

# CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

Научно - практический рецензируемый журнал РосОКР

## АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ: КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

### И ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ

Сравнение влияния лечения основными группами антигипертензивных препаратов на качество жизни у больных стабильной артериальной гипертензией

Психоземotionalный статус и нейроэндокринные изменения у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением в зависимости от уровня физической активности

Наблюдение за подростками с повышенным артериальным давлением, занимающимися спортом

## ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА: ЛЕЧЕНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

Влияние курения на клинические эффекты годичной программы физической реабилитации больных трудоспособного возраста, перенесших острый инфаркт миокарда

Неинвазивная стимуляция ангиогенеза у больных с ишемической болезнью сердца с использованием ударно-волновой терапии (обзор литературы)

Ивабрадин дополняет клиническую эффективность чрескожного коронарного вмешательства у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией

## ФАКТОРЫ РИСКА И СОПУТСТВУЮЩАЯ НЕКОРОНАРОГЕННАЯ ПАТОЛОГИЯ

Факторы риска субклинического атеросклероза у женщин с ожирением

Лечение атерогенных дислипидемий: современные принципы и новые возможности

Морфофункциональное состояние головного мозга при хронической сердечной недостаточности

Влияние физических упражнений на состояние пациентов, получающих терапию системным гемодиализом

## НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА

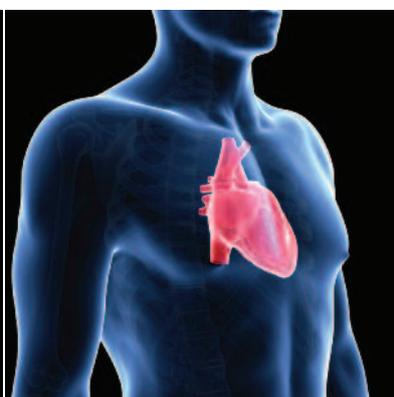
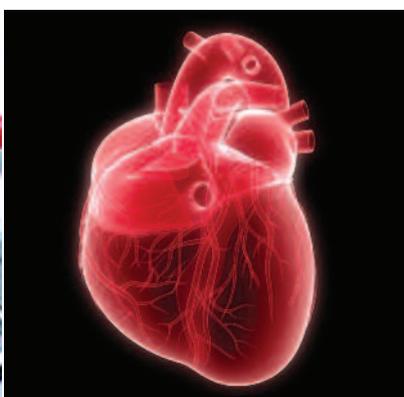
Прогнозирование развития нарушений сердечного ритма и проводимости у пациентов

## ЛЕКТОРИЙ ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА

Острый коронарный синдром: стратегии лечения

## ИТОГИ КОНФЕРЕНЦИИ РОСОКР

Итоги XII Российской научно-практической конференции Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии»



# РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, КОНГРЕССНО-ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР  
«ЭКСПОФОРУМ» (ПЕТЕРБУРГСКОЕ ШОССЕ, 64)

24–27 ОКТЯБРЯ, 2017



[www.scardio.ru](http://www.scardio.ru)



**CardioСоматика**  
**(КардиоСоматика)**  
№2, том 8, 2017

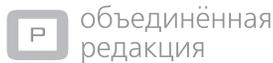
Журнал зарегистрирован в Государственном комитете  
Российской Федерации по печати.  
Рег. номер: ПИ № ФС77-64546

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

Авторы, присылающие статьи для публикаций,  
должны быть ознакомлены  
с инструкциями для авторов  
и публичным авторским договором.  
Информация на сайте [www.hrmp.ru](http://www.hrmp.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. 2017 г.



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



**MEDIA MEDICA**

**MMA «МедиаМедика»**  
**MMA «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. Баринаева, А.С. Спиринова

**Работа с подписчиками:**

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

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

Адрес издателя: 117071, Москва, Ленинский пр-т, 16

Адрес типографии: 107023, Москва,  
ул. Электровзводская, 21

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.

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

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

Задюченко 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.,  
акад. РАН

**Редакционный совет**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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. (Анкона, Италия) – проф.

Burgarella F. (Бергамо, Италия) – проф.

Downey H.F. (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., MD, Academician

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.F., 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 ГИПЕРТОНΙΑ: КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ

**Сравнение влияния лечения основными группами антигипертензивных препаратов на качество жизни у больных стабильной артериальной гипертензией**

Г.Ф.Андреева, В.М.Горбунов, О.В.Молчанова, А.Д.Деев 5

**Психоэмоциональный статус и нейроэндокринные изменения у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением в зависимости от уровня физической активности**

В.С.Иванченко, А.И.Гордиенко, Н.В.Матвеева, А.А.Гагарина, А.В.Ушаков 11

**Наблюдение за подростками с повышенным артериальным давлением, занимающимися спортом**

Л.А.Балькова, С.А.Ивянский, А.А.Широкова, Н.В.Щекина, К.А.Варлашина 16

## ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА: ЛЕЧЕНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

**Влияние курения на клинические эффекты годичной программы физической реабилитации больных трудоспособного возраста, перенесших острый инфаркт миокарда**

М.Г.Бубнова, Д.М.Аронов, В.Б.Красницкий 20

**Неинвазивная стимуляция ангиогенеза у больных с ишемической болезнью сердца с использованием ударно-волновой терапии (обзор литературы). Часть 2**

С.Т.Мацкеплишвили, Б.М.Борбодоева 30

**Ивабрадин дополняет клиническую эффективность чрескожного коронарного вмешательства у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией**

Д.М.Аронов, М.Г.Бубнова 35

## ФАКТОРЫ РИСКА И СОПУТСТВУЮЩАЯ НЕКОРОНАРОГЕННАЯ ПАТОЛОГИЯ

**Факторы риска субклинического атеросклероза у женщин с ожирением**

Н.Н.Шенкова, Г.А.Чумакова, Н.Г.Веселовская, Е.С.Осипова, А.В.Отт 44

**Лечение атерогенных дислипидемий: современные принципы и новые возможности**

М.Г.Бубнова 51

**Морфофункциональное состояние головного мозга при хронической сердечной недостаточности**

Н.С.Акимова, И.М.Соколов, Т.В.Мартынович, Ю.Г.Шварц 59

**Влияние физических упражнений на состояние пациентов, получающих терапию системным гемодиализом**

А.В.Фролов 63

## НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА

**Прогнозирование развития нарушений сердечного ритма и проводимости у пациентов**

С.Ю.Никулина, А.А.Чернова, С.С.Третьякова, Е.В.Плита 70

## ЛЕКТОРИЙ ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА

**Острый коронарный синдром: стратегии лечения (часть 1)**

Н.Б.Перепеч 74

## ИТОГИ КОНФЕРЕНЦИИ РОСОКР

**Итоги XII Российской научно-практической конференции Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии»**

81

# CONTENTS

## ARTERIAL HYPERTENSION: QUALITY OF LIFE AND PSYCHOSOCIAL ASPECTS

**Comparison of the effect of treatment with the main groups of antihypertensive drugs on the quality of life in patients with stable arterial hypertension**

G.F.Andreeva, V.M.Gorbunov, O.V.Molchanova, A.D.Deev 5

**Psychoemotional status and neuroendocrine changes in patients with hypertension and obesity according to the level of physical activity**

V.S.Ivanchenko, A.I.Gordienko, N.V.Matveeva, A.A.Gagarina, A.V.Ushakov 11

**Observation of adolescents with high blood pressure, involved in physical activity**

L.A.Balykova, S.A.Ivianskiy, A.A.Shirokova, N.V.Shchekina, K.A.Varlashina 16

## ISCHEMIC HEART DISEASE: TREATMENT AND REHABILITATION

**The influence of smoking on the clinical effects of a one-year program of physical rehabilitation of patients of working age who underwent acute myocardial infarction**

M.G.Bubnova, D.M.Aronov, V.B.Krasnitskii 20

**Non-invasive stimulation of angiogenesis with shock-wave therapy in patients with coronary artery disease (literature review). Part 2**

S.T.Matskeplishvili, B.M.Borbodoeva 30

**Ivabradin supplements the clinical efficacy of percutaneous coronary intervention in patients with coronary heart disease with stable angina**

D.M.Aronov, M.G.Bubnova 35

## RISK FACTORS AND CONCOMITANT NON-CORONARY PATHOLOGY

**Risk factors of subclinical atherosclerosis of obesity women**

N.N.Shenkova, G.A.Chumakova, N.G.Veselovskaya, E.S.Osipova, A.V.Ott 44

**Treatment of atherogenic dyslipidemia: modern principles and new possibilities**

M.G.Bubnova 51

**Morphofunctional state of the brain in chronic heart failure**

N.S.Akimova, I.M.Sokolov, T.V.Martynovich, Yu.G.Shvarts 59

**Effect of exercises on the patients receiving hemodialysis**

A.V.Frolov 63

## HEART RHYTHM DISTURBANCES

**Predicting the development of cardiac arrhythmias and cardiac conduction disorders in patients**

S.Yu.Niculina, A.A.Chernova, S.S.Tretyakova, E.V.Plita 70

## LECTURES OF A PRACTICAL DOCTOR

**Acute coronary syndrome: treatment strategies (part 1)**

N.B.Perepech 74

## RESULTS OF CONFERENCE

**Results of XII Russian Scientific and Practical Conference of the Russian Society of Cardiosomal Rehabilitation and Secondary Prevention with International Participation "Rehabilitation and secondary prevention in cardiology"**

81

# Сравнение влияния лечения основными группами антигипертензивных препаратов на качество жизни у больных стабильной артериальной гипертензией

Г.Ф.Андреева<sup>✉</sup>, В.М.Горбунов, О.В.Молчанова, А.Д.Деев  
 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины»  
 Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3  
<sup>✉</sup>galiya-61@mail.ru

При назначении больным стабильной мягкой и умеренной артериальной гипертензией (АГ) антигипертензивных препаратов необходимо учитывать воздействие лечения на качество жизни (КЖ) этих больных. Целью исследования было сопоставление влияния длительного приема антигипертензивных препаратов из основных групп лечения на КЖ больных со стабильной АГ в 5 контролируемых исследованиях. Результаты эффективности монотерапии оценены суточным мониторингом артериального давления (СМАД), и изучено КЖ пациентов до и после длительной монотерапии по результатам анализа базы данных 5 исследований, выполненных в нашем центре за последние 4 года. После периода отмены антигипертензивной терапии больным проводилось СМАД, оценивалось КЖ. По данным СМАД дилтиазем оказывал антигипертензивный эффект, сопоставимый с эффектом эналаприла. Оба препарата не оказывали влияния на суточный ритм артериального давления и амбулаторную частоту сердечных сокращений. Длительный прием ни одного из представленных антигипертензивных препаратов (дилтиазем, амлодипин, эналаприл, метопролол, телмисартан) не ухудшал КЖ. Наибольшее воздействие на КЖ оказывал препарат группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента эналаприл, достоверно улучшая КЖ.

**Ключевые слова:** качество жизни, артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия.

**Для цитирования:** Андреева Г.Ф., Горбунов В.М., Молчанова О.В., Деев А.Д. Сравнение влияния лечения основными группами антигипертензивных препаратов на качество жизни у больных стабильной артериальной гипертензией. *Cardio-Somatika*. 2017; 8 (2): 5–10.

## Comparison of the effect of treatment with the main groups of antihypertensive drugs on the quality of life in patients with stable arterial hypertension

G.F.Andreeva<sup>✉</sup>, V.M.Gorbunov, O.V.Molchanova, A.D.Deev  
 National Medical 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>✉</sup>galiya-61@mail.ru

When appointing antihypertensive drugs to patients with stable mild to moderate arterial hypertension (AH) it is necessary to take into account the effect of treatment on the quality of life (QoL) of these patients. The aim of the study was to compare the effect of prolonged use of antihypertensive drugs from the main treatment groups on QoL of patients with stable AH in 5 controlled trials. The results of monotherapy efficacy were assessed by 24-hour blood pressure monitoring and QoL patients were studied before and after long-term monotherapy according to the results of a database analysis of 5 studies performed in our center for the last 4 years. After the period of withdrawal of antihypertensive therapy, patients underwent 24-hour blood pressure monitoring, QoL was evaluated. According to 24-hour blood pressure monitoring, diltiazem had an antihypertensive effect, comparable to the effect of enalapril. Both drugs had no effect on the circadian rhythm of arterial pressure and the outpatient heart rate. Long-term use of none of the antihypertensive drugs (diltiazem, amlodipine, enalapril, metoprolol, telmisartan) did not worsen QoL. The greatest impact on QoL was provided by the group of angiotensin-converting enzyme inhibitors, enalapril, significantly improving QoL.

**Key words:** quality of life, arterial hypertension, antihypertensive therapy.

**For citation:** Andreeva G.F., Gorbunov V.M., Molchanova O.V., Deev A.D. Comparison of the effect of treatment with the main groups of antihypertensive drugs on the quality of life in patients with stable arterial hypertension. *Cardiosomatics*. 2017; 8 (2): 5–10.

Уже более 50 лет известно, что артериальная гипертензия (АГ) повышает показатели заболеваемости и смертности [1]. Для лечения АГ применяется несколько основных классов антигипертензивных препаратов. Эффективное лечение АГ снижает риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений [2]. При назначении антигипертензивной терапии в последнее время в научной литературе уделяется внимание не только увеличению продолжительности жизни, но и качеству прожитых лет. Наибольший интерес вызывает изучение воздействия препаратов на качество жизни (КЖ) больных

стабильной мягкой и умеренной АГ. Эти больные в основном имеют недостаточную приверженность лечению [3], так как у подавляющего числа заболевания протекает бессимптомно. Также отсутствуют функциональные ограничения у этой группы больных. Кроме того, на приверженность лечению могут повлиять и возникновение побочных эффектов при приеме антигипертензивных препаратов и, как следствие, ухудшение КЖ на фоне антигипертензивной терапии. Под термином КЖ подразумевают степень удовлетворения человека своим физическим, социальным, психологическим самочувствием [4–6].

**Таблица 1. Исходные показатели СМАД (n=149) больных стабильной АГ**

Показатели СМАД	САД	ДАД
Среднее АД за сутки, мм рт. ст.	144,8±11,5	91,2±7,1
Среднее АД за день, мм рт. ст.	149,2±12,2	95,3±7,8
Среднее АД за ночь, мм рт. ст.	129,8±13,0	77,6±7,9
ИВ за сутки, %	57,9±24,8	53,8 ±20,9
ИВ за день, %	67,8±27,3	66,1 ±24,5
ИВ за ночь, %	71,6±30,5	39,9 ±27,7
ВАД за сутки, мм рт. ст.	15,3±3,4	12,2±2,2
ВАД за день, мм рт. ст.	12,7±3,4	9,3±2,3
ВАД за ночь, мм рт. ст.	10,4±3,8	9,1±2,5

Примечание. ИВ – индекс времени; ВАД – вариабельность АД.

Несмотря на то, что существуют разные мнения о влиянии длительной монотерапии основными антигипертензивными препаратами на КЖ, в 1990 г. [7] был опубликован метаанализ 9 исследований, выполненных в течение 15 лет, где были обобщены данные об 1 млн 620 тыс. человек. Авторы показали, что прием основных антигипертензивных препаратов не ухудшает показатели КЖ. Вместе с тем со времени упомянутой публикации прошло около 15 лет и за это время появилось много препаратов с новыми фармакологическими свойствами. Поэтому целью нашего исследования было сопоставление воздействия длительного приема антигипертензивных препаратов из основных групп лечения на КЖ больных со стабильной АГ в 5 контролируемых исследованиях. Нужно отметить, что в настоящей статье представлен метаанализ результатов 5 исследований, в которых применялся одинаковый опросник КЖ, был идентичный протокол исследования и в которых приняли участие больные, имеющие сходные критерии включения и сопоставимое артериальное давление (АД). Так что некоторые исследования практически совпадали по времени или отстояли друг от друга по времени проведения не более чем на 4 года.

**Материалы и методы**

Представлены результаты метаанализа базы данных 5 исследований, выполненных в ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России. Все исследования были контролируемые, рандомизированными. Критерии включения больных в эти исследования были сходными:

- 1) среднее дневное АД по данным двукратно проведенного суточного мониторинга АД (СМАД) ≥ 135/85 мм рт. ст.;
- 2) стабильный характер течения АГ;
- 3) возраст больных в пределах 25–80 лет;
- 4) отсутствие тяжелых сопутствующих или хронических заболеваний, требующих постоянной медикаментозной терапии;
- 5) период отмены препарата перед включением в исследование 1–2 нед;
- 6) период монотерапии антигипертензивными препаратами 1–3 мес;
- 7) лечение среднетерапевтическими дозировками антигипертензивных препаратов;
- 8) решение о включении больных в исследование принималось на основании данных СМАД;
- 9) при проведении СМАД должны были использоваться аппараты фирмы SpaceLabs 90207 и 90217;
- 10) первое измерение АД на аппарате для проведения СМАД проводил врач в ручном режиме;
- 11) количество измерений при проведении СМАД должно было быть не менее 50;

12) отсутствие «пробелов» в эффективных измерениях АД протокола СМАД более 1 ч.

Период отмены антигипертензивной терапии составил от 1 до 2 нед, затем больным дважды проводилось СМАД. Аппарат для СМАД устанавливался в утреннее время (в 9:30–10:30). Процедура заканчивалась через 1 сут в это же время, и затем больные прибывали на свое рабочее место в 10:30–11:30. После проведения СМАД заполнялась анкета для оценки КЖ больных. После этого проводился курс активной терапии в среднетерапевтических дозировках, в начале терапии назначались минимальные дозы препаратов. После 1 нед лечения при выявленной неэффективности терапии (среднее дневное АД по данным СМАД должно было снижаться ниже 135/85 мм рт. ст.) больные переводились на лечение среднетерапевтическими дозами препаратов. При неэффективности этой терапии (те же критерии эффективности) добавлялся второй препарат, но данные СМАД на фоне комбинированной терапии не включались в анализ. Больные получали антигипертензивную терапию в течение (в среднем) от 1 до 3 мес следующими препаратами: дилтиазем (20 человек), амлодипин (18 человек), эналаприл (40 человек), метопролол (19 человек), телмисартан (18 человек). Дневной период определялся как промежуток времени между 8 и 22 ч, ночной – от 0 до 6 ч.

КЖ больных оценивалось с помощью опросника Марбургского университета General Well-Being Questionnaire – GWBQ (J.Siegrist и соавт., 1989) [8]. Опросник включает в себя 8 клинических шкал: оценка пациентами своего физического самочувствия – жалобы (I), работоспособности (II), положительного (III) или отрицательного (IV) психологического самочувствия, психологических способностей (V), социального самочувствия (VI), социальных способностей (VII), сексуальные способности у мужчин (VIII). Оценивались также настроение больного (шкала H) и его самочувствие (C) на визите. При оценке динамики показателей шкал опросника GWBQ учитывалось, что снижение показателей по I и IV шкалам и повышение по остальным шкалам свидетельствуют об улучшении КЖ. Показатели шкалы VIII не оценивались, так как в исследовании принимали участие как мужчины, так и женщины.

Статистический анализ результатов проводился с помощью программы SAS (версия 6.15). Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента Спирмена с поправкой на возраст, пол и продолжительность АГ. Показатели СМАД рассчитывались с использованием программы APBM-FIT software [9].

**Таблица 2. Динамика дневных показателей СМАД и ЧСС в течение 1 сут на фоне длительной антигипертензивной терапии**

Препараты		Показатели СМАД		
		САДд	ДАДд	ЧССсут
Дилтиазем	I	153,1±2,1	96,2±1,3	78,4±1,1
	II	141,0±2,1***	88,4±1,3***	76,4±1,1
Амлодипин	I	148,5±1,9	94,7±1,2	72,0±1,0
	II	137,4±1,9***	88,9±1,2**	75,1±1,0*
Эналаприл	I	149,9±1,5	95,7±1,0	76,4±1,0
	II	138,3±1,5***	88,6±1,0***	76,8±1,0
Метопролол	I	145,2±1,4	91,6±1,5	73,3±1,2
	II	131,9±1,4*	85,8±1,5**	67,8±1,2***
Телмисартан	I	148,1±2,2	94,6±1,4	71,8±1,1
	II	141,2±2,2*	92,1±1,4*	74,7±1,1

Примечание. САДд – дневные показатели САД; ДАДд – дневные показатели ДАД; ЧССсут – среднесуточная ЧСС. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,005$ ; \*\*\* $p < 0,0005$ .

**Таблица 3. Показатели, характеризующие КЖ больных АГ на фоне длительной антигипертензивной терапии**

Препараты	Шкалы опросников						
	I	II	III	IV	V	VI	VII
Дилтиазем	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД
Амлодипин	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД
Эналаприл	НД	НД	НД	***	НД	НД	НД
Метопролол	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД
Телмисартан	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД

Примечание. НД – различия недостоверны. \*\*\* $p < 0,0005$ .

## Результаты исследования

Исходные показатели СМАД больных АГ представлены в табл. 1. В исследовании приняли участие 97 больных со стабильной мягкой и умеренной АГ (64% – женщины, 36% – мужчины). Средний возраст пациентов составил 53,2±8,7 года, средняя продолжительность заболевания была 10,6±8,6 года. Кроме того, достоверных различий между группами лечения по полу, возрасту, продолжительности АГ, исходным показателям КЖ и АД не было выявлено.

Динамика показателей, характеризующих АД, систолическое АД (САД), диастолическое АД (ДАД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) у больных стабильной АГ на фоне длительной антигипертензивной терапии, представлена в табл. 2. Показано, что длительная антигипертензивная терапия приводила к достоверному снижению как САД, так и ДАД (см. табл. 2).

Прием антигипертензивных препаратов не оказал влияния на КЖ больных стабильной АГ. Вместе с тем препарат из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ (эналаприл) улучшал психологическую составляющую КЖ – показатели шкалы IV опросника КЖ (табл. 3). Кроме того, длительная терапия препаратом этой фармацевтической группы благоприятно повлияла на все составляющие КЖ больных АГ: физическое самочувствие (или жалобы – шкала I), работоспособность (шкала II), отрицательное психологическое самочувствие (шкала IV), психологические способности (шкала V), способность к социальным контактам (шкала VII). Снижение показателей шкал свидетельствует об улучшении КЖ, в то же время наблюдаемые изменения были недостоверны.

Таким образом, как показано в табл. 3, ни один из представленных препаратов не оказывал отрицательного воздействия на КЖ больных АГ. Вместе с

тем наибольшее воздействие на КЖ оказывал препарат группы ИАПФ эналаприл, достоверно снижая показатель IV шкалы опросника КЖ, т.е. улучшая КЖ.

## Обсуждение

Нами представлен метаанализ результатов 5 исследований. Преимущество метода метаанализа, который давно применяется в медицинских исследованиях, в том, что он дает возможность одномоментно оценить большое число наблюдений, увеличивает вероятность проявления признаков, которые на небольшой выборке трудно, а порой и невозможно выявить. Однако полученные результаты необходимо интерпретировать с большой осторожностью из-за разнородности групп наблюдения, различий применяемых методик, несопоставимости исходных данных и пр. При анализе баз данных исследований, связанных с оценкой показателей КЖ, также возникает ряд проблем. Одной из наиболее важных, на наш взгляд, является проблема отсутствия единой методики в оценке КЖ и, как следствие, единых условий проведения исследования. Так, опросники КЖ подразделяются на общие (они не учитывают особенности заболевания), специализированные (предназначены для оценки КЖ больных с определенной патологией) и частные, которые оценивают какую-либо узкую составляющую КЖ – например, качество голоса после операции, выраженность болей в спине [8]. Многие исследователи в качестве унифицированной методики оценки КЖ предлагают такие опросники, как общие опросники SF-36 – The Short Form-36 (J.Ware и соавт, 1992), опросник Всемирной организации здравоохранения WHOOL, WHOOL-BREF [10]. Однако эти опросники не учитывают специфику заболевания и связанных с ним особенностей КЖ. Применение специализированных опросников также не решает проблемы, так как в этом случае невозможно будет делать междисциплинарную

оценку показателей КЖ. На наш взгляд, и это обсуждалось нами в других работах [8], оптимальная методика для оценки КЖ должна состоять из части, оценивающей общие составляющие КЖ – одинаковой для всех опросников КЖ, и части, включающей вопросы по конкретной нозологии. В представленной работе мы попытались избежать тех негативных моментов, которые обычно характерны для исследований, в оценке данных которых применялся метаанализ. Для анализа мы отбирали результаты только тех исследований, в которых:

- а) применялась одинаковая методика оценки КЖ – опросник GWBQ Марбургского университета;
- б) дизайн исследования был сходен;
- в) критерии включения больных в исследования были одинаковы;
- г) продолжительность антигипертензивной терапии была в пределах 1–3 мес;
- д) разброс в сроках проведения исследований был невелик – не более 3–4 лет.

В данной работе было оценено воздействие дилтиазема, амлодипина, эналаприла, метопролола, телмисартана на КЖ больных АГ, т.е. современных препаратов из всех основных групп лечения АГ, за исключением диуретиков. Было выявлено, что длительный прием ни одного из этих широко применяемых в кардиологической практике лекарственных средств не ухудшал показатели КЖ больных АГ. Упомянутый выше метаанализ [7] 9 исследований, выполненных за 15 лет, также показал, что прием основных антигипертензивных препаратов не ухудшал показатели КЖ больных АГ.

#### Воздействие длительного приема препаратов, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему, на КЖ больных АГ

В представленном исследовании было показано, что длительный прием эналаприла приводил к улучшению показателей, характеризующих КЖ больных этой группы. Благоприятное воздействие ИАПФ на КЖ больных АГ было выявлено во многих исследованиях, в том числе и проводимых в нашем центре [6, 11]. Кроме того, согласно нашим данным, эналаприл улучшил психологическую составляющую КЖ: эналаприл – степень выраженности негативного психологического самочувствия больных стабильной АГ, эналаприл – психологические способности. Подобное воздействие ИАПФ на психологическую сферу КЖ было отмечено многими авторами [12]. Известны также описанные в литературе случаи уменьшения выраженности депрессии у больных с маниакально-депрессивными расстройствами при назначении ИАПФ [13]. Положительное влияние ИАПФ на психологическую сферу, возможно, связано с воздействием препаратов этой группы прежде всего на уровень ангиотензина II и опиоидных пептидов (в частности,  $\beta$ -эндорфинов) в центральной нервной системе, а также центральную катехоламинергическую функцию. Кроме того, согласно нашим данным, благоприятное воздействие на психологическую сферу больных АГ характерно не только для эналаприла, но и для других препаратов, воздействующих на ренин-ангиотензиновую систему [14, 15]. Как было сказано, эналаприл имел следующее влияние на КЖ – улучшал психологическую составляющую КЖ (свойство препаратов данной группы).

#### Выводы

1. По данным СМАД дилтиазем оказывал антигипертензивный эффект, сопоставимый с эффектом

эналаприла. Оба препарата не оказывали влияния на суточный ритм АД и амбулаторную ЧСС.

2. Длительный прием ни одного из представленных антигипертензивных препаратов (дилтиазем, амлодипин, эналаприл, метопролол, телмисартан) не ухудшал КЖ.
3. Наибольшее влияние на КЖ оказывал препарат группы ИАПФ, достоверно улучшая КЖ.

#### Литература/References

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.А. *Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2002; 3: 4–8. / Oganov R.G., Maslennikova G.A. *Smertnost ot serdechno-sosudistykh i drugikh khronicheskikh neinfektsionnykh zabolevanii sredi trudospobnogo naseleniia Rossii. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2002; 3: 4–8. [in Russian]
2. Collins R, MacMahon S. *Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and of coronary heart disease. Br Med Bull* 1994; 50: 272–98.
3. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. *Артериальная гипертензия. Информированность, лечение, контроль. Укрепление здоровья и профилактика заболеваний*. 2001; 4: 3–7. / Shalnova S.A., Deev A.D., Vixhireva O.V. i dr. *Arterialnaia gipertoniiia. Informirovannost, lechenie, kontrol. Ukreplenie zdorovia i profilaktika zabolevanii*. 2001; 4: 3–7. [in Russian]
4. Айвазян Т.А., Зайцев В.П. *Исследование качества жизни больных гипертензивной болезнью. Кардиология*. 1989; 9: 43–5. / Aivazian T.A., Zaitsev V.P. *Issledovanie kachestva zhizni bolnykh gipertenzivnoi bolezniu. Kardiologiya*. 1989; 9: 43–5. [in Russian]
5. Crooq S.H., Levine S, Testa M.A. et al. *The effect of antihypertensive therapy on the quality of life. New Engl J Med* 1986; 314 (26): 1657–64.
6. Андреева Г.Ф., Горбунов В.М., Исайкина О.Ю. и др. *Сравнительная оценка воздействия малых доз эналаприла и телмисартана на качество жизни и гемодинамические показатели больных со стабильной артериальной гипертензией. Рос. кардиол. журн.* 2002; 4: 36–9. / Andreeva G.F., Gorbunov V.M., Isaikina O.Yu. i dr. *Sravnitelnaia otsenka vozdeistviia malykh doz enalapriila i telmisartana na kachestvo zhizni i gemodinamicheskie pokazateli bolnykh so stabilnoi arterialnoi gipertenziei. Ros. kardiolog. zhurn.* 2002; 4: 36–9. [in Russian]
7. Beto J, Bansal V.K. *Quality of life in treatment of hypertension: a metaanalysis of clinical trials. J Hypertens* 1992; 5(3): 125–33.
8. 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.
9. Zuther 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.
10. *The World Health Organization Quality of Life (WHOQOL)*. BREF. WHO 2004.
11. Андреева Г.Ф., Марцевич С.Ю., Горбунов В.М. и др. *Оценка действия комбинации бетагистина дигидрохлорида с антигипертензивными препаратами на качество жизни больных со стабильной артериальной гипертензией и головокружением. Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2005; 3: 35–9. / Andreeva G.F., Martsevich S.Yu., Gorbunov V.M. i dr. *Otsenka deistviia kombinatsii betagistina digidrokhlorida s antigipertenzivnymi preparatami na kachestvo zhizni bolnykh so stabilnoi arterialnoi gipertenziei i golovokruzheniem. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2005; 3: 35–9. [in Russian]
12. Pessano B, La Brocca A, Pozzallo G et al. *Antihypertensive efficacy and effects on quality of life of captopril in mild-to-moderate arterial hypertension. Minerva Med* 1989; 80 (6): 595–8.
13. Zubenko G.S., Nixon R.A. *Mood elevating effect of captopril in depression patients. Am J Psychiatry* 1984; 141: 110–1.

