратегия (<72 ч) рекомендуется пациентам с наличием по крайней мере одного из следующих критериев промежуточного риска:

- сахарный диабет
- почечная недостаточность (СКФ<60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).
- ФВ ЛЖ<40% или застойная сердечная недостаточность
- ранняя постинфарктная стенокардия
- недавно выполненное ЧКВ
- предшествующее КШ
- количество баллов по шкале GRACE>109 и <140

Или рецидивирующие симптомы ишемии во время пробы с физической нагрузкой.

Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

тов несколько уменьшилось после внедрения в практику ДААТ, но они продолжают использоваться в случаях высокого риска развития тромботических осложнений. При ИМпST чаще других блокаторов Пв–Ша гликопротеиновых рецепторов применяется абциксимаб. Препарат вводится внутривенно болюсом 0,25 мг/кг с последующей инфузией 0,125 мг/кг в минуту (максимальная скорость – 10 мг/мин). Введение абциксимаба начинают за 10–60 мин до процедуры, продолжают во время вмешательства и в течение 12 ч после ЧКВ.

Дозы НФГ и эноксапарина, применяемые как сопровождение ЧКВ, обсуждались выше.

В соответствии с рекомендациями ESC 2015 г., у пациентов с ОКСбпST ЧКВ в течение первых 2 ч от начала заболевания должно быть выполнено при наличии любого из критериев очень высокого риска. Ранняя инвазивная стратегия с выполнением ЧКВ в течение первых 24 ч от появления симптомов ИМ рекомендуется для пациентов с наличием по крайней мере одного критерия высокого риска. Выполнение ЧКВ в пределах 72 ч от начала заболевания рекомендуется пациентам, имеющим хотя бы один критерий промежуточного риска (рис. 25, 26).

При ИМпST, согласно Европейским рекомендациям по реваскуляризации миокарда 2010 г., первичное ЧКВ

**Сведения об авторе**

**Перепеч Никита Борисович** – д-р мед. наук, проф., рук. Научно-клинического и образовательного центра «Кардиология» Института высоких медицинских технологий мед. фак-та ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: nikita\_pererech@mail.ru

**Рис. 27. Рекомендации по реваскуляризации миокарда при ИМпST (ESC, EACT, 2010).**

Показание	Время от ПМК	Класс	Уровень
<b>Первичное ЧКВ</b>			
Рекомендовано у пациентов с болью/дискомфортом в груди <12 ч + сохраняющийся подъем сегмента ST или ранее не документированная блокада левой ножки	Как можно быстро, в любом случае <24 ч от ПМК	I	A
Должно рассматриваться у пациентов с продолжающейся болью/дискомфортом в груди >12 ч + сохраняющийся подъем сегмента ST или ранее не документированная блокада левой ножки	Как можно быстро	IIa	C
Может рассматриваться у пациентов с приступом боли/дискомфортом в груди >12 ч и <24 ч + сохраняющийся подъем сегмента ST или ранее не документированная блокада левой ножки	Как можно быстро	IIb	B
<b>ЧКВ после фибринолиза</b>			
Рутинное безаппаратное ЧКВ показано после успешного фибринолиза (разрешившаяся боль/дискомфорт в груди и подъем сегмента ST)	В пределах 24 ч	I	A
ЧКВ следует рассмотреть у больных с неудачным (безуспешным) фибринолизом	Как можно быстро	IIa	F
<b>Избирательные (элективные) ЧКВ/КШ</b>			
Показаны после документирования стенокардии/хронического ишемического инсульта	Оценка перед высокой из больницы	I	B
Не рекомендованы у больных с полностью сформировавшимся ИМ с зубцом Q, без предпринятой или планируемой ишемии или указаний на жизнеспособность территории инфаркта	Больней доставкой позже >24 ч	III	B

Примечание. ПМК – первый медицинский контакт.