# Леркамен®

Лерканидипин

Первый лерканидипин,  
зарегистрированный в России\*



Лерканидипин -  
эффективное снижение АД  
и хорошая переносимость<sup>1,2,3</sup>

\*Даты госрегистрации: Леркамен 10 от 07.09.2009 и Леркамен 20 от 01.09.2008 (<http://grls.rosminzdrav.ru/>)



Реклама

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛЕРКАМЕН®. МНН: лерканидипин. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: селективные блокаторы кальциевых каналов с преимущественным влиянием на сосуды. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: эссенциальная артериальная гипертензия мягкой и умеренной степени тяжести.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: 10-20 мг внутрь, один раз в сутки, не менее чем за 15 минут до еды, предпочтительно утром, запивая достаточным количеством воды, не разжёвывая. Терапевтическая доза подбирается постепенно, при необходимости увеличение дозы до 20 мг/сут осуществляется через 2 недели после начала приема препарата. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к лерканидипину, другим производным дигидропиридинового ряда или к любому компоненту препарата; нелеченная сердечная недостаточность; нестабильная стенокардия; обструкция сосудов, исходящих из левого желудочка; период в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30мл/мин); непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозно-галактозной мальабсорбции; беременность и период грудного вскармливания; применение у женщин детородного возраста при отсутствии надёжной контрацепции; возраст до 18 лет (эффективность и профиль безопасности не установлены). С осторожностью: почечная недостаточность (КК более 30мл/мин); печеночная недостаточность легкой или средней степени тяжести; пожилой возраст; синдром слабости синусового узла (без наличия ЭКС); ИБС; дисфункция левого желудочка. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: препарат хорошо переносится; нечасто: эффекты, связанные с сосудорасширяющим действием препарата (периферические отеки, ощущение приливов крови к лицу, сердцебиение, снижение АД. Более подробную информацию см. в инструкции по применению препарата.

RU\_Lerc\_6\_2016\_Print Одобрено 09.2016



**БЕРЛИН-ХЕМИ**  
**МЕНАРИНИ**

000 «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123317, Москва,  
Пресненская наб. д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок «Б»,  
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01,  
<http://www.berlin-chemie.ru>.

По лицензии Recordati

1. Barrios V et al., Blood pressure. 2002; 11: 95-100.
2. Barrios V et al., Int J Clin Pract. 2006; 60(11):1364-1370.
3. Barrios V. et al., The British Journal of Cardiol. 2006; 13:434-44.

14. Андреева Г.Ф., Горбунов В.М., Айвазян Т.А. и др. Влияние телмисартана на психологический статус и качество жизни больных со стабильной артериальной гипертонией. *Эксперим. и клин. фармакология*. 2004; 67 (6): 36–40. / *Andreeva G.F., Gorbunov V.M., Aivazian T.A. i dr. Vliianie telmisartana na psikhologicheskiy status i kachestvo zhizni bolnykh so stabilnoi arterialnoi gipertoniei. Ekspirim. i klin. farmakologiya*. 2004; 67 (6): 36–40. [in Russian]
15. Costall B, Kelly ME, Naylor RS, Tomkins DM. ACE inhibition and cognition. *The international symposium on ACE inhibition*. London, 1989; p. 14–7.

**Сведения об авторах**

**Андреева Галия Фатиховна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. применения амбулаторных диагностических методов в профилактике ХНИЗ ФГБУ НМИЦ ПМ. E-mail: galiya-61@mail.ru

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

**Молчанова Ольга Викторовна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. применения амбулаторных диагностических методов в профилактике ХНИЗ ФГБУ НМИЦ ПМ. E-mail: ovm-337@mail.ru

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

---

— \* —

# Психоэмоциональный статус и нейроэндокринные изменения у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением в зависимости от уровня физической активности

**В.С.Иванченко, А.И.Гордиенко, Н.В.Матвеева, А.А.Гагарина, А.В.Ушаков**

**Медицинская академия им. С.И.Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И.Вернадского». 295006, Россия, Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7**

✉ vera.dovchenko@gmail.com

*Цель* – изучить психоэмоциональный статус и изменения концентрации основного маркера стресса кортизола у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и ожирением в зависимости от уровня физической активности (ФА).

*Материалы и методы.* Обследованы 76 пациентов, страдающих АГ I и II стадии. Первая группа – 36 человек, страдающих АГ и ожирением, 2-я группа – 40 больных АГ без ожирения. Определение концентрации кортизола в сыворотке крови выполняли методом иммуноферментного анализа. Показатель психической напряженности пациентов определяли с помощью шкалы PSM-25, уровень реактивной и личностной тревожности – с помощью опросника Спилбергера–Ханина. Для оценки ФА пациентов использовали краткий международный опросник по ФА (International Questionnaire on Physical Activity).

*Результаты.* Пациенты каждой из групп были разделены на 2 подгруппы в зависимости от уровня ФА. При оценке результатов психологических опросников было выявлено, что в подгруппах больных с гиподинамией наблюдались достоверно более высокие показатели психоэмоционального напряжения по сравнению с физически активными пациентами. В подгруппах больных с гиподинамией были достоверно более высокие уровни кортизола по сравнению с пациентами, имеющими достаточную ФА. При проведении корреляционного анализа в 1-й группе установлена обратная взаимосвязь уровня ФА с реактивной тревожностью ( $r=-0,35$ ;  $p=0,04$ ), во 2-й группе – с личностной тревожностью ( $r=-0,36$ ;  $p=0,02$ ) и показателем психической напряженности ( $r=-0,42$ ;  $p=0,006$ ). Также уровень ФА достоверно коррелировал со среднесуточными показателями систолического (1-я группа –  $r=-0,52$  при  $p=0,001$ ; 2-я –  $r=-0,52$  при  $p=0,0006$ ) и диастолического (2-я группа –  $r=-0,45$  при  $p=0,004$ ) артериального давления. Во всех группах была выявлена обратная взаимосвязь уровня ФА с сывороточной концентрацией кортизола, достигшая статистической достоверности во 2-й группе ( $r=-0,36$ ;  $p=0,04$ ).

*Заключение.* Полученные результаты поддерживают гипотезу о том, что совокупность психофизиологических изменений функционального состояния организма, формирующихся при систематической ФА, составляет основу повышения устойчивости к негативным стрессорным воздействиям.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, физическая активность, психоэмоциональное напряжение, кортизол.

**Для цитирования:** Иванченко В.С., Гордиенко А.И., Матвеева Н.В. и др. Психоэмоциональный статус и нейроэндокринные изменения у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением в зависимости от уровня физической активности. CardioСоматика. 2017; 8 (2): 11–15.

## Psychoemotional status and neuroendocrine changes in patients with hypertension and obesity according to the level of physical activity

**V.S.Ivanchenko, A.I.Gordienko, N.V.Matveeva, A.A.Gagarina, A.V.Ushakov**

**S.I.Georgievsky Medical Academy of the V.I.Vernadsky Crimean Federal University. 295006, Russian Federation, Simferopol, b-r Lenina, d. 5/7**

✉ vera.dovchenko@gmail.com

*Aim.* To study psychoemotional status and serum cortisol changes in patients with arterial hypertension (AH) and obesity, depending on the level of physical activity.

*Material and methods.* 76 male patients with AH stage I and II were examined. Group 1 consisted of 36 patients with AH and obesity, group 2 – 40 hypertensive patients without obesity. Serum cortisol level was determined by enzyme-linked immunosorbent assay. To assess level of psycho-emotional strain in patients PSM-25 scale was used. The level of reactive and personal anxiety was measured using a Spielberger–Khanin questionnaire. To assess physical activity a brief international physical activity questionnaire (IPAQ) was used.

*Results.* Each group was divided into two subgroups depending on the level of physical activity. According to results of psychological questionnaires physically inactive patients showed significantly higher levels of psychoemotional stress and serum cortisol concentrations as compared to physically active patients. There was an inverse correlation between the level of physical activity with reactive anxiety in group 1 ( $r=-0,35$ ;  $p=0,04$ ), and between physical activity with personal anxiety ( $r=-0,36$ ;  $p=0,02$ ) and psychoemotional strain in group 2 ( $r=-0,42$ ;  $p=0,006$ ). There also was an inverse association between the level of physical activity with systolic (group 1 –  $r=-0,52$ ;  $p=0,001$ ; group 2 –  $r=-0,52$ ;  $p=0,0006$ ) and diastolic (group 2 –  $r=-0,45$ ;  $p=0,004$ ) blood pressure. All groups showed an inverse relationship between physical activity level and serum cortisol concentration that was statistically significant in group 2 ( $r=-0,36$ ;  $p=0,04$ ).

*Conclusion.* Our results support the hypothesis that regular physical activity confers resilience by optimizing physiological and neuroendocrine responses and acts as a buffer against stressors.

**Key words:** arterial hypertension, physical activity, psychoemotional stress, cortisol.

**For citation:** Ivanchenko V.S., Gordienko A.I., Matveeva N.V. et al. Psychoemotional status and neuroendocrine changes in patients with hypertension and obesity according to the level of physical activity. *Cardiosomatics*. 2017; 8 (2): 11–15.

Необходимость регулярных физических упражнений впервые была признана еще несколько тысячелетий назад выдающимися учеными древнего мира – Гиппократом и Галеном [1]. Тем не менее научное обоснование вклада физической активности (ФА) в поддержание здоровья появилось лишь в середине прошлого столетия, когда благодаря эпидемиологическим исследованиям была доказана роль гиподинамии в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Современные исследования предоставляют убедительные доказательства о влиянии гиподинамии на возрастание распространенности сердечно-сосудистой патологии, включая артериальную гипертензию (АГ), сахарного диабета, метаболического синдрома, ожирения, а также депрессии и тревоги [3–5]. Другим значимым фактором риска всех перечисленных заболеваний является хронический психоэмоциональный стресс и связанная с ним дисрегуляция нейроэндокринных, метаболических и психологических механизмов [6].

Систематические физические нагрузки могут служить в качестве ресурса, поддерживающего сопротивляемость и устойчивость организма к действию неблагоприятных стрессовых факторов [7]. Существует несколько биологических механизмов, посредством которых ФА оказывает положительное влияние на здоровье человека. В первую очередь регулярные физические упражнения создают условия для стабилизации психоэмоционального фона, повышают уверенность в себе, снижают уровень тревожности и депрессии, способствуют модификации образа жизни, уменьшая частоту злоупотребления алкоголем, склонность к перееданию и количество выкуриваемых сигарет [5]. С другой стороны, под действием физической нагрузки происходит перенастройка гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпатoadренальной осей – двух основных нейроэндокринных механизмов, участвующих в ответной реакции на стресс. Физические упражнения сами по себе могут являться стрессором для организма, вызывая те же физиологические изменения, что и при воздействии психоэмоционального стресса, но при этом не создавая дисбаланса автономной нервной регуляции, а координируя слаженную реакцию сердечно-сосудистой, нейроэндокринной и опорно-двигательной систем. Следовательно, систематическая ФА способна обеспечить физиологическую перекрестную адаптацию к стрессовым факторам, не только физического, но и психоэмоционального характера, при этом нивелируя их негативное воздействие на организм [8].

Характерные для современного общества сидячий образ жизни и гиподинамия лишают головной мозг мощного источника тонизирующей импульсации, что влечет за собой склонность к сверхсилному восприятию психоэмоциональных раздражителей и действует невротизирующим образом. Отсутствие ФА препятствует эффективному реагированию на воздействие негативных психоэмоциональных факторов, что в результате нарушает эволюционно закрепленную взаимосвязь между выраженностью стресса и ответной деятельностью скелетной мускулатуры с ассоциированными сердечно-сосудистыми (увеличением частоты сердечных сокращений, си-

стемного артериального давления – АД) и нейроэндокринными (высвобождение гормонов и повышенные энергетических затрат) реакциями [9].

Известно, что и гиподинамия, и психоэмоциональный стресс являются факторами риска развития сердечно-сосудистой патологии, в том числе и АГ, однако их взаимоотношения недостаточно исследованы.

*Цель* – изучить психоэмоциональный статус и изменения концентрации основного маркера стресса кортизола у пациентов с АГ и ожирением в зависимости от уровня ФА.

## Материалы и методы

Обследованы 76 пациентов мужского пола, страдающих АГ I и II стадии, в возрасте от 29 до 53 лет (средний возраст  $46,75 \pm 0,56$  года), которые были разделены на 2 группы: 1-ю составили 36 пациентов, страдающих АГ и абдоминальным ожирением (средний возраст  $46,50 \pm 0,94$  года, индекс массы тела  $31,82 \pm 0,32$  кг/м<sup>2</sup>), 2-ю – 40 пациентов с АГ без ожирения (средний возраст  $46,97 \pm 0,66$  года, индекс массы тела  $25,32 \pm 0,21$  кг/м<sup>2</sup>). В контрольную группу вошли 26 практически здоровых мужчин, не имевших АГ, сердечно-сосудистой патологии и избыточной массы тела, сопоставимых по возрасту с 1 и 2-й группами (средний возраст  $42,58 \pm 1,45$  года, индекс массы тела  $23,19 \pm 0,31$  кг/м<sup>2</sup>).

Диагноз АГ устанавливался в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов 2010 г. [10].

Всем больным проводились стандартное общеклиническое и лабораторное обследование, электрокардиография (аппараты BIOSET 3500, Германия; ЮКАРД 100, Украина), эхокардиографическое исследование (аппарат Philips HD11XE, Нидерланды), суточное мониторирование АД и электрокардиограммы (аппарат КардиоСенс АД, Украина).

Определение концентрации кортизола в сыворотке крови проводилось методом твердофазного конкурентного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов Кортизол-ИФА-БЕСТ (Россия). Кровь для исследования брали из локтевой вены натощак утром в период с 8:00 до 9:00.

Степень психоэмоционального напряжения пациентов определяли с помощью шкалы PSM-25 Лемура–Тесье–Филлиона в переводе и адаптации Н.Е.Водопьяновой. По окончании теста рассчитывали интегральный показатель психической напряженности (ППН). Высокий уровень стресса соответствовал ППН > 155 баллов, средний уровень – ППН в интервале 100–154 балла, ППН < 100 баллов обозначал низкий уровень стресса [11].

Уровень реактивной тревожности (РТ) и личностной тревожности (ЛТ) определяли с помощью опросника Спилберга–Ханина. Результат до 30 баллов оценивался как низкая тревожность, 30–45 баллов – умеренная, 46 и выше – высокая тревожность [12].

Для оценки и сравнения ФА пациентов обследуемых групп использовали краткий международный опросник по ФА (International Questionnaire on Physical Activity – IPAQ), с помощью которого определяли лиц с гиподинамией. Критериями последней являлись результаты у пациентов от 18 до 39 лет менее 21 балла, от 40 до 65 лет – менее 14 баллов [13].

Рис. 1. Средние уровни РТ, ЛТ и ППН в исследуемых подгруппах (баллы).

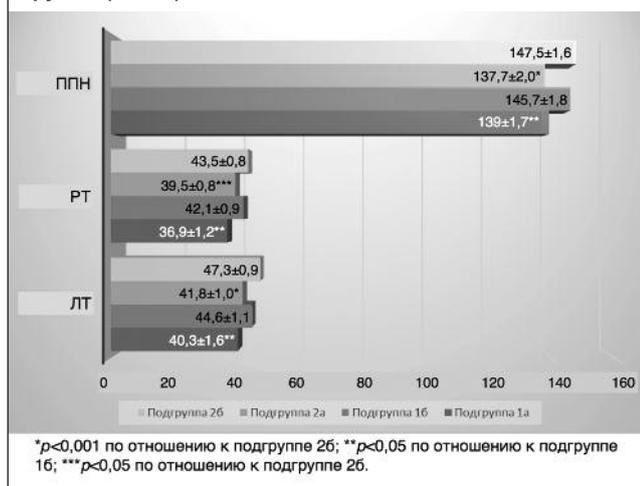
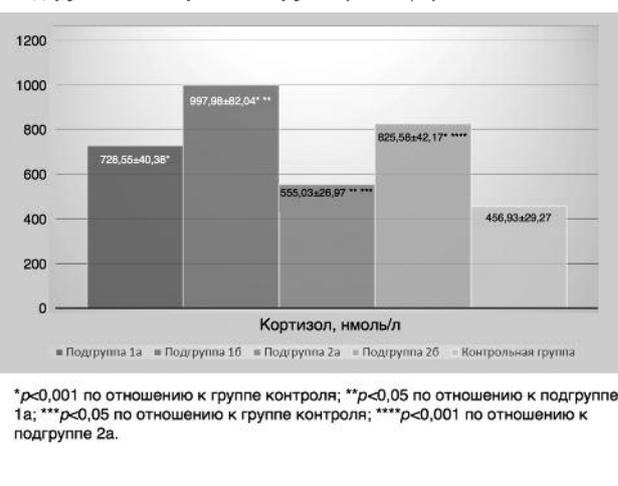


Рис. 2. Средние концентрации кортизола в исследуемых подгруппах и контрольной группе (нмоль/л).



## Корреляционные связи уровня ФА с ППН, РТ и ЛТ в исследуемых группах

	1-я группа	2-я группа	Контрольная группа
ФА и ППН	-0,31	-0,42*	-0,32
ФА и РТ	-0,35*	-0,26	-0,02
ФА и ЛТ	-0,21	-0,36*	-0,36

\*Достоверность корреляционной связи ( $p < 0,05$ ).

У всех лиц, включенных в исследование, было получено письменное согласие на проведение обследований и использование их данных.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Данные представлены в виде  $M \pm m$ . Для оценки различий между двумя выборками по уровню изучаемого признака применялся непараметрический критерий Манна–Уитни, в трех и более независимых выборках – критерий Краскела–Уоллиса. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ . Силу связи между двумя переменными устанавливали при помощи линейных корреляций Спирмена. Корреляция считалась достоверной при  $p < 0,05$ .

## Результаты

После проведения анализа полученных данных по уровню ФА, согласно опроснику IPAQ, пациенты каждой из групп были разделены на 2 подгруппы. Так, среди участников 1-й группы 39% лиц имели достаточный уровень ФА и составили подгруппу 1а ( $n=14$ ), 61% лиц, имевших недостаточную ФА, – подгруппу 1б ( $n=22$ ). Во 2-й группе 42,5% пациентов с достаточным уровнем ФА вошли в подгруппу 2а ( $n=17$ ), 57,5% лиц с гиподинамией были включены в подгруппу 2б ( $n=23$ ).

При оценке результатов психологических опросников было выявлено, что в подгруппах пациентов с гиподинамией наблюдались достоверно более высокие показатели психоэмоционального напряжения по сравнению с физически активными пациентами. Так, в подгруппе 1б ППН, средние уровни ЛТ и РТ достоверно превышали аналогичные показатели в подгруппе 1а ( $p < 0,05$  во всех случаях). В подгруппе 2б также установлены значимые различия средних уровней ЛТ и РТ, ППН по сравнению с подгруппой 2а (при  $p < 0,05$ ). Полученные результаты представлены на рис. 1.

При исследовании концентрации кортизола в обследуемых группах и подгруппах пациентов также

были выявлены существенные различия. Среди пациентов с АГ средний уровень кортизола (1-я группа –  $890,21 \pm 56,70$  нмоль/л, 2-я группа –  $698,26 \pm 34,54$  нмоль/л) был достоверно выше по сравнению с группой контроля –  $456,93 \pm 29,27$  нмоль/л;  $p < 0,05$  в обоих случаях. В подгруппах с гиподинамией наблюдались достоверно более высокие уровни кортизола по сравнению с пациентами, имеющими достаточную ФА. Кроме того, сочетание АГ с ожирением у больных как с гиподинамией, так и без сопровождалось увеличением концентрации кортизола по сравнению с пациентами без ожирения. Полученные данные отображены на рис. 2.

Следующим этапом исследования явилось проведение корреляционного анализа для изучения взаимосвязи уровня ФА пациентов с их психоэмоциональным статусом. В исследуемых группах были обнаружены однонаправленные (во всех случаях обратные) корреляционные связи уровня ФА с РТ и ЛТ, а также с ППН, что представлено в таблице. Однако уровни статистической значимости эти связи достигали в нескольких случаях: в 1-й группе между уровнями ФА и РТ ( $p=0,04$ ), во 2-й группе – ФА с ЛТ ( $p=0,02$ ) и ФА с ППН ( $p=0,006$ ).

В перечисленных группах наблюдалась обратная корреляционная связь уровня ФА с возрастом пациентов: в 1-й группе –  $r=-0,50$  при  $p=0,002$ ; во 2-й группе –  $r=-0,44$  при  $p=0,004$ ; в группе контроля  $r=-0,69$  при  $p=0,0002$ .

Также уровень ФА достоверно коррелировал со среднесуточными показателями систолического (1-я группа –  $r=-0,52$  при  $p=0,001$ ; 2-я группа –  $r=-0,52$  при  $p=0,0006$ ) и диастолического АД (2-я группа –  $r=-0,45$  при  $p=0,004$ ).

Кроме того, во всех группах была выявлена обратная взаимосвязь уровня ФА с сывороточной концентрацией кортизола, достигшая статистической достоверности во 2-й группе ( $r=-0,36$ ;  $p=0,04$ ).

В дальнейшем проанализированы корреляционные взаимоотношения концентрации кортизо-

ла с показателями, характеризующими уровень психоэмоционального напряжения в исследуемых группах пациентов. Среди больных, страдающих АГ, наблюдались достоверные прямые взаимосвязи концентрации кортизола с ППН (1-я группа –  $r=0,57$ ; 2-я –  $r=0,67$ , при  $p<0,001$  в обоих случаях), уровнем РТ и ЛТ (1-я группа –  $r=0,59$  и  $r=0,62$  соответственно при  $p<0,001$  в обоих случаях, 2-я –  $r=0,47$  и  $r=0,56$  соответственно при  $p<0,05$ ).

### Обсуждение

Полученные результаты поддерживают гипотезу о том, что совокупность психофизиологических изменений функционального состояния организма, формирующихся при систематической ФА, составляет основу повышения устойчивости к психогенным стрессорным воздействиям. Регулярные физические упражнения обладают защитным эффектом, снижая восприимчивость к стрессу, укрепляя эмоциональное благополучие и уменьшая симптомы тревоги и депрессии [14]. Согласно полученным нами данным, недостаточная ФА у пациентов с АГ сопровождалась ухудшением психоэмоционального состояния, что проявлялось достоверно более высоким уровнем психической напряженности, а также повышением уровней РТ и ЛТ.

Обращает на себя внимание тот факт, что в подгруппах пациентов с гиподинамией наблюдалось значимое увеличение сывороточной концентрации кортизола по сравнению с пациентами, имеющими достаточный уровень ФА. Данная особенность была характерна для пациентов, страдающих АГ как в сочетании с ожирением, так и без ожирения. При этом наиболее высокие концентрации кортизола были отмечены у пациентов с АГ и ожирением на фоне гиподинамии. Хронический психоэмоциональный стресс приводит к чрезмерной продолжительной активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с увеличением секреции кортизола – основного нейроэндокринного маркера стресса, что влечет за собой ряд негативных последствий со стороны сердечно-сосудистой, эндокринной и иммунной системы [15]. Кроме того, ожирение является дополнительным фактором повышения продукции кортизола благодаря вовлечению собственных специфических патогенетических механизмов [16]. Результаты нашего исследования также демонстрируют тесную связь концентрации кортизола с психоэмоциональным статусом пациентов, учитывая выявленные прямые корреляционные взаимоотношения с уровнем ЛТ, РТ и ППН. При этом регулярные физические нагрузки могут выступать в роли буфера, нивелируя отрицательные эффекты психоэмоционального стресса, что подтверждается наличием обратной взаимосвязи уровня ФА пациентов с сывороточной концентрацией кортизола, а также средними показателями систолического и диастолического АД.

### Выводы

1. Недостаточная ФА у пациентов с АГ ассоциируется с повышением психоэмоционального напряжения, уровней РТ и ЛТ.
2. У пациентов с гиподинамией имеет место более высокая сывороточная концентрация кортизола по сравнению с пациентами, имеющими достаточную ФА, причем наиболее высокий уровень кортизола установлен у пациентов, страдающих АГ в сочетании с ожирением и гиподинамией.

3. Повышенная концентрация кортизола в сыворотке крови больных АГ ассоциируется с более высокими уровнями РТ и ЛТ, а также ППН.
4. У пациентов, имеющих АГ, на фоне гиподинамии отмечается повышение среднесуточных показателей систолического и диастолического АД.
5. Систематическая ФА создает благоприятные условия для перекрестной адаптации к стрессорам разного характера, а отсутствие сопряжения реакций тревоги с двигательной активностью может являться ключевым фактором, лежащим в основе прогипертензивного действия психоэмоционального стресса.

**Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

### Литература/References

1. Berryman JW. Exercise is medicine: a historical perspective. *Curr Sports Med* 2010; 9: 195–201. DOI:10.1249/JSR.0b013e3181e7d86d.
2. Орлов АВ, Ротарь ОЛ, Бояринова МА и др. Физическая активность – полувекковая история формирования рекомендаций и поиска методов оценки. *Артериальная гипертензия*. 2016; 22 (2): 153–9. / Orlov AV, Rotar' O.P., Boiarinova MA i dr. Fizicheskaia aktivnost' – poluvekovaia istoriia formirovaniia rekomendatsii i poiska metodov otsenki. *Arterial'naiia gipertenziiia*. 2016; 22 (2): 153–9. [in Russian].
3. Holmes ME, Ekkekakis P, Eisenmann JC. The physical activity, stress and metabolic syndrome triangle: a guide to unfamiliar territory for the obesity researcher. *Obes Rev* 2010; 11 (7): 492–507. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2009.00680.x.
4. Hamer M. Psychosocial stress and cardiovascular disease risk: the role of physical activity. *Psychosomatic Med* 2012; 74 (9): 896–903. DOI:10.1097/PSY.0b013e31827457f4.
5. Toker S, Biron M. Job burnout and depression: unraveling their temporal relationship and considering the role of physical activity. *J Appl Psychol* 2012; 97 (3): 699–710. DOI: 10.1037/a0026914.
6. Steptoe A, Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease: an update on current knowledge. *Ann Rev Public Health* 2013; 34: 337–54. DOI: 10.1146/annurev-publhealth-031912-114452.
7. Huang C-J, Webb HE, Zourdos MC, Acevedo EO. Cardiovascular reactivity, stress, and physical activity. *Front Physiol* 2013; 4: 314. DOI:10.3389/fphys.2013.00314.
8. Silverman MN, Deuster PA. Biological mechanisms underlying the role of physical fitness in health and resilience. *Interface Focus* 2014; 4 (5): 20140040. DOI: 10.1098/rsfs.2014.0040.
9. Криволапчук ИА. Повышение стрессоустойчивости детей средствами физического воспитания. *Физическая культура, спорт, туризм: научно-методическое сопровождение. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием*. Пермь, 2014; с. 159–62. / Krivolapchuk IA. Povyshenie stressoustoichivosti detei sredstvami fizicheskogo vospitaniia. *Fizicheskaia kultura, sport, turizm: nauchno-metodicheskoe soprovozhdenie. Materialy Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem*. Perm', 2014; s. 159–62. [in Russian].
10. Чазова ИЕ., Ратова ЛГ., Бойцов СА и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. *Системные гипертензии*. 2010; 3: 5–26. / Chazova IE, Ratova LG, Boitsov SA i dr. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. *Rekomendatsii Rossiiskogo meditsinskogo obschestva po arterial'noi gipertonii i Vserossiiskogo nauchnogo obschestva kardiologov*. *Systemic Hypertension*. 2010; 3: 5–26. [in Russian].
11. Водопьянова НЕ. Психодиагностика стресса. СПб: Питер, 2009; с. 336. / Vodop'ianova NE. *Psikhodiagnostika stressa*. SPb: Piter, 2009; s. 336. [in Russian].

12. Давидович И.М., Афонасков О.В. Артериальная гипертензия у мужчин молодого возраста, офицеров сухопутных войск: психофизиологические особенности. *Вестн. Росздравнадзора*. 2012; 5: 51–5. / Davidovich I.M., Afonaskov O.V. Arterial'naiia gipertenziia u muzhchin mologogo vozrasta, ofitserov sukhoputnykh voisk: psikhofiziologicheskie osobennosti. *Vestn. Roszdravnadzora*. 2012; 5: 51–5. [in Russian].
13. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Бойцов С.А. Методические рекомендации. Обеспечение физической активности у граждан, имеющих ограничения в состоянии здоровья. М., 2015; с. 95. / Bubnova M.G., Aronov D.M., Boitsov S.A. Metodicheskie rekomendatsii. Obespechenie fizicheskoi aktivnosti u grazhdan, imeiushchikh ogranicheniia v sostoianii zdorov'ia. М., 2015; s. 95. [in Russian].
14. Asmundson GJ, Fetzner MG, Deboer LB et al. Let's get physical: a contemporary review of the anxiolytic effects of exercise for anxiety and its disorders. *Depress Anxiety* 2013; 30 (4): 362–73. DOI: 10.1002/da.22043.
15. Guilliams TG, Edwards L. Chronic stress and the HPA axis. *Standard* 2010; 2: 1–12.
16. DeMarco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nature Rev Endocrinol* 2014; 10 (6): 364–76. DOI:10.1038/nrendo.2014.44.

#### Сведения об авторах

**Иванченко Вера Сергеевна** – аспирантка каф. внутренней медицины №1 с курсом клинической фармакологии МА им. С.И.Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И.Вернадского». E-mail: vera.dovchenko@gmail.com

**Гордиенко Андрей Иванович** – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. центральной научно-исследовательской лаб. МА им. С.И.Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И.Вернадского»

**Матвеева Наталья Васильевна** – канд. мед. наук, доц. каф. лечебной физкультуры и спортивной медицины, физиотерапии с курсом физического воспитания МА им. С.И.Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И.Вернадского»

**Гагарина Алина Анатольевна** – канд. мед. наук, доц. каф. внутренней медицины №1 с курсом клинической фармакологии МА им. С.И.Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И.Вернадского»

**Ушаков Алексей Витальевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренней медицины №1 с курсом клинической фармакологии МА им. С.И.Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И.Вернадского»

— \* —

# Наблюдение за подростками с повышенным артериальным давлением, занимающимися спортом

Л.А.Балыкова<sup>✉1</sup>, С.А.Ивянский<sup>1</sup>, А.А.Широкова<sup>1</sup>, Н.В.Щекина<sup>2</sup>, К.А.Варлашина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П.Огарева». 430005, Россия, Саранск, ул. Большевикская, д. 68;

<sup>2</sup>ГБУЗ РМ «Детская республиканская клиническая больница». 430032, Россия, Саранск, ул. Розы Люксембург, д. 15

<sup>✉</sup>larisabalykova@yandex.ru

В статье представлен краткий обзор литературных данных, касающихся распространенности и причин артериальной гипертензии у спортсменов. Рассмотрены разные точки зрения на влияние регулярных физических нагрузок на уровень артериального давления. Кроме того, описаны имеющиеся диагностические подходы к выявлению повышенного артериального давления. На основе имеющихся данных, отечественного и зарубежного опыта представлены оптимальные алгоритмы диагностики артериальной гипертензии у молодых лиц, занимающихся спортом.

**Ключевые слова:** юные спортсмены, «спортивное сердце», артериальная гипертензия.

**Для цитирования:** Балыкова Л.А., Ивянский С.А., Широкова А.А. и др. Наблюдение за подростками с повышенным артериальным давлением, занимающимися спортом. CardioСоматика. 2017; 8 (2): 16–19.

## Observation of adolescents with high blood pressure, involved in physical activity

L.A.Balykova<sup>✉1</sup>, S.A.Ivianskiy<sup>1</sup>, A.A.Shirokova<sup>1</sup>, N.V.Shchekina<sup>2</sup>, K.A.Varlashina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.P.Ogarev National Research Mordovia State University. 430005, Russian Federation, Saransk, ul. Bol'shevistskaia, d. 68;

<sup>2</sup>Children Republican Clinical Hospital. 430032, Russian Federation, Saransk, ul. Rozy Liuksemburg, d. 15

<sup>✉</sup>larisabalykova@yandex.ru

The article provides a brief overview of the literature data on the prevalence and causes of hypertension in athletes. Different points of view on the effect of regular physical exertion on the level of arterial pressure are considered. In addition, the available diagnostic approaches to the detection of high blood pressure are described. Based on the available data, domestic and foreign experience, optimal algorithms for diagnosing arterial hypertension in young people involved in sports are presented.

**Key words:** young athletes, "sports heart", arterial hypertension.

**For citation:** Balykova L.A., Ivianskiy S.A., Shirokova A.A. et al. Observation of adolescents with high blood pressure, involved in physical activity. CardioSomatics. 2017; 8 (2): 16–19.

**Н**аблюдаемый рост числа заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) в популяции не может не волновать и специалистов в области спортивной медицины [1, 2]. Особую озабоченность вызывает контроль артериального давления (АД) у спортсменов.

Несмотря на то, что связь АД и физической активности известна давно, очевидно, что трактовка состояния ССС в рамках классической триады «спортивного сердца», включающей в себя и артериальную гипотензию, не всегда оправдана. Во многом это связано с полиморфизмом условий функционирования ССС атлетов ввиду широчайшего диапазона спортивной деятельности, не только оказывающей влияние на процессы гемодинамики, но и затрагивающей нервно-психические процессы, что не может не отражаться на состоянии симпатoadреналовой системы. В связи с этим данные, касающиеся лиц, подверженных спортивным нагрузкам, могут быть весьма противоречивы. Так, в исследовании CARDIA убедительно продемонстрировано, что занимающиеся физическими упражнениями молодые люди имели менее высокий риск развития артериальной гипертензии (АГ) [3]. Антигипертензивный эффект от увеличения физической активности был достигнут и у лиц, уже страдающих АГ, и особенно выражен на фоне абдоминального ожирения [4]. Также была отмечена

дозозависимость антигипертензивного эффекта аэробных физических нагрузок (ФН): лучшие результаты были достигнуты при умеренных и субмаксимальных нагрузках. Кроме того, не следует забывать о других мерах по модификации образа жизни [5, 6]. С другой стороны, высокоинтенсивные ФН и спортивный стресс способствуют повышению АД. По данным D.Corrado, АГ является второй по частоте (после сердечных аритмий) причиной медицинской дисквалификации профессиональных спортсменов [7–9].

При такой очевидности проблемы на сегодняшний день крайне мало информации о распространенности АГ у спортсменов. Гораздо чаще повышение АД связывают с видами спорта, тренирующими ловкость и силу (в 27–30%) [10], хотя пересмотр тренировочных методик в современном профессиональном спорте привел к тому, что практически каждый атлет на подготовительном этапе активно использует силовые упражнения.

Возможно, недостаток сведений об эпидемиологии АГ у атлетов может быть связан со способностью морфофункциональных адаптационных сдвигов системы кровообращения компенсировать повышенное АД, приводя к его снижению до относительно нормальных значений в покое, но гиперкинетической реакции в процессе ФН. Это делает необходи-

мым пересмотр подходов к диагностике АГ у спортсменов. Однако, даже несмотря на имеющиеся нормативные документы, регламентирующие порядок предсоревновательного скрининга атлетов с обязательной оценкой АД, некоторые специалисты отмечают низкую приверженность контролю АД [11].

В развитии АГ у спортсменов, вероятно, имеют значение разные факторы: как традиционные модифицируемые и немодифицируемые (наследственность, мужской пол, курение, ожирение, нарушение липидного и углеводного обмена), так и факторы, которые могут быть связаны со спортивной деятельностью. К подобным можно отнести: соревновательный стресс с высоким уровнем гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, физические факторы (натуживание, задержка дыхания, напряжение мышц брюшного пресса при тренировках с поднятием тяжестей и последующим нарушением венозного возврата), механические травмы (головного, спинного мозга, внутренних органов) [12].

Весьма значимым фактором риска развития АГ у спортсменов могут явиться курение и злоупотребление алкоголем [13]. Кроме того, высока роль приема спортсменами различных субстанций, в том числе запрещенных, в развитии АГ [14, 15]. Факт фатальных нарушений, связанных с повышенным АД, послужил причиной запрещения некоторых «энергетиков», популярных в Европе [16].

Безусловно, большого внимания заслуживает гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ) как один из основных факторов, определяющих развитие АГ у юных спортсменов. С другой стороны, в свою очередь, повышение системного АД может являться и причиной ремоделирования миокарда. Так, I. Guberto и соавт. (2000 г.) продемонстрировали взаимосвязь повышенного уровня АД с индексом массы миокарда ЛЖ у молодых людей, занимающихся футболом, велоспортом и каякингом [17]. А.В. Смоленский и соавт. также установили наличие у 25,6% юных гребцов АГ в сочетании с увеличением массы миокарда ЛЖ [18], хотя представленные наблюдения не дают четкого ответа на вопрос о первичности гипертрофии миокарда и повышения АД.

Более того, АГ выявлялась не только у атлетов, имевших «спортивное сердце» 1-го типа (по теории Morganroth, типичное для силовых видов спорта) [19, 20], но и в высокоинтенсивных динамических видах спорта [21, 22], особенно контактных. А. Carbuhn и соавт. диагностировали АГ у 23,5% и пограничные показатели АД у 54% лиц, занимающихся футболом [23]. В последующих исследованиях показано, что у футболистов чаще регистрировались и другие факторы кардиоваскулярного риска: повышение индекса массы тела, отношения окружностей талии и бедер, а также уровня триглицеридов и атерогенных фракций липопротеидов [24, 25].

R. Weiner и соавт. в проспективном исследовании [26] показали, что уже на 1-м году наблюдения у всех профессиональных игроков в американский футбол после окончания сезона отмечалось достоверное повышение систолического АД (САД), на основании чего 47% спортсменов были отнесены в группу предгипертензии и 13% соответствовали АГ 1-й степени (тогда как в начале сезона предгипертензию имели лишь 39%, а гипертензия не выявлялась совсем). Показательно, что и САД, и диастолическое АД (ДАД) было достоверно выше у игроков 1 и 2-й линии и коррелировало с увеличением массы тела. Результаты эхокардиографии демонстрировали рост массы

миокарда ЛЖ по окончании сезона всех футболистов. Однако среди игроков 1-й линии преобладал концентрический тип гипертрофии (24%), тогда как у спортсменов с меньшей ФН он выявлялся лишь в 12% [27, 28]. Более того, и после окончания спортивной карьеры уровень сердечно-сосудистой заболеваемости среди бывших футболистов с высокоинтенсивной нагрузкой (1–2-й линии) оставался в 2 раза выше по сравнению со среднепопуляционными данными [26].

Интересно, что у лиц, занятых динамическими видами спорта, тренирующих преимущественно качество выносливости, также возможно развитие АГ. Так, у молодых бегунов на длинные дистанции, велогонщиков, гребцов и лыжников описан феномен *spurious* гипертензии [29]: на фоне синусовой брадикардии, умеренной гипертрофии и выраженной дилатации ЛЖ отмечаются компенсаторное увеличение ударного объема и повышение САД.

Немаловажным является тот факт, что клинические проявления АГ у подростков-спортсменов могут отставать. Симптомы возникают, как правило, на фоне или сразу после ФН в виде головокружения, головной боли и режы – пресинкопальных состояний [30]. Диагностика АГ у атлетов также подчиняется общим для целой популяции законам. Применительно к детям и подросткам диагноз АГ устанавливается по 95-му, а степень (среднетяжелая или тяжелая) – по 99-му перцентилю кривой распределения АД для соответствующего пола и роста при 3-кратном измерении [31]. Однако учитывая особенности развития АГ у спортсменов, обязательными для данной категории следует считать также суточное мониторирование АД (СМАД) в типичных условиях, а также оценку реакции АД на пробу с дозированной ФН. Наиболее богатый опыт интерпретации результатов данных методов у спортсменов 16–18 лет на сегодняшний день накоплен у Н.Н. Фединой и Л.М. Макарова («Центр синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков» ФМБА России) [32], а также В.И. Павлова [33]. Для атлетов моложе 16 лет нормативы реакции АД на дозированную нагрузку представлены нами ранее [34].

Очевидно, что стратификация риска юных спортсменов с АГ должна строиться по общим принципам для данного возраста, но в качестве поражения органов-мишеней, очевидно, должна учитываться не только гипертрофия миокарда ЛЖ (по 95-му перцентилю 40–45 г/м<sup>2</sup>, 7, что соответствует около 120 г/м<sup>2</sup>), но и другие признаки поражения органов-мишеней (микроальбуминурия, повышение толщины комплекса интима–медиа сонных артерий и др.), поскольку наличие гипертрофии миокарда у спортсмена не гарантирует ее причинной связи с АГ и может отражать процесс спортивного ремоделирования сердца. Важным моментом является обратимость рабочей гипертрофии миокарда ЛЖ у спортсменов при снижении спортивных нагрузок.

Определяя врачебную тактику ведения лиц с повышенным АД, регулярно занимающихся спортом, согласно созданному в 2011 г. «Национальным рекомендациям по допуску спортсменов с нарушениями сердечно-сосудистой системы к тренировочно-соревновательному процессу», становится очевидно, что в части АГ они не адаптированы к детскому возрасту [35]. Считаем, что рекомендации должны быть представлены в следующей редакции:

1. Наличие высокого нормального уровня АД (САД и/или ДАД)  $\geq 90$ -го и  $< 95$ -го перцентиля кривой рас-

- предела АД для соответствующего возраста, пола и роста или  $\geq 120/80$  мм рт. ст.) не является поводом для отстранения от занятий спортом. В подобных случаях необходимо рекомендовать обследование с использованием пробы с дозированной ФН, эхокардиографии с подсчетом индекса массы миокарда, СМАД, доплерографии сонных артерий, а также соблюдение здорового образа жизни и ежеквартальный контроль АД.
- Молодые атлеты, относящиеся к группе низкого риска (без факторов риска), с лабильной АГ 1-й степени (АД  $\geq 99$ -го перцентиля не более чем на 5 мм рт. ст.) могут быть допущены под контролем АД к занятиям любыми видами спорта после обследования и исключения поражения органов-мишеней, а также вторичной АГ.
  - Наличие факторов риска или стабильной АГ 1-й степени в сочетании с умеренной гипертрофией миокарда ЛЖ (индекс массы миокарда ЛЖ в пределах 90–95-го перцентиля для соответствующего возраста и пола) требует тщательного обследования для исключения вторичной АГ с временным отводом от занятий спортом (или исключением высокоинтенсивных статических нагрузок – виды спорта класса IIIA–C по J.Mitchell) и проведением немедикаментозной терапии до нормализации уровня АД. При отсутствии эффекта от перечисленных мероприятий в течение 2–3 мес необходимо назначение антигипертензивной терапии.
  - Поражение органов-мишеней и/или наличие АГ 2-й степени требует отвода от спортивной деятельности (за исключением спорта IA) и подключения антигипертензивных средств. При стойкой нормализации АД, отсутствии признаков поражения органов-мишеней и условии тщательного контроля АД (1 раз в месяц) занятия спортом могут быть возобновлены (по результатам СМАД и пробы с дозированной ФН).
  - При наличии вторичной АГ, сопутствующих состояний и/или других сердечно-сосудистых нарушений врачебная тактика определяется данными состояниями.

## Литература/References

- Nakashima M, Miura K, Kido T et al. Exercise blood pressure in young adults as a predictor of future blood pressure: a 12-year follow-up of medical school graduates. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 815–21.
- Ostchega Y, Carroll M, Prineas RJ et al. Trends of Elevated Blood Pressure Among Children and Adolescents: Data From the National Health and Nutrition Examination Survey 1988–2006. *Am J Hypertens* 2009; 22: 59–67.
- Parker ED, Schmitz KH, Jacobs DR Jr et al. Physical activity in young adults and incident hypertension over 15 years of follow-up: the CARDIA Study. *Am J Public Health* 2007; 97: 703–9.
- Fagard RH. Exercise is good for your blood pressure: effects of endurance training and resistance training. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006; 33: 853–6.
- Bauman AE et al. Correlates of physical activity in youth: a review of quantitative systematic reviews. *Int Rev Sport Exercise Psychol* 2011; 4: 29–41.
- Социальные детерминанты здоровья и благополучия подростков. Исследование «Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья»: международный отчет по результатам обследования 2009–2010 гг. Под ред. С. Currie и др. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2012. Серия: Политика охраны здоровья детей и подростков, вып. №6. / *Sotsial'nye determinanty zdorov'ia i blagopoluchiiia podrostkov. Issledovanie «Povedenie detei shkol'nogo vozrasta v otnoshenii zdorov'ia»: mezhduнародnyi otchet po rezul'tatam obsledovaniia 2009–2010 gg. Pod red. S. Currie i dr. Kопengagen: Evropeiskoe regional'noe biuro VOZ, 2012. Serii: Politika okhrany zdorov'ia detei i podrostkov, vyp. №6. [in Russian]*
- Corrado D, Pelliccia A, Bjornstad HH et al. Thiene for the study group of Sport cardiology of the working group of cardiac rehabilitation and exercise physiology and the working group of Myocardial and pericardial diseases of the European society Of cardiology et al. Cardiovascular preparticipation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. *Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Eur Heart J* 2005; 26: 516–24.
- Mottram PM, Haluska B, Yuda S et al. Patients with a hypertensive response to exercise have impaired systolic function without diastolic dysfunction or left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 848–53.
- Kjeldsen SE, Mundal R, Sandvik L et al. Supine and exercise systolic blood pressure predict cardiovascular death in middle-aged men. *J Hypertens* 2001; 19: 1343–8.
- Распространенность артериальной гипертензии у спортсменов. М.: Московский научно-практический центр спортивной медицины, 2009. <http://www.bmsi.ru/doc/2a0c99a2-4b53-4f48-8220-67438b1e3091> / *Rasprostranennost' arterial'noi gipertenzii u sportsmenov. M.: Moskovskii nauchno-prakticheskii tsentr sportivnoi meditsiny, 2009. http://www.bmsi.ru/doc/2a0c99a2-4b53-4f48-8220-67438b1e3091 [in Russian]*
- Leyk D, Rither J, Wunderlich M et al. Utilization and Implementation of Sports Medical Screening Examinations: Survey of More Than 10000 Long-Distance Runners. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105 (36): 609–14.
- Miyachi M, Kawano H, Sugawara J. Unfavorable effects of resistance training on central arterial compliance: a randomized inter-vention study. *Circulation* 2004; 110: 2858–63.
- O'Farrell AM, Allwright SP, Kenny SC. Alcohol use among amateur sportsmen in Ireland. *BMC Researcn Notes* 2010; 3: 313.
- Cregler LL. Substance abuse in sports the impact of cocaine, alcohol, steroids, and other drugs on the heart. In: Williams R, editor. *The Athlete and Heart Disease. Diagnosis, Evaluation and Management*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 1998; p. 131–54.
- Kloner RA. Illicit drug use in the athlete as a contributor to cardiac events. In: Estes III NAM, Salem D, Wang P, editors. *Sudden Cardiac Death in the Athlete*. Armonk, NY: Futura Pub. Co. 1998; p. 441–52.
- Samenuk D, Link MS, Homoud MK et al. Adverse cardiovascular events temporally associated with ma buang, an herbal source of ephedrine. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 12–6.
- Iglesim Cubera G. Left ventricular mass index and sports: the influence of different Sports activities and arterial blood pressure. *Int J Cardiol* 2000; 75: 261–5.
- Смоленский АВ, Золочева С.Ю., Михайлова АВ. и др. Морфофункциональные отличия юных гребцов с повышенным уровнем артериального давления. *Физиология человека*. 2010; 4: 15–9. / *Smolenskii AV, Zolicheva S.Iu., Mikhailova AV. i dr. Morfofunktsional'nye otlichiiia iunykh grebtsov s povysheennym urovнем arterial'nogo davleniia. Fiziologiiia cheloveka*. 2010; 4: 15–9. [in Russian]
- Morganroth J, Maron BJ, Henry WL, Epstein SE. Comparative left ventricular dimensions in trained athletes. *Ann Intern Med* 1975; 82: 521–4.
- MacDougall JD, Tuxen D, Sale DG et al. Arterial blood pressure response to heavy resistance exercise. *J Appl Physiol* 1985; 58: 785–90.

21. *Pluim BM, Zwinderman AH, van der Laarse A, van der Wall EE. The athlete's heart. A metaanalysis of cardiac structure and function. Circulation 2000; 101: 336–44.*
22. *Naylor LH, George K, O'Driscoll G, Green DJ. The athlete's heart: a contemporary appraisal of the 'Morganroth hypothesis'. Sports Med 2008; 38 (1): 69–90.*
23. *Carbuhn AF, Womack JW, Green JS et al. Performance and blood pressure characteristics of first-year national collegiate athletic association division I football players. J Strength Cond Res 2008; 22 (4): 1347–54.*
24. *Selden MA, Helzberg JH, Waeckerle JF et al. Cardiometabolic abnormalities in current National Football League players. Am J Cardiol 2009; 103 (7): 969–71.*
25. *Helzberg JH, Waeckerle JF, Camilo J et al. Comparison of cardiovascular and metabolic risk factors in professional baseball players versus professional football players. Am J Cardiol 2010; 106 (5): 664–7.*
26. *Weiner RB, Wang F, Isaacs SK et al. Blood Pressure and Left Ventricular Hypertrophy During American-Style Football Participation. Circulation 2013; 128: 524–31.*
27. *Whelton PK, Appel LJ, Sacco RL et al. Sodium, blood pressure, and cardiovascular disease: further evidence supporting the American Heart Association sodium reduction recommendations. Circulation 2012; 126: 2880–9.*
28. *Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM et al; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet: DASH-Sodium Collaborative Research Group. N Engl J Med 2001; 344: 3–10.*
29. *Mahmud A, Feely J. Spurious systolic hypertension of youth: èt young men with elastic arteries. Am J Hypertens 2003; 16: 229–32.*
30. *Missault L, Duprez D, de Buyzere M et al. Decreased exercise capacity in mild essential hypertension: non-invasive indicators of limiting factors. J Hum Hypertens 1992; 6: 151–5.*
31. *Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков. Всероссийское научное общество кардиологов, Ассоциация детских кардиологов России. 2005. www.cardiosite.ru / Rekomendatsii po diagnostike, lecheniiu i profilaktike arterial'noi gipertenzii u detei i podrostkov. Vserossiiskoe nauchnoe obschestvo kardiologov, Assotsiatsiia detskikh kardiologov Rossii. 2005. www.cardiosite.ru [in Russian]*
32. *Макаров ЛМ, Федина НН, Коломятова ВН и др. Нормативные параметры артериального давления у юных элитных спортсменов при пробе с дозированной физической нагрузкой. Сборник тезисов 15-го Конгресса Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ), 7-го Всероссийского конгресса «Клиническая электрокардиология», 23–24 апреля 2014, Белгород. М.: Дизарт Тим, 2014; с. 49. / Makarov LM, Fedina NN, Komoliatova VN. i dr. Normativnye parametry arterial'nogo davleniia u iunykh elitnykh sportsmenov pri probe s dozirovannoi fizicheskoj nagruzkoi. Sbornik tezisov 15-go Kongressa Rossiiskogo obshchestva kholterovskogo monitorirovaniia i neinvazivnoi elektrofiziologii (ROKhMiNE), 7-go Vserossiiskogo kongressa «Klinicheskaia elektrokardiologiya», 23–24 apreliia 2014, Belgorod. M.: Dizart Tim, 2014; s. 49. [in Russian]*
33. *Деев В.В., Бадтиева В.А., Павлов В.И., Ордзоникидзе З.Г. О критериях гипертензии в спорте. Сборник тезисов 15-го Конгресса Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ), 7-го Всероссийского конгресса «Клиническая электрокардиология», 23–24 апреля 2014, Белгород. М.: Дизарт Тим, 2014; с. 49–50. / Deev VV, Badtieva VA, Pavlov VI, Ordzhonikidze ZG. O kriteriiaakh gipertenzii v sporte. Sbornik tezisov 15-go Kongressa Rossiiskogo obshchestva kholterovskogo monitorirovaniia i neinvazivnoi elektrofiziologii (ROKhMiNE), 7-go Vserossiiskogo kongressa «Klinicheskaia elektrokardiologiya», 23–24 apreliia 2014, Belgorod. M.: Dizart Tim, 2014; s. 49–50. [in Russian]*
34. *Балькова ЛА, Ивянский СА, Широкова АА и др. Оценка уровня артериального давления у детей, привлеченных к регулярным занятиям спортом. Педиатрия им. Н.Г.Сперанского. 2015; 94 (6): 48–54. / Balykova LA, Ivianskii SA, Shirokova AA. i dr. Otsenka urovnia arterial'nogo davleniia u detei, privlechennykh k reguliarnym zaniatiiam sportom. Peditriia im. N.G.Speranskogo. 2015; 94 (6): 48–54. [in Russian]*
35. *Спортивная медицина: национальное руководство. Под ред. С.П.Миронова, БАПоляева, ГАМакаровой. 2012. / Sportivnaia meditsina: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. S.P.Mironova, BAPol'iaeva, GAMakarovoii. 2012. [in Russian]*

#### Сведения об авторах

**Балькова Лариса Александровна** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. Медицинского института, зав. каф. педиатрии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П.Огарева». E-mail: larisabalykova@yandex.ru

**Ивянский Станислав Александрович** – канд. мед. наук, доц. каф. педиатрии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П.Огарева». E-mail: stivdoc-tor@yandex.ru

**Широкова Анастасия Александровна** – аспирант каф. педиатрии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П.Огарева»

**Щекина Наталья Владимировна** – зав. отд.-нием кардиологии ГБУЗ РМ ДРКБ

**Варлашина Кристина Александровна** – аспирант каф. педиатрии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П.Огарева»

\* ———

# Влияние курения на клинические эффекты годичной программы физической реабилитации больных трудоспособного возраста, перенесших острый инфаркт миокарда

М.Г.Бубнова<sup>✉</sup>, Д.М.Аронов, В.Б.Красницкий

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины»

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

<sup>✉</sup>mbubnova@gnicpm.ru

*Цель исследования.* Изучение клинической эффективности длительной (годичной) программы физической реабилитации с включением физических тренировок (ФТ) на III (поликлиническом) этапе кардиореабилитации у больных с ишемической болезнью сердца трудоспособного возраста, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ), в зависимости от статуса курения.

*Материалы и методы.* В исследование включены мужчины (n=241, средний возраст 51,3±2,2 года), перенесшие ОИМ (не ранее 3 нед от события). Пациенты были рандомизированы на 2 группы: основную («О») – 126 человек и контрольную («К») – 115 участников. Все больные получали стандартную медикаментозную терапию. В группе «О» применялись ФТ в режиме средней интенсивности (50–60% от выполненной мощности при нагрузочной пробе) 3 раза в неделю в течение 1 года. Каждая из групп была разделена на 2 подгруппы в зависимости от статуса курения. Эффективность воздействия оценивали по клиническим данным и результатам инструментально-лабораторного анализа.

*Результаты.* После годичных ФТ у курящих (n=41) и некурящих (n=85) больных после ОИМ отмечался достоверный рост физической работоспособности (ФРС) – увеличение длительности нагрузки (на 30,3%,  $p<0,001$  и 28,4%,  $p<0,001$ ) и ее мощности (на 31,2%,  $p<0,001$  и 30,8%,  $p<0,001$ ) на фоне повышения (на 3,8%,  $p<0,01$ ) экономичности физической работы, но только у курящих. При отсутствии ФТ только у некурящих больных (n=72) после ОИМ выявлялось некоторое увеличение длительности нагрузки (на 10,1%,  $p<0,01$ ) и ее мощности (на 11,1%,  $p<0,05$ ), но в меньшей степени, чем у некурящих тренировавшихся больных. У курящих пациентов (n=43) при отсутствии ФТ не отмечалось динамики показателей ФРС, напротив, произошло снижение показателя экономичности выполненной работы (на 13,3%,  $p<0,05$ ). Уровень ежедневной двигательной активности увеличивался только на фоне ФТ у курящих на 22,2% ( $p<0,001$ ) и некурящих на 19,4% ( $p<0,01$ ). Это сочеталось с уменьшением размеров сердца и повышением сократимости миокарда левого желудочка у курящих и некурящих, но более выраженные позитивные изменения на фоне ФТ встречались у некурящих пациентов. Положительной динамикой эхокардиографических параметров при отсутствии ФТ не имело, хотя у некурящих наблюдалось некоторое повышение (на 1,9%,  $p<0,05$ ) фракции выброса левого желудочка. Только на фоне ФТ у курящих и некурящих пациентов (в равной степени) отмечались снижение уровней атерогенных липидов и повышение концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности на 18,2% ( $p<0,05$ ) и 20% ( $p<0,05$ ) соответственно. У курящих пациентов без ФТ, напротив, наблюдалось повышение (на 12,5%,  $p<0,05$ ) уровня триглицеридов. ФТ оказывали антиишемическое влияние, проявляющееся в снижении приступов стенокардии и потребности потребления нитроглицерина у курящих и некурящих больных в отличие от нетренировавшихся пациентов. После года ФТ развитие всех случаев сердечно-сосудистых осложнений достоверно уменьшилось в подгруппе курящих на 44,8% ( $p<0,05$ ) и подгруппе некурящих на 50,9% ( $p<0,05$ ), а количество дней временной нетрудоспособности при перерасчете на одного пациента сократилось на 2 дня у курящих и 2,6 дня у некурящих.

*Заключение.* Длительные (годичные) ФТ средней интенсивности на III поликлиническом этапе кардиореабилитации как у курящих, так и некурящих больных, перенесших ОИМ, обеспечивают стабильное течение заболевания, уменьшают вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений, улучшают качество жизни пациента и являются безопасными у подавляющего большинства. В то же время курение следует рассматривать как фактор, снижающий реабилитационный потенциал пациента, который перенес ОИМ, и препятствующий достижению лучших результатов при кардиореабилитации.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, кардиореабилитация, физические тренировки, курение, варениклин.

**Для цитирования:** Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Красницкий В.Б. Влияние курения на клинические эффекты годичной программы физической реабилитации больных трудоспособного возраста, перенесших острый инфаркт миокарда. CardioСоматика. 2017; 8 (2): 20–29.

## The influence of smoking on the clinical effects of a one-year program of physical rehabilitation of patients of working age who underwent acute myocardial infarction

M.G.Bubnova<sup>✉</sup>, D.M.Aronov, V.B.Krasnitskii

National Medical 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>✉</sup>mbubnova@gnicpm.ru

*Purpose.* Study of the clinical effectiveness of a long-term (one-year) physical rehabilitation program with the inclusion of physical training (PT) in the III (polyclinic) stage of cardiac rehabilitation in patients with ischemic heart disease of working age who underwent acute myocardial infarction (AMI), depending on the status of smoking.

**Materials and methods.** The study included men ( $n = 241$ , mean age  $51.3 \pm 2.2$  years) who underwent AMI (no earlier than 3 weeks from the event). Patients were randomized into 2 groups: the main ("O") – 126 people and the control ("K") – 115 participants. All patients received standard medication. In the "O" group, PT was used in the medium intensity regime (50–60% of the fulfilled capacity with a load sample) 3 times a week for one year. Each of the groups was divided into two subgroups, depending on the status of smoking. Effectiveness of the effect was assessed by clinical data and results of instrumental-laboratory analysis.