**Рис. 28. Первичное ЧКВ при ИМпST: показания.**

Рекомендация	Класс	Уровень
Реперфузионная терапия показана всем пациентам в период менее 12 ч от начала симптомов и с устойчивым подъемом ST или впервые возникшей БЛНПГ	I	A
Первичное ЧКВ – рекомендуемая реперфузионная терапия, если выполняется вовремя и опытным персоналом	I	A
У пациентов с временем от начала симптомов более 12 ч первичное ЧКВ показано при сохранении ишемии, жизнеопасных аритмий или есть боль и изменения ЭКГ	I	C
Первичное ЧКВ показано при тяжелой ОЧН или кардиогенном шоке, осложнивших ИМпST, независимо от времени с момента появления симптомов	I	B
Первичное ЧКВ должно быть рассмотрено при позднем (12–48 ч от появления симптомов) поступлении пациента	IIa	B

Примечание. ОЧН – острая сердечная недостаточность, КШ – кардиогенный шок.

Windaker S, Kohli Ph et al. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization, 2014. www.escardio.org/guidelines

абсолютно показано пациентам с болью или дискомфортом в груди давностью менее 12 ч и сохраняющимся подъемом сегмента ST или наличием ранее не документированной БЛНПГ. ЧКВ после успешного тромболитика показано всем пациентам в пределах ближайших 24 ч от момента обращения пациента за медицинской помощью в связи с появлением клинической симптоматики ИМ. Применение инвазивной стратегии считается нецелесообразным лишь у больных, которые доставляются в стационар более чем через 1 сут от появления симптомов ОКС, с полностью сформировавшимся ИМ с зубцом Q, отсутствием признаков продолжающейся ишемии сердечной мышцы и признаков жизнеспособного миокарда (рис. 27).

В Европейских рекомендациях по реваскуляризации миокарда 2014 г. отмечается, что у пациентов с ОКСпST первичное ЧКВ следует считать предпочтительным методом реперфузионной терапии. Возможность осуществления этого вмешательства должна быть рассмотрена и при поздней (12–48 ч от начала заболевания) госпитализации больного (рис. 28).

Таким образом, по современным представлениям, ЧКВ должно быть выполнено большинству больных с ОКСбпST и ОКСпST, вне зависимости от того, проводилась ли ТЛТ, в сроки до 2 до 72 ч от появления симптомов заболевания.

# Служение сердцу

24 июня 2016 г. у почетного кардиолога Российской Федерации профессора кафедры внутренних болезней №1 Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Владимира Абрамовича Шульмана юбилей – 80 лет.

После окончания лечебного факультета Калининского медицинского института в 1960 г. он работал врачом-терапевтом в Кувшиновской районной больнице Калининской области. С 1963 по 1965 г. Владимир Абрамович учился в клинической ординатуре на кафедре факультетской терапии Калининского медицинского института, затем заведовал отделением функциональной диагностики 1-й городской больницы в Калининне.

На берега Енисея в Красноярский медицинский институт прибыл в 1969 г. состоявшимся врачом и ученым. С 1969 г. В.А.Шульман – ассистент, а с 1983 г. – доцент кафедры внутренних болезней №1 Красноярского медицинского института. С 1988 г. в течение 23 лет В.А.Шульман возглавлял данную кафедру. В настоящее время он является профессором кафедры внутренних болезней №1 Красноярского государственного медицинского университета.

За этот период под его руководством состоялась защита 5 докторских и 30 кандидатских диссертаций. Основные научные направления, разработанные на кафедре, посвящены сердечным аритмиям и ишемической болезни сердца. Труды В.А.Шульмана в области аритмологии известны в стране и за рубежом. Всего им опубликовано 486 печатных работ, из них 5 монографий, 4 патента РФ. Монография «Синдром слабости синусового узла» – настольная книга кардиологов в нашей стране. Он автор одного изобретения и 38 рационализаторских предложений, которые внедрены в разных регионах (Новосибирск, Томск, Каунас). В.А.Шульман неоднократно выступал с докладами как в России, так и за рубежом, в том числе на европейских и всемирных конгрессах кардиологов. Под его руководством было проведено 15 международных многоцентровых исследований по испытанию новых лекарственных препаратов. В.А.Шульман имеет международный сертификат для проведения таких исследований с 1999 г. и звание почетного члена Нью-Йоркской академии наук.