**Results.** After a yearly PT, a significant increase in physical performance was observed in smokers ( $n=41$ ) and nonsmokers ( $n=41$ ) and nonsmokers ( $n=85$ ) after IMI: an increase in the duration of the load (by 30.3%,  $p<0.001$  and 28.4%,  $p<0.001$ ) and its power (by 31.2%,  $p<0.001$  and 30.8%,  $p<0.001$ ) against the backdrop of an increase (by 3.8%,  $p<0.01$ ) in the economics of physical work, but only for smokers. In the absence of PT, only in nonsmokers ( $n=72$ ) after AMI, there was an increase in the duration of the load (by 10.1%,  $p<0.01$ ) and its power (by 11.1%,  $p<0.05$ ), but to a lesser extent than non-smoking trained patients. In smoking patients ( $n=43$ ), in the absence of PT, there was no change in the Fed indicators, on the contrary, there was a decrease in the cost-effectiveness of the work performed (by 13.3%,  $p<0.05$ ). The level of daily motor activity increased only against the background of PT among smokers by 22.2% ( $p<0.001$ ) and non-smokers by 19.4% ( $p<0.01$ ). This was combined with a decrease in heart size and increased contractility of the left ventricular myocardium in smokers and non-smokers, but more pronounced positive changes in the background of PT were seen in non-smoking patients. There was no positive dynamics of echocardiographic parameters in the absence of PT, although a slight increase (by 1.9%,  $p<0.05$ ) of the left ventricular ejection fraction was observed in nonsmokers. Only in the background of PT, smoking and non-smoking patients (equally) had a decrease in the levels of atherogenic lipids and an increase in the concentration of high-density lipoprotein cholesterol by 18.2% ( $p<0.05$ ) and 20% ( $p<0.05$ ), respectively. In smoking patients without PT, on the contrary, there was an increase (by 12.5%,  $p<0.05$ ) of the level of triglycerides. PT had anti-ischemic effects, manifested in a reduction in angina attacks and the need for nitroglycerin consumption in smokers and non-smokers, in contrast to untrained patients. After the year of PT, the development of all cases of cardiovascular complications significantly decreased in the subgroup of smokers by 44.8% ( $p<0.05$ ) and the non-smoking group by 50.9% ( $p<0.05$ ), and the number of days of temporary incapacity for work Per patient decreased by 2 days for smokers and 2.6 days for non-smokers.

**The conclusion.** Long-term (annual) PT of medium intensity at the third outpatient stage of cardiac rehabilitation in both smokers and non-smokers who underwent AMI provides a stable course of the disease, reduces the likelihood of developing cardiovascular complications, improves the patient's quality of life and is safe in the vast majority. At the same time, smoking should be considered as a factor that reduces the rehabilitation potential of the patient who has undergone AMI and prevents better results in cardiac rehabilitation.

**Key words:** acute myocardial infarction, cardio rehabilitation, physical training, smoking, varenicline.

**For citation:** Bubnova M.G., Aronov D.M., Krasnitskii V.B. The influence of smoking on the clinical effects of a one-year program of physical rehabilitation of patients of working age who underwent acute myocardial infarction. *Cardiosomatics*. 2017; 8 (2): 20–29.

Несмотря на достигнутые за последние десятилетия впечатляющие успехи в профилактике, медикаментозном и хирургическом лечении ишемической болезни сердца (ИБС), эта патология и ее осложнения – острый инфаркт миокарда (ОИМ), нестабильная стенокардия – занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности населения индустриальных стран мира, в том числе и в России [1, 2]. По последствиям инвалидизации ИБС находится на пятом месте среди всех заболеваний и к 2020 г. может выйти на первое место [3].

Особенно важна в восстановлении функции больного сердца после осложнений ИБС (ОИМ) кардиореабилитация, представляющая собой трехэтапный и многокомпонентный процесс с участием реабилитационной команды. Физический аспект – это важная основа кардиореабилитации. Физические тренировки (ФТ) направлены на восстановление функции сердечно-сосудистой системы, предотвращение инвалидизации, повышение физической работоспособности (ФРС), улучшение клинического и психологического состояния пациента и возвращение его к профессиональному труду [4, 5].

При отсутствии вовлечения пациентов, перенесших ОИМ, в процесс реабилитации и активного наблюдения риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) остается высоким [6, 7]. Как показано в лубернском исследовании смертности пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в условиях существующей практики почти 1/2 больных, выживших после ОИМ, умирают в течение первых 3 лет [8].

Большинство пациентов, перенесших ОИМ, имеют дополнительные факторы риска (ФР): курение, дислипидемию, артериальную гипертензию (АГ), ожирение, которые негативно влияют на прогрессирование атеротромботического заболевания и в определенной степени могут снижать эффективность на-

значающей терапии [9], это приводит к ранней инвалидизации больного. По данным метаанализа (с включением 14 международных клинических исследований) 85% пациентов, госпитализированных с острым коронарным синдромом (ОКС), имели хотя бы один ФР [10].

Курение – хорошо известный ФР развития и прогрессирования атеросклероза и ИБС [11, 12]. Установлено, что риск смерти или развития ОИМ у пациентов, продолжающих курить после успешной коронарной реваскуляризации, практически в 2 раза выше [13]. При этом на 25% увеличивается вероятность повторных чрескожных коронарных вмешательств. Повышенный риск дестабилизации ИБС (развитие активной ишемии миокарда) связывают с негативным прокоагуляционным и вазоконстрикторным влиянием курения [14].

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности длительной (годовой) программы физической реабилитации с включением ФТ средней интенсивности на III (поликлиническом) этапе кардиореабилитации у больных с ИБС трудоспособного возраста, перенесших ОИМ, в зависимости от статуса курения.

## Материал и методы

В исследование включались мужчины ( $n=241$ ) после перенесенного ОИМ. Больные методом конвертов рандомизировались на 2 группы: основную – «О» ( $n=126$ ), в которой больным на фоне стандартной терапии проводилась амбулаторная программа физической реабилитации в виде назначения регулярных ФТ под контролем кардиолога и методиста лечебной физкультуры; контрольную – «К» ( $n=115$ ), в которой пациенты получали стандартную терапию и выписывались по месту жительства с рекомендацией наблюдения у кардиолога.

Показатели, М±σ или %	Группа «О» (ФТ+)		Группа «К» (ФТ-)	
	1-я подгруппа «курение+», n=41	2-я подгруппа «курение-», n=85	3-я подгруппа «курение+», n=43	4-я подгруппа «курение-», n=72
Возраст, лет	49,8±6,6	52,4±6,9*	48,7±6,8	54,2±6,7*
Хроническая СН, %	41,5	43,5	44,2	39,7
АГ, %	43,9	60	48,8	53,4
Сахарный диабет типа 2, %	2,4	7,1	2,3	4,1
ЧСС, уд/мин в покое	71±12	72±12	73±11	73±12
Систолическое АД, мм рт. ст.	128±19	128±17	118±14	126±19
Диастолическое АД, мм рт. ст.	82±10	82±11	82±10	80±9
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,1±3,4	27,7±3,0	27,9±3,9	27,9±3,6
Количество приступов стенокардии в неделю	3,2±1,3	3,1±0,9	3,7±1,5	3,6±1,3

\*p<0,05 – достоверность изменений между подгруппами.

В программу амбулаторной физической реабилитации больные включались не ранее чем через 3 нед от начала ОИМ. Следует отметить, что участники, вошедшие в исследование, не подвергались инвазивному вмешательству (чрескожному коронарному вмешательству).

Далее каждая из групп больных разделялась на подгруппы в зависимости от присутствия или отсутствия ФР курения:

- **подгруппы основной группы «ФТ+»:** 1-я подгруппа «курение+» (n=41) состояла из тренировавшихся пациентов, продолжающих курить после ОИМ; 2-я подгруппа «курение-» (n=85) – из тренировавшихся, но некурящих пациентов;
- **подгруппы контрольной группы «ФТ-»:** 3-я подгруппа «курение+» (n=43) состояла из нетренировавшихся пациентов, продолжающих курить после ОИМ; 4-я подгруппа «курение-» (n=72) – из нетренировавшихся некурящих пациентов.

К подгруппам курящих больных относились те, кто курил на момент включения в исследование или бросил курить в течение года до развития сосудистого события, а к подгруппам некурящих больных – те, кто никогда не курил или бросил курить давно (более 1 года назад).

**Программа физической реабилитации** состояла из комплекса гимнастических упражнений, контролируемых ФТ умеренной интенсивности (50–60% от выполненной мощности при нагрузочном тесте) на велотренажере по методике, разработанной Д.М.Ароновым. Занятия были групповыми (до 10–12 человек), продолжительностью до 60 мин и проводились 3 раза в неделю в течение 1 года.

Всем больным по показаниям была рекомендована стандартная медикаментозная терапия: β-адреноблокатор, ацетилсалициловая кислота или другой антиагрегант, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, статины, диуретик и нитрат (достоверных различий в терапии между группами не выявлялось).

Срок наблюдения за пациентами составил 12 мес. Эффективность лечебного воздействия оценивалась по результатам клинико-инструментальных исследований.

**Клиническое обследование** больных включало: сбор анамнеза, физикальный осмотр, измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), антропометрическое обследование с определением индекса массы тела (ИМТ) в кг/м<sup>2</sup>.

**Инструментальное обследование** включало:

- снятие электрокардиограммы (ЭКГ) в покое по стандартной методике с регистрацией общепринятых 12 отведений;
- проведение велоэргометрической пробы на велоэргометре Schiller SDS 200 в положении больного сидя по непрерывно ступенеобразно возрастающей методике при скорости педалирования 60 оборотов в минуту, начальная мощность физической нагрузки (ФН) – 25 Вт с увеличением на 25 Вт каждые 3 мин до достижения клинических или ЭКГ-критериев прекращения нагрузки (Всемирная организация здравоохранения, 1973; Д.М.Аронов, 1995) или субмаксимальной ЧСС (K.Andersen, 1971). Больным до проведения пробы отменяли за 48 ч β-адреноблокатор и за 24 ч – нитропрепарат. Анализировались показатели длительности (t, в мин) и достигнутой мощности ФН (W, Вт), суммарный объем выполненной работы (A, кДж) по формуле:  

$$W (Вт) \times t (в мин) \times 60/1000,$$
 скорость прироста ЧСС в ответ на ФН (ЧСС на высоте нагрузки – ЧСС покоя/время нагрузки, в мин), экономичность выполненной работы при ФН по ЧСС (в Вт/уд): отношение объема выполненной работы сердца (A, Вт×мин) к среднему приросту ЧСС за период нагрузки;
- выполнение эхокардиографии (ЭхоКГ) по стандартной методике с определением линейных и объемных показателей сердца: максимального поперечного размера левого предсердия (ЛП), конечного диастолического размера (КДР) и конечного систолического размера (КСР) левого желудочка (ЛЖ), фракции выброса (ФВ) ЛЖ (по методу Симпсона);
- проведение мониторинга ЭКГ в течение 24 ч по общепринятой методике с определением количества нарушений ритма и эпизодов депрессии сегмента ST (болевой и безболевой) при смещении сегмента ST ниже изолинии в точке, отстоящей от точки J на 60 мс ≥ 1 мм, и продолжительностью 1 мин и более.

**Лабораторное тестирование** состояло из определения (в ммоль/л) уровней общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТТ) на автоанализаторе Mars (Корея) ферментативными диагностическими наборами, уровня холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) тем же методом, что и ОХС в супернатанте после осаждения липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), и липопротеидов

очень низкой плотности смесью фосфовольфраматом натрия с 0,5 М хлорида магния. Содержание ХС ЛПНП рассчитывали по формуле W.Friedwald и соавт. (1972 г.).

**Анкетирование пациентов** проводилось по опроснику двигательной активности – ДА (ОДА23+), разработанному в ГНИЦ ПМ (патент на изобретение №2485895, зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 27.06.2013), и анкете качества жизни (по Д.М.Аронову) [15, 16]. Оценка осуществлялась по балльным шкалам. Кроме того, анализировались дневники пациентов, в которых они фиксировали количество приступов стенокардии и прием нитроглицерина для их купирования.

**Статистическая обработка данных** проводилась с использованием стандартных методов вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ Statistical Analysis Systems (SAS Institute, США). Данные представлены в виде средних арифметических значений (M) и среднего квадратичного отклонения (σ). Достоверность различий оценивали с помощью парного и непарного t-критерия Стьюдента, а также критерия  $\chi^2$ . Различия, при которых  $p < 0,05$ , рассматривали как статистически значимые.

## Результаты исследования

В исследование вошли мужчины трудоспособного возраста, перенесшие первый ОИМ. При этом некурящие пациенты (2 и 4-я подгруппы) по возрасту были достоверно старше курящих больных (1 и 3-й подгруппы); табл. 1. Практически каждый второй пациент после ОИМ имел признаки сердечной недостаточности (СН) I–II стадии по NYHA. После ОИМ у пациентов сохранялись приступы стенокардии, количество которых варьировало в подгруппах от средних значений  $3,1 \pm 4,1$  до  $3,7 \pm 4,5$  в неделю (без достоверных различий между подгруппами).

Уровни АД находились в пределах целевых значений (менее 140/90 мм рт. ст.). В течение всего годовичного периода наблюдения за пациентами всех четырех подгрупп сохранялся хороший контроль (в пределах целевых значений) за уровнем «офисного» АД.

Исходно больные имели избыточный вес или ожирение 1-й степени (см. табл. 1). Под влиянием регулярных ФТ отмечалось не-

большое, но достоверное снижение величины ИМТ – показателя общего ожирения: у курящих на 3,3% ( $p < 0,05$  от исходного значения) и некурящих на 2,9% ( $p < 0,05$  от исходного) без достоверных различий между подгруппами. При отсутствии ФТ динамики ИМТ в подгруппах курящих и некурящих пациентов выявлено не было.

## Динамика показателей ФРС

Под влиянием ФТ у больных, перенесших ОИМ, как курящих, так и некурящих, через 1 год по результатам велоэргометрической пробы произошло достоверное увеличение в равной степени показателей ФРС: длительности нагрузки с  $11,2 \pm 3,0$  до  $14,6 \pm 3,4$  мин ( $p < 0,001$ ) и

с  $10,9 \pm 3,2$  до  $14,0 \pm 3,7$  мин ( $p < 0,001$ ) соответственно (без различий между группами) и мощности ФН с  $93 \pm 28$  до  $122 \pm 30$  Вт ( $p < 0,001$ ) и с  $91 \pm 27$  до  $119 \pm 32$  Вт ( $p < 0,001$ ) без различий между подгруппами (рис. 1). Это привело к достоверному повышению общего объема физической работы (см. рис. 1).

Однако повышение экономичности выполнения физической работы под влиянием ФТ наблюдалось только у некурящих больных (на 3,8%,  $p < 0,01$ ) против отсутствия такой позитивной динамики у курящих ( $p < 0,05$  между подгруппами); рис. 2. Под влиянием ФТ как у курящих, так и некурящих в отчет на ФН произошло достоверное снижение скорости прироста ЧСС.

**ЧАМПИКС®**  
варениклин

**ИННОВАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ  
НИКОТИНОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ**

- Единственный препарат для лечения никотиновой зависимости, не имеющий ограничений в применении у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями<sup>1</sup>
- Оказывает двойной эффект: уменьшает тягу к курению и смягчает «симптомы отмены»<sup>1</sup>
- Имеет высокие показатели эффективности и безопасности, в том числе у пациентов с сердечно-сосудистой патологией<sup>2-6</sup>

**БЕЗОПАСНОСТЬ ЧАМПИКСА  
СОПОСТАВИМА С ПЛАЦЕБО У ПАЦИЕНТОВ  
С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ\***

$\Delta = 0,27\%, p = 0,15$

Группа	Число пациентов	Процент пациентов с СССН <sup>1</sup> , %
Варениклин	n=5431	0,63%
Плацебо	n=3801	0,47%

22 исследования  
9232 пациента с ССЗ

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЧАМПИКСА  
У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ  
ПАТОЛОГИЕЙ\***

Группа	Число пациентов	Процент отказавшихся от курения в течение 9-12 недель, %
Варениклин	n=355	47,0
Плацебо	n=359	13,9

39 центров  
714 пациентов с ССЗ  
15 стран

- В исследовании принимали участие курящие пациенты с высокой степенью тяжести никотиновой зависимости с **диагностически подтвержденной сердечно-сосудистой патологией**; диагноз поставлен не менее чем за 2 месяца до начала исследования.
- **Перенесенные ранее заболевания:** инфаркт миокарда в анамнезе, состояние после стентирования, стабильная стенокардия, застойная сердечная недостаточность, инсульт в анамнезе, ишемическая атака в анамнезе, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа.
- Пациентов наблюдали в течение года. **Переносимость Чампикс® была хорошей.** Препарат не оказывал воздействия на артериальное давление или частоту сердечных сокращений.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения «Чампикс» от 07.08.2015. 2. Vadász I. The first Hungarian experiences with varenicline to support smoking cessation. *Medicina Thoracalis* LXII.1. February 2009: 1–9. 3. Thomas KH, et al. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with varenicline: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015 350:h1109 doi: 10.1136/bmj.h1109. 4. Rigotti NA, et al. Efficacy and Safety of Varenicline for Smoking Cessation in Patients with Cardiovascular Disease: A Randomized Trial. Poster presented at the 58th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology (ACC), March 22–31, 2009, Orlando, FL, USA. 5. Tsai H, et al. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. *Chest*. 2011 Mar; 139(3): 591–9. 6. Prochaska JJ, Hilton JF. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012 May 4;344:e2856. doi: 10.1136/bmj.e2856. \*СССН<sup>1</sup> – симптоматические сердечно-сосудистые нежелательные явления.

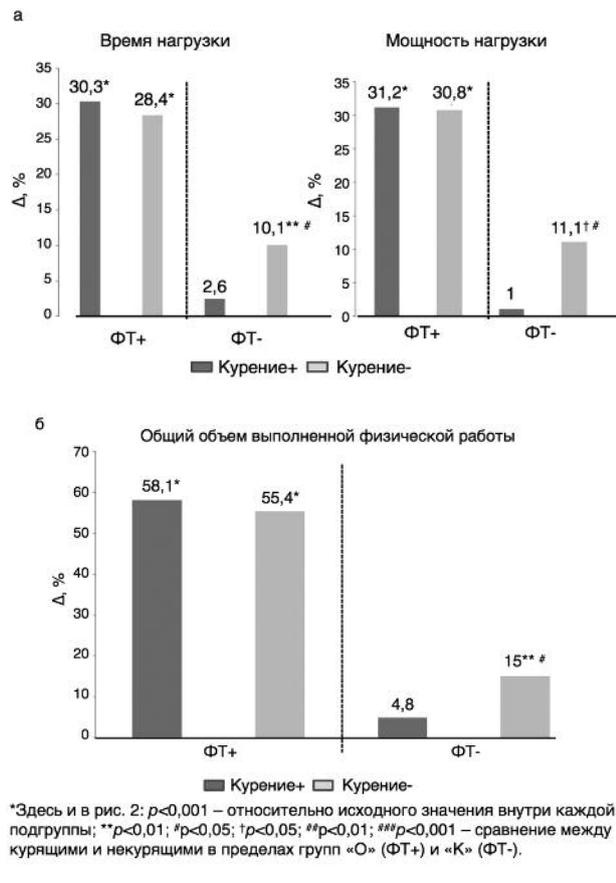
ООО «Пфайзер Инновации». Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С).  
Тел.: +7 495 287 50 00. Факс: +7 495 287 53 00. www.pfizer.ru

PF-CNM-RUS-0029 15.12.2016

**Таблица 2. Динамика ежедневной ДА пациентов через 1 год ФТ или наблюдения у курящих и некурящих больных после перенесенного ОИМ**

Показатели	Статус курения	Исходно			Через 1 год		
		группа «О» (ФТ+)	группа «К» (ФТ-)	p-сравнение, м/гр.	группа «О» (ФТ+)	группа «К» (ФТ-)	p-сравнение, м/гр.
ДА, баллы	курение+	54±12	47±16	нд	66±13***	47±24	<0,05
	курение-	62±12	56±15	нд	74±14**	57±21	<0,05
p-сравнение между «курение+» и «курение-»		<0,05	0,05		нд	0,05	
Ходьба пешком, км в день	курение +	3,5±3,0	3,6±2,2	нд	4,7±2,3**	3,1±1,5*	<0,02
	курение -	4,5±2,8	4,2±2,4	нд	5,5±2,3*	3,9±2,7*	<0,05

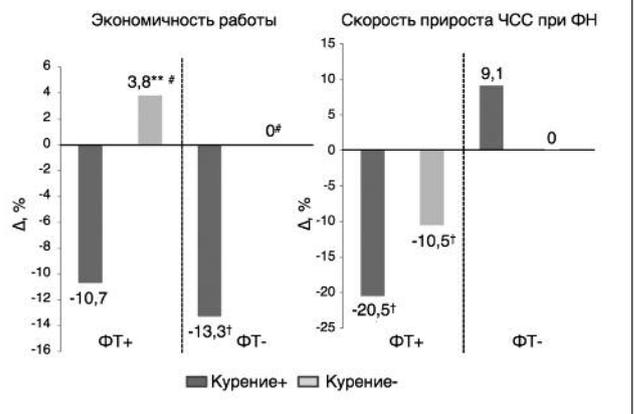
Примечание: нд – недостоверно; здесь и в табл. 3, 4: \* $p<0,05$ ; \*\* $p<0,01$ ; \*\*\* $p<0,001$  при сравнении внутри группы.

**Рис. 1. Изменения показателей ФРС через 1 год регулярных ФТ и наблюдения у курящих и некурящих пациентов, перенесших ОИМ.**

В контрольных подгруппах при отсутствии ФТ только у некурящих больных после перенесенного ОИМ отмечалось повышение некоторых показателей ФРС: длительности нагрузки с  $10,9\pm 3,4$  до  $12,0\pm 3,7$  мин ( $p<0,01$ ), мощности ФН с  $89\pm 27$  до  $99\pm 32$  Вт ( $p<0,05$ ) и общего объема физической работы с  $41,2\pm 22,7$  до  $47,4\pm 26,2$  Дж ( $p<0,01$ ); см. рис. 1.

Однако степень повышения показателей ФРС у них было достоверно меньше при сравнении с некурящими тренировавшимися больными. При отсутствии фактора курения длительность нагрузки увеличилась на 28,4% у тренировавшихся больных против 10,1% у нетренировавшихся ( $p<0,01$ ), мощность нагрузки – на 30,8% против 11,1% ( $p<0,05$ ) соответственно и общий объем выполненной работы – на 55,4% против 15% ( $p<0,01$ ).

У курящих больных, которые не вовлекались в программу физической реабилитации, через 1 год после перенесенного ОИМ не имелось каких-либо благо-

**Рис. 2. Изменения показателей экономичности физической работы и скорости прироста ЧСС в ответ на ФН через 1 год регулярных ФТ или наблюдения у курящих и некурящих пациентов, перенесших ОИМ.**

приятных изменений в параметрах ФРС. При этом у них произошло достоверное снижение показателя экономичности выполняемой работы (см. рис. 2).

#### Динамика показателей ежедневной ДА

Для оценки ежедневной ДА больных в работе использовался опросник, разработанный в отделе, – ОДА23+. При набранной сумме баллов 62–84 ежедневная ДА оценивалась как умеренная и при сумме баллов 39–61 – как низкая.

Исходно курящие и некурящие пациенты, рандомизированные в программу ФТ (группа «О»), имели сопоставимый уровень ДА с курящими и некурящими больными, вошедшими в группу контроля (группа «К»); табл. 2. При этом у курящих, вошедших в 1-ю подгруппу «ФТ+» или 3-ю «ФТ-», уровень ежедневной ДА был достоверно ниже, чем у некурящих 2 и 4-й подгрупп.

Под влиянием регулярных ФТ повышение уровня ежедневной ДА произошло как у курящих (на 22,2%,  $p<0,001$ ), так и некурящих (на 19,4%,  $p<0,01$ ); см. табл. 2. У пациентов группы контроля при отсутствии ФТ уровень ежедневной ДА не изменялся.

На фоне ФТ увеличилось расстояние, которое больные проходили пешком: у курящих на 1,2 км в день ( $p<0,01$ ) и некурящих на 1,0 км в день ( $p<0,05$ ), в противоположность этому при отсутствии ФТ оно уменьшалось на 0,5 км в день ( $p<0,05$ ) и 0,3 км в день ( $p<0,05$ ) соответственно (см. табл. 2).

#### Динамика показателей ЭхоКГ

Исходно по данным ЭхоКГ между подгруппами не выявлялось различий в объемных показателях сердца и ФВ ЛЖ. Через год ФТ отмечалось достоверное уменьшение КСР ЛЖ у курящих больных на 2,6%

**Таблица 3. Динамика показателей липидного спектра крови через 1 год ФТ или наблюдения у курящих и некурящих больных после перенесенного ОИМ**

Показатели	Статус курения	Исходно		Через один год	
		группа «О» (ФТ+)	группа «К» (ФТ-)	группа «О» (ФТ+)	группа «К» (ФТ-)
ОХС, ммоль/л	курение+	5,7±1,2	6,0±1,6	5,3±1,1*	5,9±1,2
	курение-	5,7±1,2	5,8±1,2	5,2±1,0**	5,6±1,2 <sup>#</sup>
ХС ЛПНП, ммоль/л	курение+	4,1±1,1	4,2±1,7	3,7±0,9*	4,1±1,1 <sup>#</sup>
	курение-	3,8±1,1	4,2±2,4	3,4±1,0*	3,9±2,7
ТГ, ммоль/л	курение+	1,6±0,8	1,6±0,9	1,4±0,7*	1,9±0,9*
	курение-	1,9±1,0	1,8±0,7	1,6±0,9	1,7±0,8
ХС ЛПВП, ммоль/л	курение+	0,9±0,2	1,0±0,34	1,1±0,3**	1,0±0,3
	курение-	1,0±0,4	1,1±0,4	1,2±0,35**	1,0±0,4 <sup>#</sup>
ХС ЛПНП/ХС ЛПВП, усл. ед.	курение+	4,4±1,5	4,5±2,9	3,6±1,4*	4,3±1,7 <sup>#</sup>
	курение-	4,0±1,8	4,0±1,8	3,2±1,5*	4,0±2,8 <sup>#</sup>

<sup>#</sup> $p < 0,05$  – сравнение между группами «О» (ФТ+) и «К» (ФТ-).

**Таблица 4. Динамика количества приступов стенокардии и приема нитроглицерина в неделю, показателя качества жизни через 1 год ФТ или наблюдения у курящих и некурящих больных после перенесенного ОИМ**

Показатели	Статус курения	Исходно			Через 1 год		
		группа «О» (ФТ+)	группа «К» (ФТ-)	$p$ -сравнение, м/гр.	группа «О» (ФТ+)	группа «К» (ФТ-)	$p$ -сравнение, м/гр.
Количество приступов стенокардии в неделю	курение+	3,2±1,3	3,7±1,5	нд	2,2±0,4*	4,0±1,1	<0,05
	курение-	3,1±0,9	3,6±1,3	нд	1,3±0,6***	3,6±1,3	<0,05
Количество таблеток нитроглицерина в неделю	курение+	2,2±0,5	3,8±1,8	нд	1,0±0,3***	4,6±1,6	<0,01
	курение-	2,8±0,9	2,2±0,9	нд	1,2±0,4***	2,5±1,2	<0,05
Качество жизни, баллы	курение+	-7,4±5,0	-6,1±3,6	нд	-3,9±4,3***	-5,8±3,9	<0,05
	курение-	-7,3±4,6	-6,1±4,5	нд	-5,0±4,3***	-6,0±4,7	нд

( $p < 0,001$ ) и некурящих – на 7,9% ( $p < 0,001$ ), без различий между подгруппами, повышение ФВ ЛЖ – на 6,7% ( $p < 0,001$ ) и 9,5% ( $p < 0,001$ ) соответственно (без различий между подгруппами). В то же время только у некурящих больных, перенесших ОИМ, через год ФТ имелось достоверное уменьшение КДР (на 2,1%,  $p < 0,01$ ) и размера ЛП (на 2,5%,  $p < 0,05$ ).

У нетренировавшихся пациентов повышение ФВ ЛЖ (на 1,9%,  $p < 0,05$ ) выявлялось только у некурящих. В подгруппе курящих и нетренировавшихся больных через год наблюдения не определялось положительной динамики ЭхоКГ-показателей.

#### Динамика показателей липидного транспорта

Как у курящих, так и некурящих больных через 1 год систематических ФТ произошли положительные сдвиги антиатерогенной направленности в системе липидного транспорта крови (без достоверных различий между подгруппами): соответственно, снижение ОХС на 7,3% ( $p < 0,05$ ) и 8,8% ( $p < 0,01$ ), ХС ЛПНП на 9,8% ( $p < 0,05$ ) и 10,5% ( $p < 0,05$ ); табл. 3. Это сопровождалось достоверным увеличением концентрации ХС ЛПВП у некурящих на 20% ( $p < 0,01$ ) и у курящих на 22% ( $p < 0,01$ ). В результате произошло достоверное снижение индекса атерогенности крови – величины отношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП у некурящих на 20% ( $p < 0,05$ ) и у курящих на 18,2% ( $p < 0,05$ ).

У курящих и некурящих больных группы «К» при отсутствии регулярных ФТ не отмечалось положительных изменений в уровнях липидов крови. Напротив, у курящих при отсутствии ФТ в течение года после ОИМ имелся рост содержания в крови ТГ (на 12,5%,  $p < 0,05$ ) против достоверного снижения (на 18,8%,  $p < 0,05$ ) этого показателя у курящих, но тренировавшихся больных.

#### Клиническое состояние и исходы заболевания

Под влиянием годичных ФТ у больных независимо от статуса курения, по данным опроса, произошло достоверное снижение количества приступов стенокардии в неделю: у курящих на 31,3% ( $p < 0,05$ ) и достоверно ( $p < 0,05$  между подгруппами) больше у некурящих – на 58% ( $p < 0,001$ ); табл. 4. У нетренировавшихся больных независимо от статуса курения количество регистрируемых приступов стенокардии не изменилось.

Число принятых таблеток нитроглицерина в течение недели уменьшалось под действием ФТ у курящих на 54,5% ( $p < 0,001$ ) и некурящих – на 60,7% ( $p < 0,001$ ); см. табл. 4. При отсутствии ФТ изменений в количестве приема таблеток нитроглицерина в обеих подгруппах не произошло.

Под влиянием систематических годичных ФТ наблюдалось улучшение показателей качества жизни: увеличение общего балла у курящих на 47,3% ( $p < 0,001$ ) и некурящих на 31,5% ( $p < 0,001$ ); см. табл. 4. Если больные после ОИМ не вовлекались в программу физической реабилитации, то улучшения качества жизни не происходило.

При вовлечении больных в программу физической реабилитации количество всех ССО, развившихся за год, включая внезапную смерть, повторный инфаркт миокарда, инсульт, тромбоэмболию легочной артерии, составляло в подгруппе курящих – 10 (24,4%) и подгруппе некурящих – 7 (8,2%). При отсутствии ФТ в течение года у курящих было зафиксировано 19 ССО (44,2%), а у некурящих – 12 (16,7%). Итак, под воздействием программы физической реабилитации у больных в течение года после перенесенного ОИМ развитие всех случаев ССО достоверно уменьшилось в подгруппе курящих на 44,8% ( $p < 0,05$ ) и подгруппе некурящих на 50,9% ( $p < 0,05$ ).

Обращает на себя внимание факт сокращения дней временной нетрудоспособности (ВН) в течение года под воздействием ФТ. Общее количество дней ВН после годичной программы ФТ составило у курящих больных – 119 (при перерасчете на одного пациента – 3,1 дня) и некурящих больных – 66 (при перерасчете на одного пациента – 0,9 дня), т.е. при отсутствии курения дней ВН было меньше на 53 (или на 2,2 дня при перерасчете на одного пациента,  $p < 0,05$ ). При отсутствии ФТ больные не работали чаще: курящие – 269 дней (при перерасчете на одного пациента – 5,1 дня) и некурящие – 119 дней (при перерасчете на одного пациента – 3,5 дня), но и здесь меньше дней ВН было у некурящих (на 1,6 дня при перерасчете на одного пациента,  $p < 0,05$ ). Итак, при вовлечении после ОИМ в программу физической реабилитации курящих пациентов количество дней ВН при перерасчете на одного пациента сократилось на 2 дня ( $p < 0,05$ ) по сравнению с нетренировавшимися курящими, а некурящих – на 2,6 ( $p < 0,05$ ) относительно некурящих без ФТ.

### Обсуждение

В представленном исследовании курящие пациенты, перенесшие в своей жизни первый ОИМ, по возрасту были достоверно старше, чем некурящие (соответственно  $53,3 \pm 4,2$  года против  $49,3 \pm 3,9$  года). Это подтверждает доказанный факт, что при курении манифестация ИБС и ее осложнений происходит раньше (в более молодом возрасте), чем при отсутствии этого сердечно-сосудистого ФР [17].

Установлено, что негативный эффект курения проявляется на каждой стадии формирования атеромы и ее тромботических осложнений [18]. У курящих преобладают атеросклеротические бляшки с крупным липидным ядром и тонкой фиброзной покрывкой, склонной к разрыву. Это связывают с известной способностью курения вызывать эпизоды коронарной вазоконстрикции, усиливать оксидативный стресс, стимулировать провоспалительный эффект в атероме и сосуде. При курении серьезно нарушается гомеостаз сосудистой стенки, приводящий к дисфункции эндотелия, повышаются вязкость крови и концентрация фибриногена, усиливается агрегация тромбоцитов. Однако следует заметить, что молекулярные механизмы, лежащие в основе взаимосвязи курения и атеросклероза, полностью не изучены, поскольку в этот комплексный процесс вовлекаются разные типы клеток и разные компоненты табачного дыма [14]. В последнем содержится более 400 различных компонентов (никотин, монооксид/диоксид углерода, аммоний, фенол, синильная кислота, акролеин и др.) [19].

Выполненное исследование наглядно демонстрирует положительные результаты вовлечения больных после ОИМ в программу физической реабилитации, и особенно пациентов, продолжающих курить или недавно отказавшихся от этой привычки. Годичная программа реабилитации, основанная на выполнении систематических ФТ умеренной интенсивности, на амбулаторном (III) этапе у пациентов трудоспособного возраста после перенесенного ОИМ позволила улучшить контроль сопутствующих сердечно-сосудистых ФР, клиническое течение заболевания и качество жизни. Регулярные ФТ, выполняемые в аэробных условиях, в равной степени как у курящих, так и некурящих больных вызвали достоверное снижение величины ИМТ, повышение показателей ФРС и уровня ежедневной ДА, уменьшение размеров

ЛЖ (КСР) и повышение сократимости (ФВ ЛЖ) миокарда, некоторое снижение уровня атерогенных липидов и липопротеидов (ОХС, ХС ЛПНП) на фоне заметного повышения (до 18,2–20%) концентрации антиатерогенного ХС ЛПВП.

При этом положительный эффект от ФТ у некурящих пациентов в отличие от курящих был более комплексным и дополнительно сопровождался:

- 1) повышением показателя экономичности физической работы, что отражало меньший расход кислорода при выполнении возросшей ФН и свидетельствовало о значимом улучшении функционирования кардиореспираторной системы (у курящих этот показатель не изменялся);
- 2) более заметным предупреждением структурного ремоделирования сердца после ОИМ – достоверным уменьшением размеров сердца (КДР ЛЖ и ЛП).

При отсутствии ФТ после ОИМ только у некурящих больных отмечалось некоторое повышение показателей ФРС и ФВ ЛЖ, но достоверно в меньшей степени, чем у некурящих, но тренировавшихся больных. У курящих при отсутствии ФТ, напротив, произошло достоверное снижение величины экономичности работы, что указывало на необходимость больших затрат кислорода для сохранения прежнего уровня ФРС.

Известно, что окись углерода, содержащаяся в табачном дыме, обладает свойством к гемоглобину с образованием недиссоциирующего соединения – карбоксигемоглобина, содержание которого в крови у курящих достигает 7–10%, что существенно сокращает резервы кислорода для миокарда [20]. Курение имеет негативные последствия для кислородного баланса миокарда как за счет увеличения потребности миокарда в кислороде (у длительно курящих уже в покое рост потребления кислорода составляет 6–18% по сравнению с некурящими), так и снижения его доставки. При ИБС, когда значение любых резервных и компенсаторных механизмов чрезвычайно возрастает, снижение поступления кислорода из крови за счет связывания гемоглобина угарным газом становится весьма ощутимым. Кроме того, при курении ухудшается дыхательная функция не только вследствие прямого повреждающего воздействия на бронхиально-легочную систему, но и опосредованно через другие нелегочные механизмы, например, скелетную мускулатуру [14]. Клинические и экспериментальные исследования демонстрируют отрицательное влияние курения на морфологические, метаболические, биоэнергетические и функциональные изменения в мышцах [21–23].

При отсутствии ФТ как у курящих, так и некурящих больных не наблюдалось благоприятного увеличения уровня ежедневной ДА, позитивных изменений в липидном спектре крови, напротив, у курящих даже отмечался рост уровня ТГ в крови. Определено, что курение повышает концентрацию неэстефицированных жирных кислот, избыток которых стимулирует синтез атерогенных липопротеидов очень низкой плотности – основных переносчиков эндогенных ТГ [20].

После годичных ФТ уменьшилось количество приступов стенокардии, но в большей степени у некурящих (разница между подгруппами «курение-» и «курение+» составила 26,8%), улучшились показатели качества жизни (в равной степени у курящих и некурящих), снизилось число ССО (в большей степени у некурящих), сократились дни ВН (на 2,2 дня больше

при расчете на одного некурящего пациента относительно курящего). При отсутствии ФТ и у курящих, и некурящих позитивных сдвигов в показателях качества их жизни, клиническом течении заболевания, включая развитие ССО и дни ВН, не выявлялось.

Причем у нетренировавшихся курящих пациентов при сравнении с таковыми, но некурящими больше в течение года регистрировалось ССО (44,2% против 16,7%) и дней ВН (при перерасчете на одного пациента – 5,1 дня против 3,5 дня). По данным J.Rivers и соавт., 20% пациентов, продолжающих курить после тромболитика при ОИМ, переносят повторный инфаркт миокарда в ближайший год [24].

Таким образом, программа кардиореабилитации с включением систематических ФТ умеренной интенсивности на амбулаторном (III) этапе способна улучшать клиническое течение болезни, качество жизни пациентов и предупреждать развитие серьезных ССО после ОИМ независимо от статуса курения. В то же время курение следует рассматривать как фактор, снижающий реабилитационный потенциал пациента, перенесшего ОИМ, и препятствующий достижению лучших результатов при кардиореабилитации.

В этой связи прекращение курения – обязательное условие ведения больных, перенесших ОИМ. Вынужденный отказ от курения в первые дни болезни и период реконвалесценции создает идеальные условия для высокой мотивации больного к полному прекращению курения в будущем. Согласно Российским клиническим рекомендациям «ОИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ: реабилитация и вторичная профилактика» (2014 г.) курящие больные ОИМ должны быть консультированы и включены в программы по отказу от курения (**доказательность: класс I, уровень A**) [25]. При этом лечебные учреждения, оказывающие помощь больным ОИМ, должны иметь разработанные протоколы по отказу от курения (**доказательность: класс I, уровень C**).

Отказ от курения уже в течение первого года снижает риск развития ИБС на 50%, а при отказе от курения в течение 5–15 лет риск развития ОКС и инсульта у пациентов уравнивается с некурящими [26]. Исследование SAVE (Sleep Apnea Cardiovascular Endpoints), в которое включались больные после ОИМ с систолической дисфункцией ЛЖ, показало прямую связь прекращения курения со снижением всех случаев смерти (на 40%), смерти от повторного инфаркта миокарда и частоты госпитализации из-за СН (на 30%). Поэтому у пациента, выжившего после ОИМ, следует использовать разные методы воздействия для отказа от курения, активно направлять к специалистам, профессионально занимающимся данной проблемой, привлекать членов семьи. Нет никаких возрастных ограничений для прекращения курения. В отказе от курения эффективны как индивидуальные, так и групповые занятия с пациентами. Необходимо постоянно мотивировать больного на прекращение табакокурения, особое внимание уделять борьбе с неверными стереотипами (усиление кашля, повышение массы тела и пр.), которые часто являются для пациента способом ухода от проблемы. Мероприятия по отказу от курения, проводимые во время пребывания в больнице, должны быть продолжены после выписки больного для достижения и закрепления успеха.

Консультации больного по отказу от курения, начатые во время его госпитализации, а также дополнительные контакты в течение месяца после выписки увеличивали на 65% вероятность отказа от курения (95% доверительный интервал – ДИ 1,44–1,90,

$p < 0,05$ ) [25]. В результате участия в программе кардиореабилитации от курения отказались 48,5% больных, перенесших ОИМ, тогда как среди пациентов, получавших обычную помощь, только 4% [27]. Вовлечение больных с ИБС в программы кардиореабилитации (по данным исследования EUROASPIRE III survey) повышало (на 73%) риск отказа от курения и приводило к прекращению курения 52,8% пациентов [28]. В то же время установлено, что курение – один из главных факторов низкой приверженности мужчин и женщин с ИБС программам кардиореабилитации (относительный риск составлял 4,41; 95% ДИ 1,25–15,62,  $p = 0,02$ ) [29]. Это определяет целесообразность более активного вовлечения в программы кардиореабилитации пациентов, продолжающих курить после ОИМ, а также их удержания в этих программах за счет привлечения в реабилитационную команду клинических психологов и психотерапевтов.

В рамках ранее выполненной многоцентровой программы в реальной клинической практике (программа ПЕРСПЕКТИВА) показано, что из 2768 пациентов со стенокардией преимущественно II–III функциональных классов (из них 41,4% перенесли ОИМ) курили 18,5% (в среднем  $17,24 \pm 0,63$  сигареты в день) [30]. К сожалению, рекомендацию прекратить курить получили лишь 28,8% пациентов: 17,3% в виде памяток и 11,5% в устной форме (врач просто сказал, что необходимо полностью отказаться от курения), к психотерапевту были направлены 3,8%, какой-то препарат был рекомендован 5,2% пациентов, но они его не принимали.

Конечно, прекращение курения – комплексный и трудный процесс, поскольку курение вызывает сильное фармакологическое и психологическое привыкание, но врачи должны прикладывать максимальные усилия по решению данной проблемы. Этому способствует принятый в 2014 г. Федеральный закон «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака».

Для лечения никотиновой зависимости предназначена никотинзаместительная терапия (НЗТ), цель которой – как снижение мотивации к курению, так и нивелирование синдрома отмены. Но особенно сложно подобрать НЗТ для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и в первую очередь перенесшим ОИМ, инвазивные или хирургические операции на сосудах сердца, поскольку сердечно-сосудистая патология пациента может быть противопоказанием к их назначению или требовать осторожного применения. Конечно, для оценки безопасности применения НЗТ у пациентов с ССЗ необходимы дополнительные исследования.

Варениклин (Чампикс®) – препарат, уникальный по своему механизму действия, он оказывает наиболее сильный эффект в отучении от курения и является безопасным средством для применения у курящих пациентов с ССЗ. К достоинствам варениклина можно отнести: отсутствие никотина – вещества, формирующего зависимость, влияние на механизм формирования табачной зависимости на уровне рецепторов головного мозга, двойной эффект действия – с одной стороны, снижение удовольствия от курения, с другой – уменьшение симптомов отмены (отказ от курения более легкий и естественный), простую схему приема – 2 раза в день (утром и вечером после еды), отсутствие значимых лекарственных взаимодействий, хорошую изученность, наличие обширной доказательной базы (240 клинических исследований) и регистрацию в 80 странах мира.

Применение варениклина для прекращения курения соотносится с **рекомендациями I класса и уровнем доказательности A** (согласно Европейским рекомендациям по профилактике ССЗ в клинической практике, 2016; Российским клиническим рекомендациям «Коронарное шунтирование больных ИБС: реабилитация и вторичная профилактика», 2016) [31, 32].

Варениклин утраивает шансы курильщика в успешном отказе от курения в течение года [33]. Эффективность лечения препаратом увеличивается в зависимости от длительности курса приема и может достигать 88,6% (при соблюдении полного 12-недельного курса лечения) [34]. В двойном слепом рандомизированном исследовании EAGLES (The Evaluating Adverse Events in a Global Smoking Cessation Study) варениклин продемонстрировал большую эффективность в прекращении курения при сравнении с плацебо, бупропионом и НЗТ в виде никотинового пластыря [35].

В исследовании EVITA (Evaluation of Varenicline in Smoking Cessation for Patients Post-Acute Coronary Syndrome) у пациентов с ОКС варениклин в сравнении с плацебо более эффективно прекращал курение (через 4 нед у 52% против 32,5% больных на плацебо,  $p < 0,001$ ; а через 12 нед – у 44,3% против 29,8% пациентов соответственно,  $p = 0,013$ ) или снижал количество выкуриваемых сигарет у продолжающих курить (через 4 нед: у 87,2% против 74,8%,  $p = 0,009$ ; через 12 нед: у 77,6% и 61,6% пациентов,  $p = 0,004$ ) [36]. Важно отметить, что частота развития основных ССО (включая смерть, ОИМ, нестабильную стенокардию) при применении варениклина оказалась сопоставимой с плацебо (4% против 4,6%).

В другом исследовании у курящих пациентов с подтвержденными ССЗ (инфарктом миокарда в анамнезе, состоянием после стентирования коронарных артерий, стабильной стенокардией, заболеванием периферических сосудов, инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе, АГ) и высокой степенью тяжести никотиновой зависимости были подтверждены высокая эффективность и безопасность варениклина ( $n = 355$ ) в сравнении с плацебо ( $n = 359$ ). В течение года наблюдения от курения отказались 47% больных, получавших варениклин, против 13,9% на плацебо (относительный риск 6,11; 95% ДИ 4,18–8,93,  $p < 0,0001$ ) [37]. Переносимость варениклина у таких пациентов также была хорошей, препарат не влиял на уровни АД и ЧСС.

По данным метаанализа, включающего 22 исследования с варениклином и 9232 пациента, страдающего ССЗ, установлено отсутствие достоверного повышения частоты развития ССО, которые могли быть связаны с применением варениклина (количество таких событий на варениклине – 0,63% и плацебо – 0,47%,  $p = 0,15$ ) [38].

В целом в мире с курением связывают около 6 млн смертей в год, что объясняет актуальность данной проблемы для сохранения здоровья людей [14]. Для достижения цели – отказа от курения необходимо активно и настойчиво применять разные имеющиеся на современном этапе в арсенале практикующего врача методы немедикаментозного и медикаментозного воздействия, в том числе проводимые в рамках программ профилактики и реабилитации.

## Литература/References

1. Россия 2014. Стат. справочник. Р76 Росстат. М., 2014. / Rossiia 2014. Stat. spravocbntk. R76 Rosstat. M., 2014. [in Russian]
2. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur Heart J* 2013; 34: 3028–34.
3. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PloS Med* 2011; 3: e442.
4. Аронов ДМ, Красницкий ВБ, Бубнова МГ. 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 профилактики на амбулаторно-поликлиническом этапе (Российское кооперативное исследование). *Кардиология*. 2009; 3: 49–56. / Aronov D.M., Krasnitskii V.B., Bubnova M.G. i dr. Vliianie fizicheskikh trenirovok na fizicheskuu rabotosposobnost', gemodinamiku, lipidy krovi, klinicheskoe techenie i prognoz u bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdca posle ostrykh koronarnykh sobytii pri kompleksnoi reabilitatsii i vtorichnoi profilaktiki na ambulatorno-poliklinicheskom etape (Rossiiskoe kooperativnoe issledovanie). *Kardiologiya*. 2009; 3: 49–56. [in Russian]
5. Lawler PR, Fillion 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: 571–84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2011.07.017>
6. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M et al. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J* 2015; 36: 1163–70.
7. Alhasser SM, Huang W, Gore JM et al. Late consequences of acute coronary syndromes: global registry of acute coronary events (GRACE) follow-up. *Am J Med* 2015; 128: 766–75.
8. Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутисбенко Н.П. и др. Люберецкое исследование смертности (исследование ЛИС): факторы, влияющие на отдаленный прогноз жизни после перенесенного инфаркта миокарда. *Профилактическая медицина*. 2013; 2: 32–8. / Martsevich S.Yu., Ginzburg M.L., Kutishbenko N.P. i dr. Liuberetskoe issledovanie smertnosti (issledovanie LIS): faktory, vliiaiusbchie na otdalennyi prognoz zhizni posle perenesennogo infarkta miokarda. *Profilakticheskaiia meditsina*. 2013; 2: 32–8. [in Russian]
9. González-Pacheco H, Vargas-Barrón J, Vallejo M et al. Prevalence of conventional risk factors and lipid profiles in patients with acute coronary syndrome and significant coronary disease. *Ther Clin Risk Management* 2014; 10: 815–23.
10. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003; 290 (7): 898–904.
11. Weintraub WS, Klein LW, Seelaus PA et al. Importance of total life consumption of cigarettes as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1985; 55: 669–72.
12. Waters D, Lesperance J, Gladstone P et al. Effects of cigarette smoking on the angiographic evolution of coronary atherosclerosis: a Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (CCAIT) Substudy. *Circulation* 1996; 94: 614–21.
13. Hasdai D, Garratt KN, Grill DE et al. Effect of smoking status on the long-term outcome after successful percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997; 336: 755–61.
14. Gambardella J, Sardu C, Sacra C, Santulli G. Quit smoking to outsmart atherogenesis: Molecular mechanisms underlying clinical evidence. *Atherosclerosis* 2017; 257: 242–5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.12.010>
15. Красницкий ВБ, Аронов ДМ, Джанхотов С.О. Изучение физической активности у больных ИБС с помощью специализированного Опросника Двигательной Активности «ОДА-23+». *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011; 8: 90–7. / Krasnitskii V.B., Aronov D.M., Dzbankbotov S.O. Izuchenie fizicheskoi aktivnosti u bol'nykh IBS s pomoshcb'iu spetsializirovannogo Oprosnika Dvigatel'noi Aktivnosti «ODA-23+».

- 23+». *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2011; 8: 90–7. [in Russian]
16. Гладков АГ., Зайцев ВП, Аронов ДМ, Шарфнадель МГ. Оценка качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Кардиология*. 1982; 2: 100–3. / Gladkov AG, Zaitsev VP, Aronov DM, Sharfnadel MG. Otsenka kachestva zbizni bol'nykh s serdechno-sosudistyimi zabolevaniiami. *Kardiologiya*. 1982; 2: 100–3. [in Russian]
  17. Zieske AW, Takei H, Fallon KB, Strong JP. Smoking and atherosclerosis in youth. *Atherosclerosis* 1999; 144: 403–8.
  18. Csordas A, Bernhard D. The biology behind the atherothrombotic effects of cigarette smoke. *Nat Rev Cardiol* 2013; 10: 219–30.
  19. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1731–7.
  20. Аронов ДМ. Современные представления о влиянии курения на сердечно-сосудистую систему. *Тер. архив*. 1978; 4: 117–26. / Aronov DM. Sovremennye predstavleniia o vliianii kurenii na serdechno-sosudistuiu sistemu. *Ter. arkhiv*. 1978; 4: 117–26. [in Russian]
  21. Barreiro E, del Puerto-Nevaldo L, Puig-Vilanova E et al. Cigarette smoke-induced oxidative stress in skeletal muscles of mice. *Respir Physiol Neurobiol* 2012; 182 (1): 9–17.
  22. Liu Q, Xu WG, Luo Y et al. Cigarette smoke-induced skeletal muscle atrophy is associated with up-regulation of USP-19 via p38 and ERK MAPKs. *J Cell Biochem* 2011; 112 (9): 2307–16.
  23. Rinaldi M, Maes K, de Vleeschauwer S et al. Long-term nose-only cigarette smoke exposure induces emphysema and mild skeletal muscle dysfunction in mice. *Dis Model Mech* 2012; 5 (3): 333–41.
  24. Rivers JT, White HD, Cross DB. Reinfarction after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction followed by conservative management: incident and effect of smoking. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 340–8.
  25. Аронов ДМ, Бубнова МГ, Барбараш ОЛ и др. Российские клинические рекомендации «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ: реабилитация и вторичная профилактика» (2014 г., по поручению Минздрава России, утверждены профессиональными сообществами). *Кардиосомадика*. 2014; с. 4–42. / Aronov DM, Bubnova M.G., Barbarash OL. i dr. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii «Ostryi infarkt miokarda s pod'emom segmenta ST na EKG: reabilitatsiia i vtorichnaia profilaktika» (2014 g, po porucheniiu Minzdrava Rossii, utverzhdeny professional'nymi soobsbchestvami). *Cardiosomatics*. 2014; s. 4–42. [in Russian]
  26. Frey P, Waters DD, DeMicco DA. Impact of smoking on cardiovascular events in patients with coronary disease receiving contemporary medical therapy (from the Treating to New Targets [TNT] and the Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid Lowering [IDEAL] trials). *Am J Cardiol* 2011; 107: 145–50.
  27. Sturchio A, Gianni AD, Campana B et al. Coronary Artery Risk Management Programme (CARIMAP) Delivered by a Rehabilitation Day-Hospital. *J Cardiopulmonary Rehabilitation Prevention* 2012; 32: 386–93.
  28. Prugger Ch, 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/ehb538.
  29. Bustamante MJ, Valentino G, Krkmer V et al. Patient Adherence to a Cardiovascular Rehabilitation Program: What Factors Are Involved? *Int J Clin Med* 2015; 6: 605–14.
  30. Бубнова МГ, Аронов ДМ, Оганов Р.Г. и др. (от имени исследователей). Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной практике. Российское исследование «ПЕРСПЕКТИВА» (часть I). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010; 6: 47–56. / Bubnova M.G., Aronov D.M., Oganov R.G. i dr. (ot imeni issledovatelei). Klinicheskaia kharakteristika i obshchie podkhody k lecheniiu patsientov so stabil'noi stenokardiei v real'noi praktike. Rossiiskoe issledovanie «PERSPEKTIVA» (chast' I). *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2010; 6: 47–56. [in Russian]
  31. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–81 DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106.
  32. Бокерия ЛА, Аронов ДМ, Барбараш ОЛ и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. *Кардиосомадика*. 2016; 3–4: 5–71. / Bokeria LA, Aronov D.M., Barbarash O.L. i dr. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Koronarное shuntirovanie bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa: reabilitatsiia i vtorichnaia profilaktika. *Cardiosomatics*. 2016; 3–4: 5–71. [in Russian]
  33. Cabill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews. The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library* 2013, Issue 5: CD009329. DOI: 10.1002/14651858.CD009329.pub2.
  34. Vadasz I. The first Hungarian experiences with varenicline to support smoking cessation. *Medicina Thoracalis* 2009; LXII. 1: 1–9.
  35. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2016; 387: 2507–20.
  36. Eisenberg MJ, Windle SB, Roy N et al. Varenicline for Smoking Cessation in Hospitalized Patients With Acute Coronary Syndrome. *Circulation* 2015. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019634.
  37. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL et al. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation* 2010; 121: 221–9.
  38. Prochaska JJ, Hilton JF. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 344: e2856. DOI: 10.1136/bmj.e2856.

#### 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 НМИЦ ПМ. E-mail: mbubnova@gnicpm.ru

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

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

# Неинвазивная стимуляция ангиогенеза у больных с ишемической болезнью сердца с использованием ударно-волновой терапии (обзор литературы). Часть 2

С.Т.Мацкеплишвили<sup>1,2</sup>, Б.М.Борбодоева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова». | 19991, Россия, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, к. 10;  
<sup>2</sup>ФГБНУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева». | 121552, Россия, Москва, Рублевское ш., д. 135

✉ dr.bakul@mail.ru

Статья представляет обзор опубликованных данных, посвященных важнейшей проблеме современной кардиологии – лечению ишемической болезни сердца (ИБС) при наличии дисфункции левого желудочка, а также улучшению качества жизни больных. Рассматриваются проблемы терапии ИБС в современной кардиологии, новые подходы к лечению ИБС у пациентов с невозможностью выполнения хирургической реваскуляризации либо уже перенесших реваскуляризацию миокарда. Акцент делается на безопасность и эффективность применения ударно-волновой терапии у этой категории больных.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, аортокоронарное шунтирование, терапевтический ангиогенез, ударно-волновая терапия.

**Для цитирования:** Мацкеплишвили С.Т., Борбодоева Б.М. Неинвазивная стимуляция ангиогенеза у больных с ишемической болезнью сердца с использованием ударно-волновой терапии (обзор литературы). Часть 2. КардиоСоматика. 2017; 8 (2): 30–34.

## Non-invasive stimulation of angiogenesis with shock-wave therapy in patients with coronary artery disease (literature review). Part 2

S.T.Matskeplishvili<sup>1,2</sup>, B.M.Borbodoeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lomonosov Moscow State University Medical Center. | 19991, Russian Federation, Moscow, Lomonosovsky pr-t, d. 27, k. 10;

<sup>2</sup>A.N.Bakulev Scientific Centre of Cardiovascular Surgery. | 121552, Russian Federation, Moscow, Rublevskoe sh., d. 135

✉ dr.bakul@mail.ru

The article presents a review of published data regarding the most important problem in cardiology – treatment of patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction and improvement of quality of life in this group. The review covers the contemporary management of coronary artery disease, new approaches to the treatment of coronary artery disease in patients without possibility of myocardial revascularization or having undergone revascularization. The safety and effectiveness of shock-wave therapy in this group of patients is presented.

**Key words:** coronary artery disease, stable angina, coronary artery bypass grafting, therapeutic angiogenesis, shock-wave therapy.

**For citation:** Matskeplishvili S.T., Borbodoeva B.M. Non-invasive stimulation of angiogenesis with shock-wave therapy in patients with coronary artery disease (literature review). Part 2. *Cardiosomatics*. 2017; 8 (2): 30–34.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается одним из самых распространенных заболеваний во всем мире, являясь основной (около 40%) составляющей в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Согласно различным данным, около 10 млн трудоспособного населения в Российской Федерации страдают ИБС, из них стабильной стенокардией – 30–40% (Л.А.Бокерия и соавт., 2012).

На сегодняшний день разработаны терапевтические и хирургические подходы лечения ИБС, при этом медикаментозная терапия не всегда дает длительный положительный эффект. Прямая реваскуляризация миокарда является наиболее эффективным методом улучшения качества жизни при ИБС (С.Ю.Марцевич, 2002), однако растет число больных, у которых реваскуляризация миокарда хирургическим путем технически невыполнима. Также существует немало пациентов, у которых клинические

проявления стенокардии прогрессируют, а операция коронарного шунтирования (КШ) уже выполнена и повторное вмешательство невозможно из-за ряда причин [1].

Исследование COURAGE (2007 г.) показало отсутствие существенной разницы между группами чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) по смертности, количеству инфарктов миокарда (ИМ) и других сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В исследовании BARI 2D, включающем 2368 пациентов со стабильной ИБС и сахарным диабетом типа 2 (СД 2), больные были рандомизированы к ОМТ или им проводилась реваскуляризация миокарда в виде ЧКВ или КШ. Было убедительно показано, что через 5 лет выживаемость между группами достоверно не различалась: 88,3% в группе реваскуляризации и 87,8% в группе медикаментозного лечения ( $p=0,97$ ). Важно, что число пациентов без неблагоприятных сердечно-со-

судистых событий (смерть, ИМ, инсульт) также достоверно не различалось (77,2% в группе реваскуляризации и 75,9% в группе медикаментозной терапии;  $p=0,70$ ). Таким образом, в группе больных, имеющих сочетание ИБС и СД 2, проведение ЧКВ не приводит к улучшению отдаленного прогноза по сравнению с ОМТ [4].

В связи с этим продолжается поиск новых, более эффективных методов терапии. Новым направлением в лечении ИБС является стимулирование ангиогенеза, призванного преодолеть вышеуказанные ограничения. Большая часть исследований объединилась в изучение возможностей терапевтического ангиогенеза для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. В основе внедрения этой идеи лежат работы Д.Фолькмана и соавт. [5, 6]. К новым технологиям, позволяющим неинвазивно воздействовать и стимулировать ангиогенез в зоне ишемии миокарда, относится и ударно-волновая терапия (УВТ) сердца.