Трудно переоценить вклад Владимира Абрамовича в здравоохранение Красноярского края. Будучи долгие годы главным кардиологом данного региона страны, он создал замечательную школу кардиологов-аритмологов. Его клиническая деятельность в качестве научного руководителя Городской клинической больницы №20 способствовала рождению особенного коллектива со своим укладом, традициями, уникальным отношением к пациенту. Созданные усилиями Владимира Абрамовича кардиоцентр, кардиодиспансер, широкое внедрение лучшего зарубежного опыта в лечение коронарных больных спасают тысячи жизней. В практическое здравоохранение города и края под его руководством внедрена электроимпульсная терапия при инфаркте миокарда и пароксизмальных нарушениях ритма, а также чреспищеводная стимуляция левого предсердия для диагностики и лечения сложных нарушений ритма.

В.А.Шульман – председатель регионального общества кардиологов и член правления Российского кардиологического общества, председатель регионального отделения и член правления Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики, почетный кардиолог России, лауреат премии «Золотой стетоскоп».

Под руководством Владимира Абрамовича ежегодно проводятся краевые кардиологические конференции с участием ведущих ученых страны, подготовлены 2 целевые программы управления здравоохранения администрации края: «Поддержка кардиоревматологической помощи населению края» и «Профилактика и лечение артериальной гипертонии».

С замечательным юбилеем!

Коллеги, ученики, редколлегия журнала «КардиоСоматика», Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики.

— \* —



# ООО «ММА «МедиаМедика»



**«Consilium Medicum»**  
 • для практикующих врачей  
 • 12 номеров в год  
 • каждый номер посвящен различным разделам медицины  
 • тираж 55 000 экз.  
 • входит в перечень журналов ВАК



**«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.  
 • входит в перечень журналов ВАК



**«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.  
 • входит в перечень журналов ВАК



**«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 – приложение к журналу «Consilium Medicum».  
 • 4 номера в год.  
 • гл. редактор И.Н.Захарова  
 • тираж 20 000 экз.  
 • входит в перечень журналов ВАК



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.Прилесская  
 • тираж 15 000 экз.  
 • входит в перечень журналов ВАК



**«Современная Онкология»**  
 • для онкологов  
 • 4 номера в год  
 • гл. редактор И.В.Поддубная  
 • тираж 5 000 экз.  
 • входит в перечень журналов ВАК



**«Психиатрия и Психотерапия»**  
 • для психиатров и психотерапевтов  
 • 6 номеров в год  
 • гл. редактор П.В.Морозов  
 • тираж 35 000 экз.  
 • входит в перечень журналов ВАК



**«Психические расстройства в общей медицине»**  
 • для психиатров и терапевтов  
 • 4 номера в год  
 • гл. редактор проф. А.Б.Смулевич  
 • тираж 20 000 экз.  
 • входит в перечень журналов ВАК



**«Дневник психиатра»**  
 • для психиатров  
 • 4 номера в год  
 • гл. редактор П.В.Морозов  
 • тираж 15 000 экз.



**Женская Консультация**  
 • 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.



# CONSIILIUM MEDICUM

Личный кабинет

ЖУРНАЛЫ

ВИДЕОКОНФЕРЕНЦИИ

МЕРОПРИЯТИЯ

ЛЕКАРСТВА

МЕДТЕХНИКА

КОМПАНИИ

ВАКАНСИИ

ПАРТНЕРЫ

Эндокринология



Свежие номера



Consilium Medicum №11, 2014

Применение нового противовоспалительного препарата...

Влияние фенспирида на клинико-иммунологический статус больных саркоидозом

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов...



Справочник поликлинического врача №12, 2014

Клиническая фармакология современного противовирусного препарата

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

Доказательная база применения лизина при...



Гинекология №6, 2014

Качество жизни женщин как критерий эффективности лечения...

Внутриматочная гормональная контрацепция с гестагенами...

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

Ваша собственная выборка статей и получение янса по интересующей тематике

## ВИДЕОКОНФЕРЕНЦИИ

Топ просмотров



11-й Международный симпозиум по эстетической медицине - SAM Symposium

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-трансляция 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 хлормединона 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.