В 2006 г. на конгрессе Всемирной федерации кардиологии швейцарские ученые представляли предварительные результаты первого плацебо-контролируемого исследования по использованию УВТ у пациентов со стабильной стенокардией (J.Schmid и соавт., 2006). В исследование вошли пациенты с обратимой ишемией миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ). Стандартный протокол включал проведение 9 сеансов УВТ в течение 3 мес. Воздействие осуществлялось под эхокардиографическим контролем по 50 импульсов на каждую зону ишемизированного/гибернированного миокарда плотностью энергии 0,09 мДж/мм<sup>2</sup>. Всего УВТ проводили 8 больным, в группу плацебо включили 7 пациентов. На фоне лечения улучшение клинического состояния и повышение толерантности к физической нагрузке было более выражено в группе УВТ (98±27 и 115±15 Вт;  $p=0,068$ ), чем плацебо (88±21 и 92±30 Вт;  $p=0,893$ ), что сопровождалось улучшением качества жизни больных по опроснику SF-36. Этими же авторами в 2013 г. были опубликованы результаты другого плацебо-контролируемого исследования (J.Schmid и соавт., 2013), в которое был включен 21 больной, 11 из которых в течение 3 мес были проведены 9 сеансов УВТ по стандартному протоколу. На этот раз воздействие осуществлялось по 200 импульсов на зону плотностью энергии 0,09 мДж/мм<sup>2</sup>. В группу плацебо были включены 10 пациентов. Как и ранее, более выраженный клинический эффект и повышение толерантности к физической нагрузке были отмечены у 9 из 11 пациентов в группе УВТ (80±28 и 95±28 Вт;  $p=0,036$ ), а в группе плацебо подобное улучшение отмечено только у 2 из 10 пациентов, при этом ишемический порог остался неизменным (98±23 и 107±23 Вт;  $p=0,141$ ), в данной группе также отмечалось улучшение качества жизни по опроснику SF-36. Повышения тропонина, развития аритмий и других осложнений во время лечения не наблюдалось, медикаментозное лечение оставалось неизменным на весь период лечения.

Японские ученые в 2006 г. опубликовали свои результаты пилотного исследования УВТ и в 2011 г. – результаты дальнейших наблюдений (Y.Fukumoto и соавт., 2006, 2011). Терапия проводилась 3 раза в неделю по 200 импульсов на зону с плотностью энергии 0,09 мДж/мм<sup>2</sup>. После окончания УВТ в течение года у пациентов отмечались снижение функционального класса стенокардии (с 2,7±0,2 до 1,8±0,2;

$p<0,01$ ) и количества принимаемых таблеток нитроглицерина в неделю (с 5,4±2,5 до 0,3±0,3;  $p<0,05$ ). Также эффективность терапии оценивалась по нагрузочной ОФЭКТ с талием-201. Были доказаны улучшение перфузии миокарда в зоне воздействия, а также улучшение клинического течения болезни. Другими авторами (T.Uwatoku и соавт.) в эксперименте была показана эффективность УВТ в профилактике ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) после перенесенного острого ИМ (ОИМ) [11].

УВТ применяли и в остром периоде ИМ, при этом лечение начинали на 3-й день после ИМ и у пациентов с более высокими показателями фракции выброса (ФВ) ЛЖ (42±1 и 32±1%;  $p<0,001$ ). Было продемонстрировано статистически значимое увеличение регионарного кровотока (1,7±0,2 и 1,0±0,1 мл/мин/г;  $p<0,01$ ) и количества капилляров в дистальном русле (1348±15 и 938±34;  $p<0,0001$ ) [10]. Эти же ученые выполнили ряд экспериментальных исследований на животных и клинических исследований у пациентов с тяжелым поражением коронарных артерий (КА), которым невозможно было выполнить ни ЧКВ, ни АКШ (включая плацебо-контролируемое и двойное слепое исследование). Во всех исследованиях данная процедура уменьшила клинические признаки, улучшила миокардиальную перфузию у пациентов с тяжелым поражением КА [10]. УВТ была также эффективна для профилактики развития ремоделирования желудочков после ОИМ у свиней и в усилении ангиогенеза при ишемии задней конечности у кроликов. Основываясь на исследованиях на животных, также проводили клинические исследования у пациентов с ИМ и атеросклеротическим поражением периферических артерий, в которых были получены положительные результаты, при этом отрицательные воздействия и осложнения не отмечались.

В 2006 г. в «Международном кардиологическом журнале» немецкие ученые (A.Khattab и соавт., 2006) опубликовали первые результаты использования УВТ в клинической практике. Курсы УВТ в течение 3 мес по стандартной схеме были проведены у 10 пациентов со стенокардией напряжения III–IV функционального класса (ФК) и признаками обратимой ишемии миокарда по данным ОФЭКТ. Лечение привело к значимому уменьшению среднего класса стенокардии (с 3,3±0,5 до 1,0±1,3;  $p<0,01$ ), а также суммарного индекса нарушения перфузии миокарда на нагрузке (с 8,3±2,2 до 3,0±3,1;  $p=0,02$ ). Аналогичные данные были представлены в 2007 г. на Всемирном конгрессе по ССЗ в Ванкувере (C.Naber и соавт., 2007). Авторы проводили УВТ 25 больным с рефрактерной стенокардией и наличием обратимой ишемии, которые определяли по ОФЭКТ до и после процедуры. Через 3 мес после окончания лечения отмечалось значимое снижение ФК стенокардии (с 3,22±0,43 до 2,17±0,62;  $p<0,05$ ), увеличение толерантности к физической нагрузке по данным стресс-эхокардиографии (с 52,7±24,08 до 86,5±12,97 Вт;  $p<0,05$ ). По данным радионуклидной сцинтиграфии миокарда отмечалось существенное улучшение перфузии миокарда в покое и на высоте нагрузки. В университетской клинике Эссена (Германия) было выполнено сравнительное исследование эффективности трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации (ТМЛР) и УВТ (A.Gutersohn и соавт., 2006). Показано, что через год наблюдения в обеих группах пациентов отмечались сравнимое снижение среднего ФК стенокардии, увеличение переносимости физической нагрузки (с 69,6±17,5 до 100,0±22,8 и с 72,4±20,3

до  $96,5 \pm 21,8$  Вт;  $p < 0,05$  соответственно). Полученные результаты свидетельствуют о том, что УВТ сердца не уступала по эффективности ТМЛР, при этом последняя сопровождалась развитием нарушений ритма сердца и повышением уровня кардиоспецифичных биомаркеров (креатинфосфокиназы). Более того, у ряда больных проведение ТМЛР было невозможным из-за недостаточной толщины целевой стенки миокарда (менее 6 мм).

В настоящее время накапливается обширный научный и клинический материал, касающийся проведения экспериментальных исследований на животных и использования УВТ в клиниках Китая. S.Tao и соавт. (2011 г.) провели экспериментальные работы на 25 свиньях, модель ИМ была вызвана внедрением окклюзирующего баллона в средний сегмент левой КА ( $n=20$ ). Животные с ИМ были в дальнейшем разделены на 2 группы: УВТ была выполнена в 1-й группе ( $n=15$ ) на 3-й день после ИМ, 2-ю группу ( $n=5$ ) животных с ИМ лечили без УВТ, в контрольную группу включили здоровых животных ( $n=5$ ). Лечение с использованием УВТ увеличивало продукцию иРНК сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в 1-й группе ( $p < 0,05$ ). Кроме того, плотность капилляров была значительно выше в основной группе по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Также отмечалось улучшение коллатерального кровотока в группе УВТ. Таким образом, экстракорпоральная УВТ улучшила миокардиальное капиллярное кровообращение после перенесенного ИМ.

P.Yang и соавт. (2013 г.) проводили рандомизированное двойное слепое контролируемое клиническое исследование эффективности УВТ при лечении ИБС. В исследование были включены 25 пациентов, в группу УВТ были рандомизированы 14 пациентов, в контрольную группу – 11 пациентов. УВТ проводилась стандартным методом: по 3 процедуры в неделю с интервалом 3 нед в течение 3 мес. После курса УВТ наблюдались улучшение перфузии миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, уменьшение необходимости приема нитроглицерина ( $p=0,019$  и  $0,027$  соответственно), уменьшение ФК стенокардии по Сиэтлскому опроснику, увеличение дистанции ходьбы по 6-минутному тесту, увеличение ФВ ЛЖ. Все вышеуказанные параметры в контрольной группе значительно не изменились ( $p > 0,05$ ). Никаких серьезных отрицательных воздействий после УВТ не наблюдалось.

Y.Wang и соавт. (2012 г.) сравнивали эффективность терапии УВТ, выполняемой по разным протоколам, и медикаментозной терапии. В исследование вошли 55 пациентов с выраженной ИБС, все они были разделены на 3 группы. Контрольная группа ( $n=14$ ) получала только оптимальную медикаментозную терапию. В группе А ( $n=20$ ) УВТ выполнялась 3 раза в неделю с интервалом в 3 нед в течение 3 мес, в группе В ( $n=21$ ) пациенты получали УВТ по 3 сессии в неделю без перерывом и все 9 курсов лечения были закончены в течение 1 мес. Результаты применения УВТ в обеих группах были лучше таковых в контрольной группе. Протокол УВТ с продолжительностью лечения 1 мес показал аналогичную терапевтическую эффективность по сравнению с протоколом продолжительностью в 3 мес.

С.Терекöyü (2013 г.) и соавт. на основании своих исследований выдвинули гипотезу, что УВТ можно рассматривать как метод, вызывающий ангиогенез и васкулогенез. Этот вывод основывался на том, что воздействие УВТ вызывало миграцию внутривенно

введенных эндотелиальных клеток-предшественников к ишемизированным задним конечностям у крыс. Эти же авторы в 2014 г. опубликовали результаты исследования об улучшении функции ЛЖ при использовании УВТ на модели свиней с ИБС (J.Holfeld и соавт., 2014).

С.А.Габрусенко и соавт. (2013 г.) провели оценку действия УВТ на клиническое и функциональное состояние больных с ИБС. 17 пациентов со стенокардией II–IV ФК с ИБС получали курс УВТ по стандартной схеме, помимо стенокардии у больных выявлялась сердечная недостаточность I–III ФК (согласно Нью-Йоркской кардиологической ассоциации). Общеклиническое обследование и ОФЭКТ миокарда проводились до и после курса УВТ, дополнительно оценивалась динамика содержания в плазме факторов роста – VEGF, фактора роста гепатоцитов, основного фактора роста фибробластов, а также мозгового натрийуретического пептида. Отмечалось статистически достоверное улучшение качества жизни у 80% пациентов – уменьшение количества приступов стенокардии и потребности в нитратах в 2 раза. Также значительно увеличилась толерантность к физической нагрузке и улучшились показатели перфузии миокарда, достоверно уменьшилось содержание мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP) в плазме и отмечалось повышение концентрации VEGF. Важно, что во как время проведения процедуры, так и после нее не было отмечено развития побочных нежелательных эффектов.

Ю.А.Васюком и соавт. (2010 г.) было выполнено пилотное клиническое исследование по оценке эффективности УВТ в лечении хронической сердечной недостаточности, в ходе которого 24 пациентам с ФВ ЛЖ  $< 40\%$  провели УВТ в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии. УВТ выполняли по стандартной методике по 9 сеансов в области гибернированного сегмента ЛЖ с воздействием по 100 импульсов на одну зону. После каждой недели лечения определяли уровень тропонина Т. Все пациенты прошли общеклиническое обследование и эхокардиографию (ЭхоКГ) перед началом УВТ, через 3 и 6 мес после окончания терапии. Было показано, что применение УВТ привело к значимому снижению ФК ХСН (с  $2,2 \pm 0,8$  до  $1,7 \pm 0,7$ ;  $p < 0,01$ ). Также отмечалось увеличение дистанции 6-минутной ходьбы с  $414 \pm 141$  до  $509 \pm 141$  и  $538 \pm 116$  м к 3 и 6-му месяцам соответственно ( $p < 0,01$ ). По данным ЭхоКГ, был отмечен значимый рост ФВ ЛЖ в покое с  $32,2 \pm 6,0$  до  $34,8 \pm 9,6$  и  $37,7 \pm 9,5\%$  к 3 и 6-му месяцам наблюдения соответственно. Безопасность процедуры была подтверждена анализом на тропонин Т, который во всех случаях был отрицательным. При оценке продольной систолической деформации ЛЖ по данным ЭхоКГ после терапии с УВТ отмечалось значимое ее увеличение (с  $-8,14 \pm 0,38$  до  $-8,66 \pm 0,4$  и  $-9,72 \pm 0,44\%$  к 3 и 6-му месяцам соответственно;  $p < 0,01$ ), что свидетельствовало об улучшении состояния миокарда ЛЖ. О.В.Чумакова и соавт. (2011 г.) проводили исследование пациентам со стенокардией после операции АКШ, в исследование были включены 13 пациентов с рефрактерной стенокардией, перенесших АКШ. У 12 (92%) больных в анамнезе был перенесенный ИМ, из них осложненный аневризмой ЛЖ у 4 (30,7%), артериальной гипертензией страдали 8 (61,5%) пациентов. После проведения УВТ по стандартной методике отрицательный эффект от воздействия ударной волны на миокард отсутствовал во всех случаях, также не было локальных геморрагий или болезненности во время проведения процедуры. У всех пациентов отме-

чался положительный клинический эффект, который проявлялся в значительном сокращении приступов стенокардии, причем у 3 (23%) больных со стенокардией без аневризмы ЛЖ приступы загрудинной боли прошли полностью. Дозу нитроглицерина удалось снизить с 10 и более таблеток в день до 1,7 сразу после УВТ и до 0,84 через 6 мес после лечения. По данным ЭхоКГ отмечался прирост ФВ у 11 (84,6%) больных, в том числе у 2 пациентов с наличием аневризмы ЛЖ. При холтеровском мониторинге наблюдалось уменьшение эпизодов ишемии в течение суток у всех пациентов с артериальной гипертензией, более того, сразу после проведения УВТ отмечался положительный эффект в виде снижения исходно повышенного систолического давления на 10–20 мм рт. ст.

С.А.Фросин и соавт. (2012 г.) изучали действие УВТ на показатели сердечного ритма у больных с ИБС и рефрактерной стенокардией. В исследование были включены 40 больных, получающих оптимальную базисную терапию без коррекции доз препаратов. Авторами отмечено, что по данным суточного холтеровского мониторирования ЭКГ количество эпизодов ишемии значительно уменьшилось (с  $5,1 \pm 1,8$  до  $2,1 \pm 0,8$ ;  $p < 0,01$ ), также снизилось количество желудочковых аритмий (количество желудочковых экстрасистол до УВТ составляло  $1130,1 \pm 191,9$ , а после лечения –  $619,8 \pm 88,0$ ;  $p < 0,001$ ). Тяжесть желудочковой экстрасистолии по классификации Lowry уменьшилась на 1–3 градации от исходного значения, а количество наджелудочковых экстрасистол, изначально составляющее  $2963,3 \pm 380,4$ , после курса терапии снизилось до  $1285,2 \pm 226,8$ ;  $p < 0,001$ . Достоверной динамики изменения частоты сердечных сокращений не обнаружено. Авторы указывают, что УВТ можно использовать у пациентов с ИБС, имеющих нарушения ритма.

В 2013 г. Ю.А.Васюк и соавт. провели метаанализ клинических исследований эффективности УВТ при рефрактерной стенокардии напряжения, принимая во внимание последние данные о возможных механизмах воздействия УВТ на сердце. Авторами проанализировано максимальное количество опубликованных данных, включая доклады на различных конгрессах. Суммарно в 33 изученных публикациях содержатся сведения о более чем 1 тыс. пациентов со стабильной стенокардией напряжения, прошедших курс УВТ, наблюдаемых, как правило, от 3 мес до 1 года. Практически во всех исследованиях изучалось влияние УВТ на динамику ФК стенокардии и толерантности к физической нагрузке по данным нагрузочного тестирования. Снижение ФК стенокардии в рассмотренных исследованиях варьировалось от 20 до 70%. С учетом числа пациентов в каждом исследовании средневзвешенное снижение ФК стенокардии составило 36,1%. Рост толерантности к физической нагрузке составил в среднем 37,1% (11–91%). Во всех анализируемых исследованиях проведение УВТ сопровождалось существенным снижением потребности в короткодействующих нитратах. Средневзвешенное снижение потребности в нитроглицерине составило 70,2% (64–94%).

В 2013 г. немецкие ученые опубликовали результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования CELLWAVE, проводимого пациентам с ХСН, которых лечили в Университете Гете (Франкфурт) с 2006 по 2011 г. (В. Assmus и соавт., 2013). Вначале выполнялось предварительное воздействие методом УВТ на сегменты с нарушенной сократимостью ЛЖ. Далее (через 24 ч) пациенты бы-

ли рандомизированы, чтобы получить либо внутривенное введение стволовых клеток, либо плацебо. Другая группа пациентов, получающих УВТ-плацебо, также подверглась внутривенному введению клеточного препарата. В результате было показано статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ у больных с ХСН на фоне интракоронарного введения стволовых клеток, также основная конечная точка в группе «УВТ + стволовые клетки» была значительно улучшена по сравнению группой «УВТ + плацебо».

Существуют и противоположные мнения о безопасности УВТ. Так, С.В.Яргин считает, что «ударная волна представляет собой физический фактор, который на определенном энергетическом уровне может повреждать живую ткань, а роль VEGF при атеросклерозе и ИБС двойственна: имеются клинические и экспериментальные данные в пользу участия VEGF в стимуляции роста атеросклеротических бляшек».

Таким образом, несмотря на множество проведенных клинико-инструментальных исследований по оценке эффективности и безопасности УВТ, на сегодняшний день остается немало спорных вопросов. В основном, все исследования выполнялись на небольшом числе больных, основывались на стандартных функциональных пробах, в ходе которых оценивалась глобальная сократительная функция ЛЖ, а состояние локальной сократительной способности миокарда, а также других сегментов по отношению к зоне воздействия не изучалось. Нужно отметить и недостаточное количество информации о возможных показателях повреждения миокарда. Учитывая вышеизложенное, оценка эффективности и безопасности УВТ с использованием новых индексов сегментарной функции миокарда ЛЖ, комплекса лабораторных показателей, включая динамику VEGF, уровня тропонинов, белок-связывающей жирной кислоты, С-реактивного белка представляет несомненный интерес и является крайне актуальной задачей.

## Литература/References

1. Бокерия ЛА, Гудкова РГ. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НИЦСХ им. АН. Бакулева РАМН, 2012. / Bokeriia LA, Gudkova RG. *Bolezni i vrozhdennnye anomalii sistemy krovoobrascheniia*. M.: NtSSSKh im.AN. Bakuleva RAMN, 2012. [in Russian]
2. Марцевич С.Ю. Дебюты ишемической болезни сердца: стратегия, диагностика и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2002; 1: 76–83. / Martsevich SJu. *Debiuty ishemicheskoi bolezni serdtsa: strategii, diagnostika i lecheniia*. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2002; 1: 76–83. [in Russian]
3. *Clinical trial – COURAGE 2007*. *N Engl J Med* 2007; 356. Published at [www.nejm.org](http://www.nejm.org) March 26, 2007
4. BARI 2D Study Group. *N Engl J Med* 2009; 360: 2503–15.
5. Folkman J, Klagsbrun M. *Angiogenic factors (review)*. *Science* 1987; 235: 442–7.
6. Folkman J. *A new link in ovarian cancer angiogenesis: lysophosphatidic acid and vascular endothelial growth factor expression*. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93 (10): 734–35.
7. Schmid JP et al. *WCC 2006, abstract: P2188*
8. Schmid JP, Capoferri M, Wabl A et al. *Cardiac shock wave therapy for chronic refractory angina pectoris. A prospective placebo-controlled randomized trial*. *Cardiovasc Ther* 2013; 31 (3): e1–6. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2012.00313.x1
9. Fukumoto Y, Ito A, Uwatoku T et al. *Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease*. *Coron Artery Dis* 2006; 17(1): 63–70.

10. Ito K, Fukumoto Y, Shimokawa H. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011; 11 (5): 295–302.
11. Uwatoku T et al. *Extracorporeal cardiac shock wave therapy improves left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in pigs. Coron Artery Dis* 2007; 18(5): 397–404.
12. Khattab A et al. *Extracorporeal cardiac shock wave therapy: First experience in the everyday practice for treatment of chronic refractory angina pectoris. Int J Cardiol* 2007; 121 (1): 84–5.
13. Naber C et al. *319 Non invasive cardiac angiogenesis shock wave therapy increases perfusion and exercise tolerance in end-stage CAD patients. Eur J Heart Fail Suppl* 2007; 6 (S1): 71.
14. Gutersohn A, Marlinghaus E. *Comparison of cardiac shock wave therapy and percutaneous myocardial laser revascularization therapy in endstage CAD patients with refractory angina. Eur Heart J* 2006; 27 (Abstract Suppl): 351.
15. Tao SM et al. *Extracorporeal cardiac shock wave therapy improved myocardial micro-vascular circulation after acute myocardial infarction at early stage in pigs. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2011; 42 (2): 222–6.
16. Yang P, Guo T et al. *Randomized and double-blind controlled clinical trial of extracorporeal cardiac shock wave therapy for coronary heart disease. Heart Vessels* 2013; 28. (3): 284–91.
17. Wang Y, Guo T, Ma TK et al. *A modified regimen of extracorporeal cardiac shock wave therapy for treatment of coronary artery disease. Cardiovasc Ultrasound* 2012; 10 (1): 1.
18. Tepeköylü C, Wang FS, Kozaryn R et al. *Shock wave treatment induces angiogenesis and mobilizes endogenous CD31/CD34-positive endothelial cells in a hindlimb ischemia model: implications for angiogenesis and vasculogenesis. J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 146 (4): 971–8.
19. Holfeld J et al. *Low energy shock wave therapy induces angiogenesis in acute hind-limb ischemia via VEGF receptor 2 phosphorylation. PloS ONE* 2014; 9 (8): e103982.
20. Габрусенко С.А., Малахов В.В., Шитов В.Н. и др. Опыт применения лечебного метода кардиологической ударно-волновой терапии у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2013; 53 (5): 20–6. / Gabrusenko SA, Malakhov VV, Shitov V.N. i dr. *Opyt primeneniia lechebnogo metoda kardiologicheskoi udarnovolnovoi terapii u bol'nykh ishemicheskoi bolezni'iu serdtsa. Kardiologiya*. 2013; 53 (5): 20–6. [in Russian]
21. Vasyuk YA, Hadzegova AB, Shkolnik EL et al. *Initial clinical experience with extracorporeal shock wave therapy in treatment of ischemic heart failure. Congest Heart Fail* 2010; 16 (5): 226–30.
22. Чумакова О.В. Ударно-волновая терапия рефрактерной стенокардии у пациентов после прямой реваскуляризации миокарда. *Вестн. эксперимент. и клин. хирургии*. 2011; 4 (4): 796–8. / Chumakova O.V. *Udarno-volnovaia terapiia refrakternoi stenokardii u patsientov posle priamoi revaskulizatsii miokarda. Vestn. eksperiment. i klin. kibirurgii*. 2011; 4 (4): 796–8. [in Russian]
23. Фросин С.А., Рагозин О.Н., Исакова Е.Ю. Экстракорпоральная сердечная ударно-волновая терапия: изучение антиаритмического эффекта у пациентов со стенокардией напряжения II–IV в сочетании с нарушениями ритма при локализованном воздействии на межжелудочковую перегородку миокарда. *Мир науки, культуры, образования*. 2012; 3: 278–80. / Frosin SA, Ragozin O.N., Isakova E.Yu. *Ekstrakorporal'naiia serdecnnaia udarno-volnovaia terapiia: izuchenie antiaritmicheskogo effekta u patsientov so stenokardiei napriazheniia II–IV v sochetanii s narusheniami ritma pri lokalizovannom vozdeistvii na mezhzheludochkovuiu peregorodku miokarda. Mir nauki, kul'tury, obrazovaniia*. 2012; 3: 278–80. [in Russian]
24. Васюк Ю.А., Хадзегова А.Б., Школьник Е.Л. и др. Ударно-волновая терапия сердца: особенности механизма действия и возможности применения. *Доктор.Ру*. 2013; 10 (88): 14–9. / Vasiuk Yu.A., Khadzegova AB, Shkolnik EL. i dr. *Udarno-volnovaia terapiia serdtsa: osobennosti mekhanizma deistviia i vozmozhnosti primeneniia. Doktor.Ru*. 2013; 10 (88): 14–9. [in Russian]
25. Assmus B et al. *Effect of shock wave-facilitated intracoronary cell therapy on LVEF in patients with chronic heart failure: the CELL-WAVE randomized clinical trial. Jama* 2013; 309 (15): 1622–31.
26. Яргин С.В. Об ударно-волновой терапии в кардиологии: краткое сообщение. *Укр. мед. часопис*. 2010; 2 (76): 89–90. / Iargin S.V. *Ob udarno-volnovoi terapii v kardiologii: kratkoe soobshchenie. Ukr. med. chasopis*. 2010; 2 (76): 89–90. [in Russian]

**Сведения об авторах**

**Мацкеплишвили Симон Теймуразович** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., науч. конс. МНОЦ ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В.Ломоносова»

**Борбодоева Бактыгуль Матикановна** – аспирант ФГБНУ «НЦССХ им. А.Н.Бакулева». E-mail: dr.bakul@mail.ru

— \* —

# Ивабрадин дополняет клиническую эффективность чрескожного коронарного вмешательства у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией

Д.М.Аронов, М.Г.Бубнова<sup>✉</sup>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

✉mbubnova@gnicpm.ru

Обзор посвящен роли ивабрадина в процедуре чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией. Приводятся данные о том, что реперфузия миокарда с помощью ЧКВ даже в сочетании с современной медикаментозной терапией не оказывает полного клинического эффекта. Авторы обосновывают возможность дополнения клинического эффекта ЧКВ у таких больных назначением им ивабрадина. Препарат снижает частоту сердечных сокращений в большей степени, чем при медикаментозной терапии без него.

**Ключевые слова:** чрескожное коронарное вмешательство, реперфузия миокарда, стабильная стенокардия, функциональный класс стенокардии, качество жизни.

✉mbubnova@gnicpm.ru

**Для цитирования:** Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Ивабрадин дополняет клиническую эффективность чрескожного коронарного вмешательства у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией. Кардиосоматика. 2017; 8 (2): 35–43.

## Ivabradin supplements the clinical efficacy of percutaneous coronary intervention in patients with coronary heart disease with stable angina

D.M.Aronov, M.G.Bubnova<sup>✉</sup>

National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101990, Russian Federation, Moscow, Petroverigskii per., d. 10, str. 3

✉mbubnova@gnicpm.ru

The review is devoted to the role of ivabradin in the procedure of percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with ischemic heart disease with stable angina. It is reported that reperfusion of the myocardium with PCI, even in combination with modern drug therapy, does not have a complete clinical effect. The authors substantiate the possibility of completing the clinical effect of PCI in such patients by prescribing ivabradin. The drug reduces the heart rate more than with medication without it.

**Key words:** percutaneous coronary intervention, myocardial reperfusion, stable angina, functional class of angina pectoris, quality of life.

**For citation:** Aronov D.M., Bubnova M.G. Ivabradin supplements the clinical efficacy of percutaneous coronary intervention in patients with coronary heart disease with stable angina. *Cardiosomatics*. 2017; 8 (2): 35–43.

Удивительным явлением можно считать то, что по результатам многих крупных рандомизированных исследований чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) не приводят к снижению числа серьезных клинических событий – смерти, инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, повторных госпитализаций у больных со стабильной стенокардией. Особенно ярко это было обнаружено по результатам нашумевшего исследования COURAGE, когда выяснилось, что у двух совершенно идентичных когорт больных со стенозом коронарной артерии более 70% со стабильной стенокардией через 5 лет не было обнаружено снижения указанных крайне нежелательных событий при сравнении группы больных, подвергшихся ЧКВ, и аналогичных больных, получавших медикаментозную терапию в соответствии с современными клиническими рекомендациями [1, 2]. Вместе с тем установлено, что ЧКВ уменьшает проявления стенокардии при выраженной ее форме [3–5].

Поэтому считаем, что имеет смысл познакомиться с результатами этого исследования.

### Исследование COURAGE и его результаты

Исследование было выполнено с целью выяснения вопроса: снижается ли риск смерти и нефатального ИМ у больных со стабильной стенокардией при использовании ЧКВ в сочетании с оптимальной терапией, соответствующей современным рекомендациям [1, 2, 6]?

Исследование выполнялось в 50 клинических центрах США и Канады в период с июня 1999 по январь 2004 г. В него были включены 2287 больных (средний возраст – 62±5 лет, 24% – 70 лет и старше, 15% – женщины) с объективными признаками ишемии миокарда и ангиографически подтвержденной коронарной болезнью сердца. Пациенты были рандомизированы на 2 группы лечения: 1-я – ЧКВ с имплантацией стентов в сочетании с оптимальной ме-

<b>Таблица 1. Основные клинические и ангиографические характеристики больных ИБС в исследовании COURAGE</b>			
<b>Характеристика</b>	<b>Группа ЧКВ (n=1149)</b>	<b>Группа медикаментозной терапии (n=1138)</b>	<b>Значение p</b>
Возраст, лет (M±SD)	61,5±10,1	61,8±9,7	0,54
Пол, n (%)			0,95
Мужчины	979 (85)	968 (85)	
Женщины	169 (15)	169 (15)	
Стенокардия, ФК (канадская классификация), n (%)			0,24
0	135 (12)	148 (13)	
I	340 (30)	341 (30)	
II	409 (39)	425 (37)	
III	261 (23)	221 (19)	
Продолжительность стенокардии, мес			0,53
Средняя	5	5	
Интерквартильное распределение	1–15	1–15	
Частота приступов стенокардии (напряжения или покоя) в неделю			0,83
Средняя	3	3	
Интерквартильное распределение	1–6	1–6	
Анамнез, n (%)			
Сахарный диабет	367 (32)	399 (35)	0,12
Артериальная гипертензия	757 (66)	764 (67)	0,53
Застойная сердечная недостаточность	57 (5)	51 (4)	0,59
Цереброваскулярные заболевания	100 (9)	102 (9)	0,83
Предшествующий ИМ	437 (38)	439 (39)	0,80
Предшествующая операция ЧКВ	174 (15)	185 (16)	0,49
Предшествующая операция АКШ	124 (11)	124 (11)	0,94
Нагрузочные тесты, n (%)			
Всего больных	972 (85)	977 (86)	0,84
Тредмил-тест	555 (57)	553 (57)	
Продолжительность тредмил-теста, мин	7,0±2,7	6,9±2,3	0,43
Фармакологические тесты, n (%)	417 (43)	424 (43)	
Эхокардиография, n (%)	63 (6)	54 (6)	
Радионуклидная сцинтиграфия миокарда после тредмил-теста или фармакологической пробы, n (%)	685 (70)	708 (72)	0,59
Одиночный преходящий дефект перфузии, n (%)	154 (22)	161 (23)	0,09
Множественные преходящие дефекты перфузии, n (%)	444 (65)	483 (68)	0,09
Коронарная ангиография			
Число пораженных сосудов, n (%)			0,72
1	361 (31)	343 (30)	
2	446 (39)	439 (39)	
3	341 (30)	355 (31)	
Поражение коронарных шунтов (у больных с предварительным АКШ)	77 (62)	85 (69)	0,36
Поражение проксимального отдела левой передней нисходящей артерии	360 (31)	417 (37)	0,01
Фракция выброса, %	60,8±11,2	60,9±10,3	0,86

дикаментозной терапией (n=1149); 2-я – только медикаментозное лечение (n=1138).

В табл. 1 представлены анамнестические, демографические, клинические, ангиографические данные и сопутствующие заболевания в 2 группах пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Как видно из табл. 1, по основным клиническим параметрам: среднему возрасту, ИМ в анамнезе, факторам риска, продолжительности и частоте приступов стенокардии, функциональному классу (ФК), а также результатам сцинтиграфии миокарда и коронарной ангиографии группы были сопоставимы. Примерно 40% больных в каждой группе имели в

анамнезе ИМ; 15 и 16% – перенесли в прошлом операцию ЧКВ; 11% в каждой группе перенесли аортокоронарное шунтирование (АКШ). У 65 и 67% больных соответственно обнаружены множественные дефекты перфузии миокарда. Поражение одной артерии выявлено лишь у 31% больных. Особое внимание привлекает то, что у больных, перенесших АКШ, в 62 и 69% случаев соответственно выявлено поражение коронарных шунтов. Больные наблюдались в среднем в течение 5 лет. Динамика основных факторов риска и характер медикаментозного лечения в 2 группах больных на 1, 3 и 5-м годах наблюдения показаны в табл. 2.

**Таблица 2. Динамика основных факторов риска и характер медикаментозного лечения в 2 группах больных ИБС на 1, 3 и 5-м годах наблюдения**

Показатель	Группа ЧКВ (n=1149)				Группа медикаментозного лечения (n=1138)			
	При включении	1 год	3 года	5 лет	При включении	1 год	3 года	5 лет
Число больных	1148	1031	820	423	1137	1010	824	406
АД, мм рт. ст. (M±SD)								
Систолическое	131±0,77	126±0,64	125±0,68	124±0,81	130±0,66	124±0,73	123±0,78	122±0,92
Диастолическое	74±0,33	72±0,35	70±0,52	70±0,81	74±0,33	70±0,43	70±0,52	70±0,65
ХС, мг/дл								
Общий	172±1,37	156±1,17	148±1,13	143±1,74	177±1,41	150±1,10	145±1,30	140±1,64
ХС ЛПВП	39±0,39	42±0,39	43±0,47	41±0,67	39±0,37	41±0,42	42±0,49	41±0,75
ХС ЛПНП	100±1,17	84±0,97	76±0,85	71±1,33	107±1,22	81±0,86	74±0,92	77±1,21
Триглицериды, мг/дл	143±2,96	129±2,74	124±2,79	123±4,13	149±3,03	133±2,90	126±2,84	131±4,70
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,7±0,18	28,5±0,19	29,0±0,21	29,09±0,34	28,9±0,17	29,0±0,19	29,3±0,21	29,5±0,31
Курение, n (%)	260 (23)	206 (20)	156 (19)	74 (17)	259 (23)	206 (20)	160 (19)	80 (20)
Число больных без стенокардии, n (%) <sup>‡</sup>	135 (12)	680 (66)	602 (72)	316 (74)	148 (13)	595 (58)	558 (67)	296 (72)
Медикаментозное лечение								
Число больных	1147	1044	837	428	1138	1026	838	417
ИАПФ, n (%)	669 (58)	668 (64)	536 (64)	284(66)	680 (60)	633 (62)	522 (62)	280 (62)
Блокаторы рецепторов ангиотензина, n (%)	48 (4)	93 (9)	104 (12)	49 (11)	54 (5)	99 (10)	108 (13)	67 (16)
Статины, n (%)	992 (86)	972 (93)	780 (93)	398 (93)	1014 (89)	972 (95)	769 (92)	386 (93)
Другие гиполипидемические препараты, n (%)	89 (8)	236 (23)	324(39)	211 (49)	94 (8)	251 (25)	321 (38)	224 (54)
АСК, n (%)	1097 (96)	995 (95)	792 (95)	408 (95)	1077 (95)	977 (95)	796 (95)	391 (94)
β-АБ, n (%)	975 (85)	887 (85)	705 (84)	363 (85)	1008 (89)	916 (89)	724 (86)	357 (86)
Блокаторы кальциевых каналов, n (%) <sup>*</sup>	459 (40)	415 (40)	360 (43)	180 (42)	488 (43)	501 (49)	418 (50)	217 (52)

Примечание. ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АСК – ацетилсалициловая кислота.

**Таблица 3. Первичные и вторичные конечные точки наблюдения в 2 группах больных в исследовании COURAGE**

Прогноз (первичные конечные точки)	Число событий, n (%)		ОР (95% ДИ)	Значение p
	группа ЧКВ	группа медикаментозной терапии		
Смерть и нефатальный ИМ	211 (19,0)	202 (18,5)	1,05 (0,87–1,27)	0,62
Смерть, ИМ и инсульт	272 (20,0)	213 (19,5)	1,05 (0,87–1,27)	0,62
Госпитализация в связи с ОКС	135 (12,4)	125	1,07 (0,84–1,37)	0,56

Обращаем особое внимание практических врачей на наиболее важные характеристики больных, зависящие от их приверженности лечению и правильности назначений врача.

Из табл. 2 видно, что 67 и 66% больных соответственно в основной и контрольной группах страдали артериальной гипертензией. К моменту включения больных в исследование систолическое и диастолическое артериальное давление (АД) у них уже было на целевом уровне. Это говорит о высоком качестве контроля за АД.

В исходном состоянии у больных 2 групп уровни общего холестерина (ХС) были ниже целевого уровня, так же как и уровни триглицеридов. Уровни ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) были очень близки к рекомендуемым. Это свидетельствует о том, что практические врачи действовали в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации кардиологов и добивались у больных нужного результата, хотя резервы для еще большего снижения уровня липидов имелись и были реализованы в ходе наблюдения в соответствии с протоколом исследования.

У 70% больных уровень ХС ЛПНП поддерживался на уровне меньше 85 мг/дл (<2,20 ммоль/л). Медиана ХС

ЛПНП составила 71±1,3 мг/дл (1,84±0,03 ммоль/л). Систолическое и диастолическое давление ниже 130 и 85 мм рт. ст. имели соответственно 65 и 94% больных. У 45% больных сахарным диабетом гликозилированный гемоглобин не превышал 7,0%. Иначе говоря, уровни гликозилированного гемоглобина и показателей АД были оптимальными. Кроме того, значительная часть больных соблюдала рекомендации по здоровому образу жизни: по диете – 77%, физической активности – 36–42%, число курящих, и без того низкое, сократилось с 23 до 17 и 20%. Индекс массы тела существенно не изменился, оставаясь в среднем на уровне 29 кг/м<sup>2</sup>.

Особое значение имела гиполипидемическая терапия. Показатели основных липидов крови при включении в исследование были следующими: средний уровень ХС равнялся в среднем 174 мг/дл, ЛПНП – 101 мг/дл и триглицеридов – 146 мг/дл.

У больных, леченных методом ЧКВ, всегда выполнялась полная реваскуляризация по клиническим и ангиографическим показаниям. Процедура ЧКВ считалась успешной, если по данным ангиографии отмечался нормальный коронарный кровоток и остаточный стеноз был менее 50% после баллонной дилатации и менее 20% – после имплантации стента.

В группе ЧКВ стентирование одной коронарной артерии выполнено у 59% больных, многососудистое стентирование – у 41%. В результате имплантации стента сужение коронарной артерии уменьшилось в среднем с  $82 \pm 12$  до  $19 \pm 8\%$ . ЧКВ расценено как успешное в 93% случаев по данным ангиографии и в 89% – по клиническим показателям.

Первичным критерием оценки эффективности лечения (первичной конечной точкой наблюдения) являлись все случаи смерти от любой причины и нефатального острого ИМ за период наблюдения в течение 5 лет.

### Отдаленные исходы исследования COURAGE

За время наблюдения в группе ЧКВ отмечено 211 первичных событий, а в группе консервативного лечения – 202. Кумулятивная частота первичных критериев оценки эффективности лечения (первичных конечных точек) составляла в группе ЧКВ 19,0%, а в группе консервативной терапии – 18,5% (относительный риск – ОР 1,05, 95% доверительный интервал – ДИ 0,87–1,27;  $p=0,62$ ), т.е. результаты оказались одинаковыми (табл. 3).

Не отмечено существенного различия между группами больных по суммарному показателю «смерть + инфаркт + инсульт» (20,0% против 19,5% соответственно; ОР 1,05, 95% ДИ 0,87–1,27;  $p=0,62$ ); по частоте госпитализаций в связи с острым коронарным синдромом – ОКС (12,4% против 11,8%; ОР 1,07, 95% ДИ 0,84–1,37;  $p=0,56$ ); по частоте развития ИМ (13,2% против 12,3%; ОР 1,13; 95% ДИ 0,89–1,43;  $p=0,33$ ); по смертности (7,6% против 8,3%; ОР 0,87, 95% ДИ 0,65–1,16;  $p=0,38$ ).

Частота дополнительных процедур реваскуляризации миокарда в группе ЧКВ составила 21,1%, а в группе медикаментозного лечения – 32% (ОР 0,60, ДИ 0,51–0,71;  $p<0,001$ ). К концу 5-летнего наблюдения стенокардия отсутствовала у 74% больных группы ЧКВ и у 72% – медикаментозной терапии ( $p=0,35$ ). Иначе говоря, различия в исходах и течении болезни между 2 группами не оказалось.

Этот факт может иметь далеко идущие последствия и послужить стимулом к пересмотру некоторых установок в отношении лечения больных ИБС.

Как видно из подробно представленных клинических данных о пациентах, в исследовании COURAGE группы больных были абсолютно идентичны по всем своим параметрам. Для объективной оценки результатов не хватает данных о динамике частоты сердечных сокращений (ЧСС) и числа больных с ЧСС > 80 уд/мин и ЧСС > 70 уд/мин. Медикаментозное лечение у стентированных больных предусматривало препараты, снижающие ЧСС:  $\beta$ -адреноблокаторы –  $\beta$ -АБ (85 и 86%) и антагонисты кальция (40 и 52%) соответственно у больных основной и контрольной групп ( $p>0,05$ ). Ингибиторы If-каналов не применялись. Это объясняет причину отсутствия в клинической характеристике больных такого важного показателя, как ЧСС и ее динамика в процессе наблюдения за больными.

### Новые перспективы для применения ивабрадина

В связи с тем, что в нашей стране в последние 15 лет постепенно возрастает частота реперфузионных методов лечения больных со стабильной и нестабильной стенокардией, потребность в применении ивабрадина как первого и единственного представителя ингибиторов If-каналов синусового узла

будет возрастать. Кстати, проблема применения ивабрадина в когорте больных, нуждающихся в высокотехнологичных методах реперфузии миокарда, видимо, становится актуальной повсеместно. Именно в последние 2–3 года стали появляться публикации по применению ивабрадина у больных после разных методов реперфузии миокарда (с помощью ЧКВ и коронарного шунтирования). Рассмотрим эти исследования.

В соответствии с американскими и европейскими рекомендациями по лечению стабильной стенокардии ивабрадину отводится роль средства для лечения рефрактерной стенокардии у больных с синусовым ритмом сердца, при непереносимости  $\beta$ -АБ, комбинированной терапии у больных с плохо контролируемой стенокардией [7, 8].

Кроме того, ивабрадин предлагается для лечения больных, резистентных к медикаментозному лечению, которым невозможно использовать реваскуляризацию миокарда или результаты такого лечения недостаточно эффективны [9].

Как известно, по результатам крупного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования BEUTIFUL (10 917 больных, 781 медицинский центр в 33 странах) ивабрадин показал эффективность в снижении числа фатальных и нефатальных ИМ (снижение риска на 36%;  $p<0,001$ ) и предотвращении операций коронарного шунтирования (снижение риска на 26%;  $p<0,016$ ) [10].

Ивабрадин в разных исследованиях большей частью применялся для лечения стабильной стенокардии разных ФК и особенно у лиц с тахикардией выше 80 уд/мин.

В исследовании группы авторов [11] изучалась роль внутривенного введения ивабрадина при остром ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ. Это было пилотное исследование с двойным слепым методом рандомизации и плацебо-контролем. В исследование включались больные в возрасте 40–80 лет.

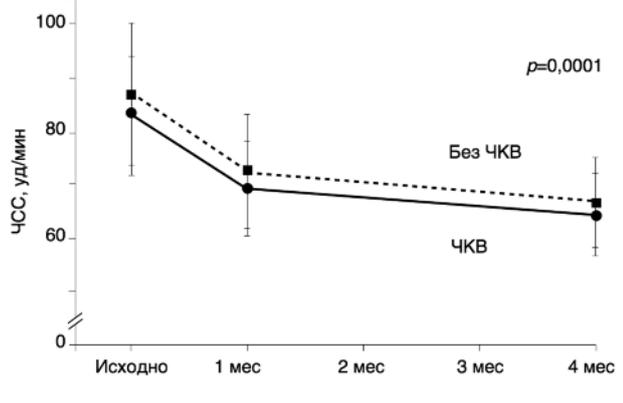
В первые 6 ч поступления в стационар всем больным производилось первичное ЧКВ, всегда эффективное. Принимали в исследование больных с синусовым ритмом и ЧСС > 80 уд/мин и систолическим АД > 90 мм рт. ст. Рандомизация производилась в соотношении: 2 больных основной группы ( $n=82$ ) vs 1 больной на плацебо ( $n=42$ ).

При поступлении больным основной группы сразу начинали внутривенное болюсное введение ивабрадина (5 мг) и далее капельное еще 5 мг в течение 8 ч или плацебо.

Первичные конечные точки наблюдения – ЧСС и АД. Было установлено, что ЧСС к 8-му часу снижалось более быстро и выражено у больных, получавших внутривенно ивабрадин ( $22,2 \pm 1,3$  vs  $8,9 \pm 1,8$ ;  $p<0,0001$ ). Не обнаружено различия между группами по отношению к АД. Не было различия также в показателях креатинкиназы-M, тропонина T и I. По данным эхокардиограммы исследования при выписке конечный эндодиастолический объем левого желудочка был равен  $87,1 \pm 28,2$  мл vs  $117,8 \pm 21,4$  мл соответственно у больных группы ивабрадина и плацебо ( $p=0,01$ ), а эндосистолический объем –  $42,5 \pm 19,0$  мл vs  $59,1 \pm 11,3$  мл соответственно ( $p=0,03$ ). Не наблюдалось различий со стороны фракции выброса левого желудочка.

Исследование показывает, что ивабрадин, вводимый внутривенно в остром периоде ИМ, достаточно быстро и существенно снижает ЧСС, не влияя на другие параметры гемодинамики.

**Рис. 1. Динамика ЧСС при приеме ивабрадина у больных со стабильной стенокардией в зависимости от применения ЧКВ и без него.**



В статье нет данных о конечных клинических точках. Исследование преследовало цель установить безопасность внутривенного использования ивабрадина при остром ИМ и влияние препарата на ЧСС. Как было показано, у больных с ЧСС > 80 уд/мин и при поступлении ЧСС снизилось в среднем на 22 уд/мин (т.е. дошло до 58 уд/мин, а в контрольной группе – до 71 уд/мин). По данным многочисленных исследований, такая разница в ЧСС, в том числе при ИМ, позволяет значительно повысить выживаемость и сократить число серьезных сердечно-сосудистых событий. Следует напомнить, что больным в этом исследовании применялось первичное ЧКВ в пределах 6 ч от начала болезни [11].

### Ивабрадин у больных ИБС со стабильной грудной жабой, перенесших процедуру ЧКВ

Авторы провели сравнительное изучение ведения больных (n=2319) со стабильной стенокардией [12]. ЧКВ было выполнено у 51,4% (n=1193), остальные больные (n=1126) служили контрольной группой. Ивабрадин назначали всем больным на фоне выполнения европейских рекомендаций по лечению стабильной стенокардии. Изучали динамику ЧСС при 1-м осмотре, через 1 и 4 мес наблюдения, частоту приступов стенокардии, количество принятых нитратов для купирования приступов, ФК стенокардии, а также показатели качества жизни (КЖ) по методике Euro Quality of life-5D score.

Больные набирались из 818 центров Германии, обладающих возможностью выполнять инвазивные вмешательства на венечных артериях. Больным 2 групп назначали ивабрадин по 5 мг 2 раза в сутки в течение 4 нед; при необходимости после этого срока дозу препарата доводили до 7,5 мг 2 раза в сутки. Больным старше 70 лет с ЧСС < 70 уд/мин разрешалось назначать ивабрадин в дозе 2,5 мг 2 раза в день.

Констатировали ЧСС, частоту приступов стенокардии, прием короткодействующих нитратов, КЖ по EQ-5D index score при включении больных в исследование, через 1 и 4 мес. Качество лечения оценивалось лечащим врачом по градациям «очень хорошо», «хорошо», «посредственно», «плохо». Больные разделялись на подгруппы с ЧСС менее 70 и более 70 уд/мин.

### Результаты исследования

В первую очередь авторы обратили внимание на динамику ЧСС у больных, перенесших ЧКВ, и больных без ЧКВ (рис. 1). Видно, что у 1-й группы больных ЧСС к заключительному исследованию сократилась с 83,1 до 69,4 уд/мин, в то время как у больных

ИБС ХСН Следите за пульсом



Если пульс идёт на приступ...

- Уменьшение симптомов ИБС и ХСН<sup>1</sup>
- Улучшение прогноза ХСН<sup>1</sup>
- Надежный контроль ЧСС<sup>1</sup>
- Комбинированная терапия с β-адреноблокаторами<sup>1</sup>



#### Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин)

**Состав\***. Таблетки, покрытые оболочкой, содержащие каждая 5 мг или 7,5 мг ивабрадина в виде ивабрадина гидрохлорида. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. **Фармакотерапевтическая группа\***. Антиангинальное средство. **Показания к применению\***. *Стабильная стенокардия у пациентов с нормальным синусовым ритмом*: при непереносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов; в комбинации с бета-адреноблокаторами при неадекватном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы бета-адреноблокатора. **Хроническая сердечная недостаточность**: для снижения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации в связи с усилением симптомов ХСН) у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин. **Способ применения и дозы\***. Кораксан® следует принимать внутрь 2 раза в сутки, утром и вечером во время приема пищи. **Стабильная стенокардия**. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки). В зависимости от терапевтического эффекта через 3-4 недели применения суточная доза препарата может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки). Если на фоне терапии препаратом Кораксан® ЧСС в покое урывается до значений менее 50 уд/мин или у больного возникают симптомы, связанные с брадикардией, необходимо уменьшить дозу препарата Кораксан® (например, до 2,5 мг (по 1/2 таблетки по 5 мг) 2 раза в сутки). Если при снижении дозы препарата Кораксан® ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы выраженной брадикардии, то прием препарата следует прекратить. **Противопоказания\***. Повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ препарата; брадикардия (ЧСС в покое менее 60 уд/мин (до начала лечения)); кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. и диастолическое АД менее 50 мм рт.ст.); тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); синдром слабости синусового узла; синоатриальная блокада; нестабильная или острая сердечная недостаточность; наличие искусственного водителя ритма; нестабильная стенокардия; атриовентрикулярная (AV) блокада III степени; одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450 3A4 (кетоконазол, итраконазол), антибиотиками группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторами ВИЧ-протеазы (нефинавир, ритонавир) и нефазодон; беременность и период кормления грудью, женщины детородного возраста, не использующие соответствующих средств контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период лактации»); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата в данной возрастной группе не изучались); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. **С осторожностью\***. Препарат не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией) или другими типами аритмий, связанными с функцией синусового узла; во время терапии следует проводить клиническое наблюдение за пациентами на предмет выявления фибрилляции предсердий (пароксизмальной или постоянной). Пациенты с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями внутрижелудочковой проводимости (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) и желудочковой диссинхронией должны находиться под пристальным контролем; Кораксан® противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 60 уд/мин (см. раздел «Противопоказания»). Если на фоне терапии ЧСС в покое урывается до значений менее 50 уд/мин или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией (такие как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия), необходимо уменьшить дозу препарата. Если при снижении дозы препарата ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией, то прием препарата Кораксан® следует прекратить. Умеренно выраженная печеночная недостаточность (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); тяжелая почечная недостаточность (КК менее 15 мл/мин); врожденное удлинение интервала QT; одновременный прием лекарственных средств, удлиняющих интервал QT; одновременный прием умеренных ингибиторов изоферментов цитохрома СУР3А4 и грейпфрутового сока; бессимптомная дисфункция левого желудочка; хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации NYHA; атриовентрикулярная блокада II степени; недавно перенесенный инсульт; пигментная дегенерация сетчатки глаза (retinitis pigmentosa); артериальная гипотензия; одновременное применение с блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БМКК), урежающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем. При возможности отсрочить плановую электрическую кардиоверсию прием препарата Кораксан® следует прекратить за 24 часа до ее проведения. При изменении гипотензивной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, принимающих Кораксан®, требуется мониторинг АД через соответствующие интервалы времени. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами\***. **Противопоказано**: сильные ингибиторы изофермента СУР3А4, антибиотики группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (нефинавир, ритонавир) и нефазодон. **Нерекомендуется**: с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT, умеренными ингибиторами изофермента СУР3А4 (дилтиазем или верапамил). **С осторожностью**: умеренные ингибиторы изофермента СУР3А4, индукторы изофермента СУР3А4, грейпфрутовый сок. **Беременность и период лактации\***. Препарат Кораксан® противопоказан для применения при беременности и кормлении грудью. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций\***. Возможное возникновение временного изменения световосприятия должно приниматься во внимание при управлении автотранспортом или другими механизмами при резком изменении интенсивности света, особенно в ночное время. **Побочное действие\***. *Очень часто*: изменения световосприятия (фотоопия). *Часто*: нечеткость зрения, брадикардия, AV-блокада I степени; желудочковая экстрасистолия, головная боль, головокружение, кратковременное повышение АД. *Нечасто*: ощущение сердцебиения, наджелудочковая экстрасистолия, тошнота, запор, диарея, одышка, вертиго, слезы мышц, гиперурикемия, эозинофилия, повышение концентрации креатинина в плазме крови, выраженное снижение АД. *Очень редко*: фибрилляция предсердий, AV-блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла. *Неуточненной частоты*: обморок, кожная сыпь, зуд, эритема, ангионевротический отек, крапивница, астеня, повышенная утомляемость, недомогание, диплопия, ухудшение зрения. **Передозировка\***. **Фармакологическое действие\***. Действие Кораксана основано исключительно на снижении ЧСС, благодаря селективному и специфическому ингибированию ионных токов I<sub>s</sub>-синусового узла. Снижение ЧСС приводит к нормализации потребления кислорода тканями сердца. Кораксан® дозозависимо снижает ЧСС и обеспечивает высокую антиангинальную и антиангинальную эффективность. **Форма выпуска\***. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 7,5 мг. По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. При расфасовке (упаковке) на российском предприятии ООО «Сердикс»: по 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

\*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин)

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



Ивабрадин	Больные с ЧКВ (n=1193)		Больные без ЧКВ (n=1126)	
	абс.	%	абс.	%
Эффективность	1170	98	1109	98
Очень хорошо	732	63	662	60
Хорошо	412	35	409	37
Посредственно	25	2	36	3
Плохо	1	<1	2	<1
Ивабрадин, переносимость	1136	95	1065	95
Очень хорошо	805	71	768	72
Хорошо	328	29	295	28
Посредственно	2	<1	2	<1
Плохо	1	<1	0	0

Рис. 2. Динамика ФК стенокардии по канадской классификации у больных со стабильной стенокардией при лечении ивабрадином в зависимости от применения ЧКВ и без него.

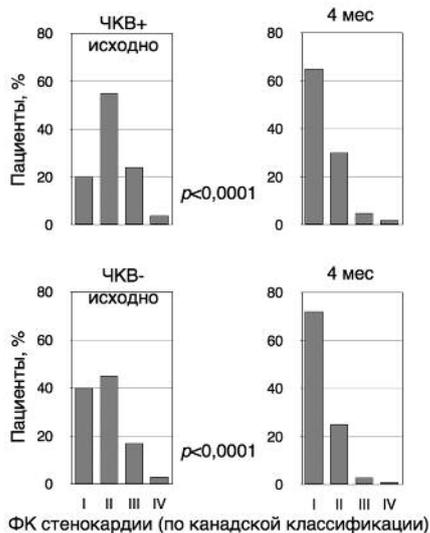
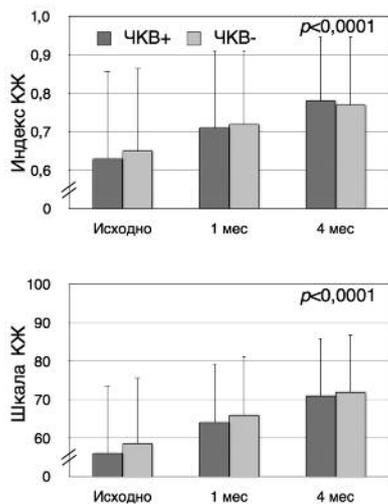


Рис. 3. Динамика показателей КЖ при приеме ивабрадина в зависимости от применения ЧКВ и без него.



без ЧКВ она снизилась с 87,0 до 72,5 уд/мин. Эти значения ЧСС в группах дополняют недостаток исследования COURAGE, где вообще не было никаких сведений о динамике ЧСС.

Обнаруженная у больных без ЧКВ умеренная тахикардия (ЧСС 72,5 уд/мин) по современным представлениям является показателем недостаточности целевого уровня ЧСС у этих пациентов.

Большее снижение ЧСС наблюдалось у больных, прошедших вмешательство с ЧКВ (69 уд/мин), что, видимо, способствовало существенному улучшению ФК стенокардии по канадской классификации. Так, у лиц с ЧКВ число людей с I ФК возросло с 19,5 до 65,2%, а у лиц без ЧКВ – с 39,7 до 71,1%. Соответственно этим изменениям у лиц с ЧКВ резко сократилось число больных с III и IV ФК – на 21,2%, а без ЧКВ – только на 11,1% ( $p < 0,0001$ ); рис. 2.

Другой важный показатель благоприятной динамики состояния больного – улучшение КЖ. На рис. 3 представлены изменения в КЖ больных, произошедшие за 4 мес приема ивабрадина как с ЧКВ, так и без него. Видно, что индекс КЖ (часть А) и шкала КЖ больных (часть В) выросли одинаково в значительной степени ( $p < 0,0001$  и  $p < 0,0001$ ) в 2 группах больных. При таких изменениях основных показателей состояния больного очевидно, что должны произойти серьезные положительные сдвиги и со стороны частных показателей: частоты приступов стенокардии, числа принимаемых за 1 нед нитратов немедленного действия (динамика этих показателей статистически высокодостоверна); рис. 4.

Обращает на себя внимание табл. 4, посвященная оценке проведенного ивабрадином лечения больных в группе с ЧКВ и без него. Напоминаем, что эта оценка у больных, прошедших и не прошедших процедуру ЧКВ, давалась лечащими врачами наблюдаемых больных. Как видно из табл. 4, оценки лечения совершенно одинаковы. Эффективность ивабрадина в каждой группе оценена врачами как «очень хорошая» и «хорошая» (98% в группе с ЧКВ, 97% – без ЧКВ). «Посредственно» и «плохо» – в 3 и 2% случаев соответственно.

## Обсуждение

Представленные данные по применению ивабрадина у больных ИБС со стабильной стенокардией у всех пациентов оцениваются как «очень хорошие» или «хорошие». Во всяком случае, оценки «посредственно» или «плохо» наблюдались у 2% больных с ЧКВ и 3% – без ЧКВ.

По результатам работы вполне обоснованно можно прийти к выводу, что в данном исследовании, в отличие от исследования COURAGE, большее значение для улучшения состояния больных со стабильной стенокардией имел факт достижения у больных значений ЧСС < 70 уд/мин, что и было достигнуто в

Таблица 5. Конечные результаты исследования

Показатель	ADDITIONS	REDUCTION	RESPONSIVE
Снижение ЧСС к концу исследования, уд/мин	-19,4	-12,4	-15,4
ФК стенокардии (канадская классификация)			
I ФК (увеличение числа лиц)	Увеличение с 29 до 68%	Неприменимо	Увеличение с 24 до 66%
II или III ФК (уменьшение числа лиц)	Снижение с 70 до 32%	Неприменимо	Снижение с 76 до 34%

рассматриваемом исследовании [12]. Следует, однако, сделать оговорку. В исследовании COURAGE больные наблюдались 5 лет, в рассматриваемом нами исследовании [12] – только 4 мес. В исследовании COURAGE отмечалось, что на 1-м году после ЧКВ у больных было меньше приступов стенокардии, чем у больных без стентирования, но в последующем разница между группами исчезла. К сожалению, авторы COURAGE не могли использовать ивабрадин – он в то время только появился в медицинской практике. Доктор K.Werdan и соавт. [12] одними из первых использовали ивабрадин в исследовании, во многом совпадающем с целями исследования COURAGE. Углубленное знакомство с применением ивабрадина в обсуждаемых исследованиях K.Werdan и соавт. [12] дает основание заключить, что недостаточная эффективность ЧКВ в исследовании COURAGE объясняется тем, что авторы были лишены возможности использовать ивабрадин, так как препарат в то время еще не был известен.

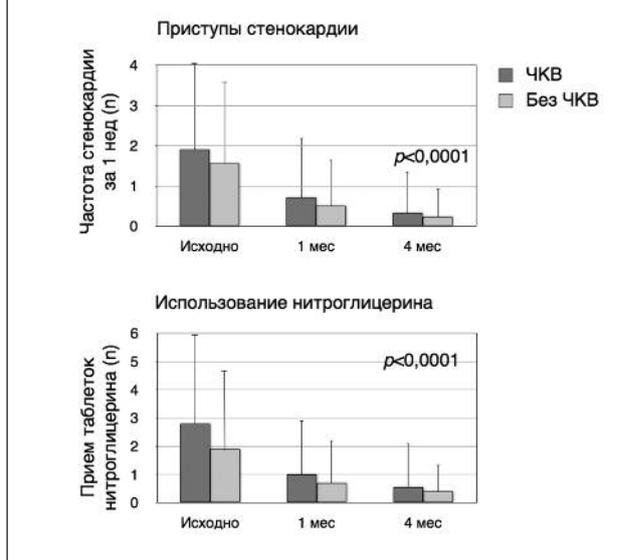
После исследования SIGNIFY тахикардию из разряда факторов риска определили маркером развития ИБС [13, 14]. Следует добавить, что в определенных группах больных (тяжелая стабильная стенокардия, не поддающаяся или трудно поддающаяся лечению) с помощью ЧКВ и лечения эффективными современными лекарствами, но без пульсурежающей терапии ивабрадином не удается достичь такого клинического эффекта, какой был достигнут в последних исследованиях с ивабрадином. Другое исследование K.Werdan и соавт. [15] состояло из 3 частей. Все они были наблюдательными проспективными. Фрагмент ADDITIONS предусматривал добавление ивабрадина к  $\beta$ -АБ (n=2330). Фрагмент REDUCTION посвящен применению ивабрадина при наличии противопоказаний или непереносимости  $\beta$ -АБ (n=4954). Фрагмент RESPONSIVE посвящен лечению ИБС ивабрадином с  $\beta$ -АБ или без них (n=1250). Продолжительность каждого фрагмента исследования – 4 мес. Средняя доза принимаемого больными ивабрадина соответственно названиям фрагментов составляла: 12,37, 10,5 и 11,1 мг в день, т.е. дозировки лекарства у всех групп больных были субмаксимальными (допустимая максимальная доза – 15 мг в день). В табл. 5 представлены конечные клинические результаты исследования в 3 когортах.

У всех групп больных к концу исследования (4 мес) произошло существенное сокращение ЧСС; в группах ADDITION и RESPONSIVE значительно выросло число больных, относящихся к I ФК стенокардии, соответственно с 29 до 68% и с 24 до 66%. В такой же степени снизилось число больных с II и III ФК стенокардии.

В России в последние годы резко увеличивается число операций коронарного шунтирования (КШ) и ЧКВ. Если КШ почти полностью восстанавливает нарушенное коронарное кровообращение у больных ИБС, то ЧКВ дает недостаточный клинический эффект, позволяющий снизить летальные исходы.

Следует ознакомиться с особенностями эффективности двух методических подходов к реваскуляриза-

Рис. 4. Динамика приступов стенокардии, прием короткодействующих нитратов и ЧСС у больных со стабильной стенокардией в зависимости от применения ЧКВ и без него.



ции миокарда. Представляем результаты метаанализа статистических данных за 1986–2003 гг. [16]. В метаанализ включены данные по выживаемости после КШ и ЧКВ у 3283 больных. Установлено, что выживаемость при КШ и ЧКВ за 28 мес была сопоставима в 2 группах (ОР при КШ – 0,87, ОР при ЧКВ – 0,48). Это значит, что, на первый взгляд, выживаемость выше при КШ. Но при статическом анализе  $p=0,6$ , т.е. различия недостоверны. Комбинированная конечная точка (смерть, нефатальные ИМ и инсульт) равнялась 8,3% при ЧКВ, 10,8 – при КШ;  $p=0,3$ . Повторная реваскуляризация потребовалась у 19% больных после ЧКВ и 4,7% – после КШ ( $p<0,00001$ ). Разница между группами значительная. Возобновление грудной жабы отмечалось у 18% после ЧКВ и 8,9% – после КШ ( $p<0,00001$ ). Исходы после КШ лучше!

Последние исследования в этом направлении свидетельствуют о том, что летальность при КШ и ЧКВ примерно одинакова, по многим другим конечным точкам операция КШ достоверно опережает результаты ЧКВ [17, 18]. Одно исследование было выполнено в 2003 г. [16], результаты других [17–19] опубликованы в 2017 г.

В этой ситуации возрастает значение ивабрадина как средства, восполняющего неполноценность проведенной процедуры реваскуляризации миокарда. Ивабрадин за счет достигаемой брадикардии не только уменьшает механическую работу левого желудочка сердца и потребность миокарда в кислороде, но и оказывает плейотропное воздействие по восстановлению нарушенной функции артериального эндотелия (F.Mangiacarра и соавт., 2016). По их данным, в группе пациентов, получающих ивабрадин, число больных, страдающих эндотелиальной дисфункцией, по результатам применения манжеточной пробы прогрессивно снижается от одного визита к после-

дующему. При сравнении исходной реактивности диаметра плечевой артерии с последующими его измерениями через 4 и 8 нед лечения ивабрадином прирост диаметра артерии с 8,7% возрос до 15%, т.е. почти в 2 раза. Установлено также, что у больных ИБС под влиянием ивабрадина резервная скорость коронарного кровотока возрастает в большей степени, чем при применении бисопролола [20]. Антиишемические и антиангинальные механизмы терапевтического действия ивабрадина представлены в нескольких работах с включением в исследования разных клинических групп больных [21–23].

Антиишемические и антиангинальные эффекты ивабрадина достигаются также за счет недавно выявленных его плейотропных эффектов:

- Возрастает резервная скорость коронарного кровообращения [20, 24].
- Восстанавливается нарушенная функция эндотелия [25].
- Увеличивается коллатеральный коронарный кровоток при физической нагрузке [26].

Исследованиями К. Werdan и соавт. [12, 15] установлен важный клинический факт: ивабрадин вне зависимости от выполнения больному со стабильной стенокардией ЧКВ оказывает весьма важный положительный клинический эффект – он не только значительно уменьшает частоту стенокардии и приема нитропрепаратов быстрого действия, но и улучшает ФК стенокардии и КЖ пациентов. Классический больной с выраженной стенокардией и доказанным стенозом одной или более артерий на 70% стенозе просвета получает от применения ивабрадина больший клинический эффект, чем от ЧКВ. Можно сказать, что ивабрадин дополняет клинические эффекты ЧКВ. Этот факт подсказывает нам необходимость добавления ивабрадина в состав медикаментозной терапии при проведении ЧКВ у больных со стабильной стенокардией, нуждающихся в реваскуляризации миокарда.

В заключение представляем благоприятные данные по успешному участию наших исследователей в крупном международном проекте CLARIFY с участием больных ИБС со стабильной стенокардией. В исследовании приняли участие 45 стран, в том числе и Россия. Недавно появилось сообщение о результатах 5-летнего наблюдения за 2249 больными российской части исследования [27]. Выяснилось, что в когорте больных России частота приступов стенокардии снизилась на 65,5%, в европейских странах – на 39,5%, в других странах – на 37,0. ЧСС < 60 уд/мин была достигнута у российских больных в 17,4% случаев, у европейских – в 25,4%, у больных других стран – в 23,4%. К концу 5-летнего наблюдения у российских больных достижение ЧСС < 70 уд/мин наблюдалось чаще, чем у других групп больных. Снижение летальности за 5 лет в российской части исследования было больше, чем во всех других группах (снижение ОР 0,87;  $p < 0,03$ ).

## Литература/References

1. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al. The evolving pattern of symptomatic coronary artery disease in the United and Canada: baseline characteristics of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial. *Am J Cardiol* 2007.
2. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al. Design and rationale of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial Veterans Affairs Cooperative Studies Program no.424. *Am Heart J* 2006; 15 (6): 1173–9.
3. *Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial*. *Lancet* 1997; 350 (9076): 461–8.
4. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC et al. Second Randomized Intervention Treatment of Angina (Rita-2) Trial Participants. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42 (7): 1161–70.
5. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. *Veterans Affairs CME Investigators. N Engl J Med* 1992; 326 (1): 10–6.
6. Weintraub WS, Barnett P, Chen S et al. Economics methods in the Clinical Outcomes Utilizing percutaneous coronary Revascularization and Aggressive Guideline-driven drug Evaluation (COURAGE) trial. *Am Heart J* 2006; 151 (6): 1180–5.
7. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34 (38): 2949–3003.
8. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2012; 126 (25): e354–e471.
9. Godino C, Colombo A, Margonato A. Ivabradine in Patients with Stable Coronary Artery Disease: A Rationale for Use in Addition to and Beyond Percutaneous Coronary Intervention. *Clin Drug Investig* 2017; 37 (2): 105–20.
10. Fox K, Ford I, Steg PG et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372 (9641): 807–16.
11. Steg P, Lopez-de-Sa E, Schiele F et al. VIVID (e Valuation of the Intra Venous If inhibitor ivabradine after ST segment elevation myocardial infarction) investigators. Safety of intravenous ivabradine in acute ST-segment elevation myocardial infarction patients treated with primary percutaneous coronary intervention: a randomized, placebo-controlled, double-blind, pilot study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2013; 2 (3): 270–9.
12. Werdan K, Ebelt H, Nuding S et al. Ivabradine in combination with beta-blockers in patients with chronic stable angina after percutaneous coronary intervention. *Adv Ther* 2015; 32 (2): 120–37.
13. Fox K, Ford I, Steg PG et al; SIGNIFY Investigators. Bradycardia and atrial fibrillation in patients with stable coronary artery disease treated with ivabradine: an analysis from the SIGNIFY study. *Eur Heart J* 2015; 36 (46): 3291–6.
14. Perna GP, Battistoni I, Angelini L. Heart rate modulation in stable ischemic heart disease: what we have learned from the SIGNIFY study? *G Ital Cardiol (Rome)* 2015; 16 (3): 155–60.
15. Werdan K, Ebelt H, Nuding S et al; on behalf of the ADDITIONS Study Investigators. Ivabradine in combination with Metoprolol improves symptoms and quality of life in patients with stable angina pectoris: a post hoc analysis from the ADDITIONS trial. *Cardiology* 2016; 133: 83–90.
16. Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Agostoni P et al; Stenting versus surgical bypass grafting for coronary artery disease: systematic overview and meta-analysis of randomized trials. *Ital Heart J* 2003; 4 (4): 271–80.
17. Moreyra AE, Maniatis GA, Gu H et al; Myocardial Infarction Data Acquisition System (MIDAS 28) Study Group. Frequency of Stroke After Percutaneous Coronary Intervention or Coronary Artery Bypass Grafting (from an Eleven-Year Statewide Analysis). *Am J Cardiol* 2017; 119 (2): 197–202.

18. Chang M, Lee CW, Abn JM et al. Outcomes of Coronary Artery Bypass Graft Surgery Versus Drug-Eluting Stents in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65 (3): 625–30.
19. Iqbal MB, Ilesley C, De Robertis F et al. Comparison of Outcomes of Coronary Artery Bypass Grafting Using Internal Mammary Graft Versus Percutaneous Coronary Intervention for Isolated Proximal Left Anterior Descending Narrowing. *Am J Cardiol* 2017; 119 (5): 719–26.
20. Taglimonte E, Cirillo T, Rigo F et al. Ivabradine and Bisoprolol on Doppler-derived coronary flow velocity reserve in patients with stable coronary artery disease: beyond the heart rate. *Adv Ther* 2015; July 22.
21. Borer JS, Heuzey JY. Characterization of the heart rate-lowering action of ivabradine, a selective I(f) current inhibitor. *Am J Ther* 2008; 15 (5): 461–73.
22. Ruzyllo W, Tendera M, Ford I et al. Antianginal efficacy and safety of Ivabradine compared with amlodipine in patients in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomized, double blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs* 2007; 67 (3): 393–405.
23. Tardif JC, Ponikowski P, Kaban T. Efficacy of the I (f) current inhibitor ivabradine patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy at 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009; 30 (5): 540–8.
24. Skolidis EI, Hamilos MI, Chlouwerakis G et al. Ivabradine improves coronary flow reserve in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2011; 215 (1): 160–5.
25. Mangiacapra F, Colaïori, Ricottini E et al. Heart Rate reduction by Ivabradine improvement of endothelial function in patients with coronary artery disease: the RIVENDEL study. *Clin Res Cardiol* 2017; 106 (1): 69–75.
26. Gloekler S, Traupe T, Stoller M et al. The effect of heart rate reduction by Ivabradine on collateral function in patients with chronic stable coronary artery disease. *Heart* 2014; 100 (2): 160–6.
27. Sbalnova SA, Oganov RG; on behalf of the participants registry clarify. Five Year Dynamics of Main Clinical Symptoms in Patients With Ischemic Heart Disease in Russia in Comparison With Other Countries (the CLARIFY Registry). *Kardiologia*. 2017.

#### Сведения об авторах

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

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

— \* —

# Факторы риска субклинического атеросклероза у женщин с ожирением

Н.Н.Шенкова<sup>1,2</sup>, Г.А.Чумакова<sup>1,3</sup>, Н.Г.Веселовская<sup>3,4</sup>, Е.С.Осипова<sup>1</sup>, А.В.Отт<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. 656038, Барнаул, пр-т Ленина, д. 40;

<sup>2</sup>ЗАО «Санаторий «Россия»». 659900, Россия, Белокуриха, ул. Славского, д. 34;

<sup>3</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». 650002, Россия, Кемерово, Сосновый б-р, д. 6;

<sup>4</sup>КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер». 656055, Россия, Барнаул, ул. Малахова, д. 46

✉ ninashenkova@mail.ru

*Цель исследования* – изучить метаболические факторы риска субклинического атеросклероза у женщин с ожирением.

*Материал и методы.* В исследование были включены женщины (n=89) 30–60 лет (50,6±6,6 года) с окружностью талии более 80 см без клинических проявлений ишемической болезни сердца и атеросклероза другой локализации. По результатам дуплексного исследования брахиоцефальных артерий (БЦА) были сформированы 2 группы сравнения: 1-я (n=60) – без признаков атеросклероза БЦА и 2-я (n=29) – с признаками атеросклероза БЦА. Проводились определение основных и дополнительных метаболических факторов риска, адипокинов висцеральной жировой ткани, грелина, эхокардиография с определением толщины эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ).

*Результаты.* У женщин во 2-й группе выявлены более высокие показатели холестерина липопротеидов низкой плотности – 3,7 (2,9; 4,6) ммоль/л, аполипопротеина В – 1,32±0,29 г/л, С-реактивного белка – 2,8±0,96 мг/л, лептина – 20,0 (16,4; 23,1) нг/мл и тЭЖТ – 7 (6; 8) мм – и более низкие показатели аполипопротеина А1 – 1,16±0,31 г/л, грелина – 40,7 (39,1; 42,8) пг/дл.

*Заключение.* Наличие субклинического атеросклероза БЦА у женщин с ожирением ассоциировалось с более высокими показателями количества висцеральной жировой ткани (тЭЖТ), воспалительной активностью плазмы (С-реактивный белок), нейрогуморальными нарушениями (лептин, грелин).

**Ключевые слова:** субклинический атеросклероз, кардиоваскулярный риск, висцеральное ожирение.

**Для цитирования:** Шенкова Н.Н., Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. и др. Факторы риска субклинического атеросклероза у женщин с ожирением. CardioСоматика. 2017; 8 (2): 44–50.

## Risk factors of subclinical atherosclerosis of obesity women

N.N.Shenkova<sup>1,2</sup>, G.A.Chumakova<sup>1,3</sup>, N.G.Veselovskaya<sup>3,4</sup>, E.S.Osipova<sup>1</sup>, A.V.Ott<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Altay State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 656038, Russian Federation, Barnaul, pr-t Lenina, d. 40;

<sup>2</sup>Sanatorium «Russia». 659900, Russian Federation, Belokurikha, ul. Slavskogo, d. 34;

<sup>3</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 650002, Russian Federation, Kemerovo, Sosnovyi b-r, d. 6;

<sup>4</sup>Altay Regional Cardiology Dispensary. 656055, Russian Federation, Barnaul, ul. Malakhova, d. 46

✉ ninashenkova@mail.ru

*Research objective:* study the metabolic risk factors (RF) of subclinical atherosclerosis of obese women.

*Material and methods.* 89 women have been included in research, 50.6±6.6 years old with abdominal obesity and waist circumference >80 cm without coronary heart disease and atherosclerosis of other localisation. According to the results of the ultrasound study of brachiocephalic arteries (BCA), two groups were formed for comparison: Group 1 (n=60) without atherosclerosis BCA, Group 2 (n=29) with atherosclerosis BCA. Definitions of classical and additional metabolic RF, of adipokines of visceral adipose tissue (VAT) and ghrelin were spent to the surveyed patients. The thickness of epicardial fat (tEF) was defined at transthoracic echocardiography.

*Results.* In the group 2 there were the highest indexes of: LDL 3.7 (2.9; 4.6) mmol/L, Apo B 1.32±0.29 g/L, CRP 2.8±0.96 mg/l, leptin 20.0 (16.4; 23.1) ng/ml, tEF 7 (6; 8) mm; lower indexes of Apo A1 1.16±0.31 g/l and ghrelin 40.7 (39.1; 42.8) pg/dl.

*Conclusion.* The signs of subclinical atherosclerosis of the carotid arteries of obese women were associated with higher amount of VAT (tEF), inflammatory activity of plasma (CRP) and neurohumoral disorders (leptin, ghrelin).

**Key words:** subclinical atherosclerosis, cardiovascular risk, visceral obesity.

**For citation:** Shenkova N.N., Chumakova G.A., Veselovskaya N.G. et al. Risk factors of subclinical atherosclerosis of obesity women. Cardiosomatics. 2017; 8 (2): 44–50.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире, в том числе и в России. Особенно важно, что абсолютное число смертей от ССЗ у женщин в России значительно больше, чем у мужчин [1]. У женщин наблюдается худший прогноз течения ишемической болезни сердца (ИБС) по сравнению с мужчинами, причем в последние годы прослеживается тенденция к увеличению числа случаев ИБС среди молодых женщин [2, 3].

Известно, что фатальные осложнения ССЗ часто дебютируют на фоне относительного здоровья. Субклинический атеросклероз является стадией хронического медленно прогрессирующего заболевания, начинающегося, как правило, в молодом возрасте. От 59 до 76% лиц, имеющих субклинический атеросклероз, входят в группу низкого и среднего риска при оценке кардиоваскулярного риска по наиболее известным шкалам [4, 5]. В ряде исследований показано, что распространенность субклинического атеро-

Таблица 1. Клиническая характеристика групп сравнения

Клиническая характеристика пациентов	Группа 1 (n=60)	Группа 2 (n=29)	p
Возраст, лет (M±SD)	49,7±6,9	52,6±5,5	0,060
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (M±SD)	31,2±3,9	33,4±4,7	0,711
ОТ, см (M±SD)	90,7±7,1	93,9±6,7	0,058
САД, мм рт. ст., Med (M±SD)	137,24±17,28	142,13±11,22	0,258
ДАД, мм рт. ст., Med (M±SD)	86,43±11,17	91,25±19,34	0,023
АГ, n (%)	30 (50)	17 (58,6)	0,591
Табакокурение, n (%)	11 (18,3)	5 (17,2)	0,866
Наследственность, отягощенная по ССЗ, n (%)	43 (71,7)	24 (82,8)	0,382
Наследственность, отягощенная по ИМТ, n (%)	39 (65,0)	20 (69,0)	0,895
Менопауза, n (%)	29 (48,3)	16 (55,2)	0,705

Примечание. ДАД – диастолическое артериальное давление.

склероза среди женщин составляет до 40% [6, 7]. Причем только в 50% случаев ИБС у женщин связана с предшествующим наличием «классических» факторов риска (ФР) [2].

В последние годы изучено и доказано, что важная роль в риске развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ожирением связана с нейрогуморальной активностью висцеральной жировой ткани (ВЖТ). Женщины, как правило, имеют более высокую степень ожирения на протяжении всей жизни; этот ФР у женщин имеет значительное социальное значение, так как связан с нарушением репродуктивного здоровья, осложнением течения беременности и возможной неонатальной заболеваемостью [8].

При прогрессировании ожирения гиперплазия и гипертрофия адипоцитов происходят параллельно в эктопических локальных жировых депо, в том числе и в эпикардиальном. Находясь в непосредственной близости от миокарда, эпикардиальная жировая ткань (ЭЖТ) оказывает местное паракринное и эндокринное влияние через систему адипокинов, хемокинов, цитокинов и пептидов, как и любые другие локальные жировые депо [9]. Ранее роль эпикардиального ожирения в риске ССЗ изучалась только у мужчин или на смешанной популяции, несмотря на гендерные различия в количестве и распределении ВЖТ.

Одним из актуальных направлений в кардиологии являются изучение маркеров субклинического атеросклероза, а также стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений у женщин с ожирением с учетом степени висцерального ожирения и его нейрогуморальной активности.

*Цель* – изучить метаболические ФР развития субклинического атеросклероза у женщин с ожирением.

## Материал и методы

В исследование были включены 89 женщин (50,6±6,6 года) с абдоминальным ожирением и окружностью талии (ОТ)>80 см без клинических проявлений ИБС и атеросклероза другой локализации. Всем женщинам было проведено дуплексное исследование брахиоцефальных артерий (БЦА) с цветным доплерокартированием. Верхней границей нормы принята толщина комплекса интима–медиа (ТКИМ)<0,9 мм, согласно шкале рекомендаций Европейского общества гипертензии/Европейского общества кардиологов 2003, 2007 гг. Увеличение ТКИМ до 1,3–1,5 мм или локальное утолщение на 0,5 мм (или на 50% от ТКИМ в близлежащих участках) трактовалось как наличие атеросклеротической бляшки, согласно рекомендациям Американского

общества эхокардиографии/Общества сосудистой медицины и биологии 2008 г.

Таким образом, были сформированы 2 группы сравнения: без признаков субклинического атеросклероза БЦА – 1-я группа (n=60) и с признаками субклинического атеросклероза БЦА – 2-я группа (n=29).

Всем женщинам проводилась оценка метаболических ФР: определение уровней общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), глюкозы крови, С-реактивного белка (СРБ). Проводили тест на толерантность к глюкозе. Определение аполипопротеинов А1 (АpoA1) и В (АpoB) проводили с помощью метода иммунотурбидиметрии. Определение уровней лептина, адипонектина и грелина проводили методом иммуноферментного анализа.

Велоэргометрия проводилась на аппарате Tunturi (Финляндия) с программным обеспечением «Валента» для исключения стенокардии напряжения и безболевой ишемии миокарда.

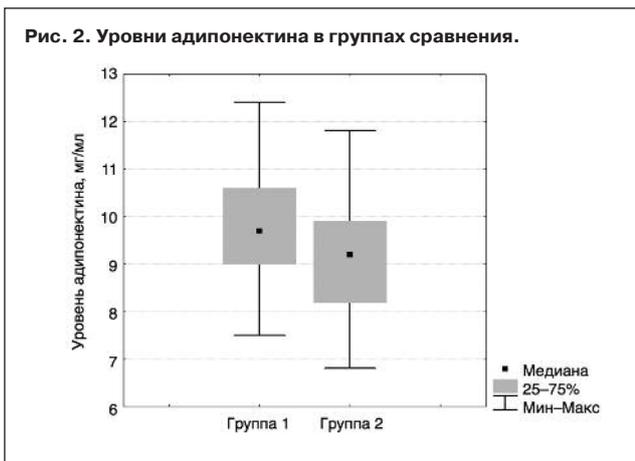
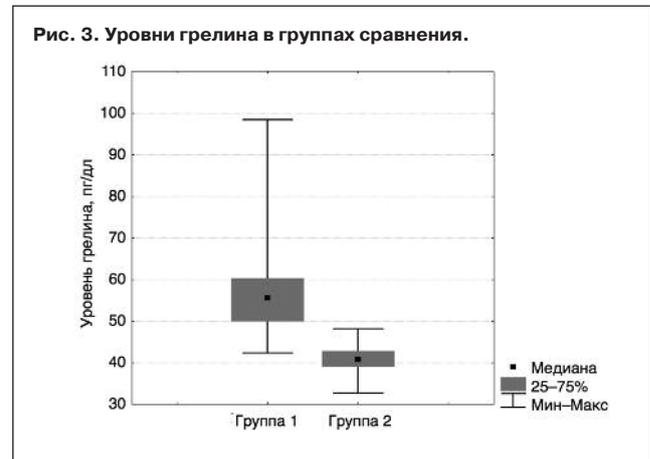
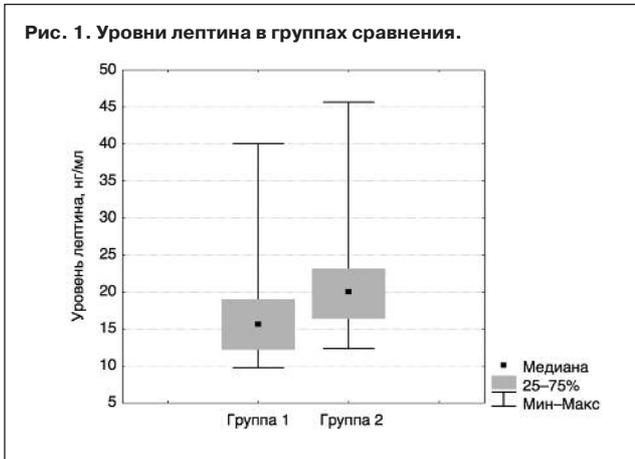
Толщина ЭЖТ измерялась с помощью трансторакальной эхокардиографии на ультразвуковой системе Vivid S6 (General Electrics, США) секторным широкополосным многочастотным датчиком 3S-RS с диапазоном частот 1,5–3,6 МГц. Линейная толщина ЭЖТ (тЭЖТ) измерялась в миллиметрах за свободной стенкой правого желудочка в диастолу в парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка в В-режиме по линии, максимально возможно перпендикулярной аортальному кольцу, которое использовалось как анатомический ориентир.

Дуплексное сканирование БЦА проводилось на аппарате Vivid S6 (General Electrics, США) линейным широкополосным многочастотным датчиком 8L-RS с диапазоном частот 4–13,3 МГц. Сканирование проводилось в В-режиме, в импульсно-волновом доплеровском режиме и в режиме цветного доплеровского картирования общей сонной артерии (ОСА) от устья до области бифуркации, внутренней сонной артерии и наружной сонной артерии в поперечном и продольном сечениях. Исследование этих артерий проводили для выявления атеросклеротической бляшки, оценки и измерения ТКИМ.

Статистический анализ данных проводился с помощью программ Statistica 6.1 и MS Excel 2007. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующий  $p < 0,05$ . Дескриптивные статистики в тексте представлены как M±SD, где M – среднее, SD – стандартное отклонение при нормальном распределении, и как Med (ВКв; НКв), где Med – медиана, ВКв – верхний квар-

**Таблица 2. Сравнительный анализ метаболических ФР в группах сравнения**

Метаболические факторы	Группа 1 (n=60)	Группа 2 (n=29)	p
ОХС, ммоль/л	5,8±0,91	5,9±0,68	0,486
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,38±0,25	1,28 ±0,18	0,076
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,2 (2,5; 3,9)	3,7 (2,9; 4,6)	0,022
ТГ, ммоль/л	1,3 (1,05; 1,6)	1,4 (1,2; 1,7)	0,055
Сахар крови, ммоль/л	5,0 (4,7; 5,3)	5,0 (4,7; 5,2)	0,773
тЭЖТ, мм	3 (2; 4)	7 (6; 8)	<0,001



тиль, НКв – нижний квартиль при ненормальном распределении. Проверка нормальности распределения вероятности количественных признаков в группах сравнения проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Более 80% всех количественных признаков в группах сравнения не имели нормального распределения, поэтому для оценки статистически значимых различий между количественными признаками использовался непараметрический U-критерий Манна–Уитни. При проведении частотного анализа использовался тест Пирсона  $\chi^2$ .

**Результаты**

Нами был проведен сравнительный анализ клинических ФР в группах сравнения (табл. 1).

Таким образом, группы с наличием и отсутствием субклинического атеросклероза не различались по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), ОТ, наличию артериальной гипертензии (АГ), отягощенной наследственности и наличию менопаузы, а также по статусу курения.

При анализе метаболических ФР не отмечалось статистически значимых различий между группами

по уровням ОХС, ХС ЛПВП, ТГ, систолическому артериальному давлению (САД), глюкозе крови. Но во 2-й группе отмечались более высокие показатели ХС ЛПНП – 3,7 (2,9; 4,6) ммоль/л – по сравнению с 1-й группой – 3,2±0,86 ммоль/л ( $p=0,022$ ). Также во 2-й группе выявлены более высокие показатели тЭЖТ – 7 (6; 8) мм, чем в 1-й – 3 (2; 4) мм ( $p<0,001$ ); табл. 2.

При анализе дополнительных метаболических ФР было выявлено, что во 2-й группе ApoA1 были ниже и составили 1,16±0,31 г/л по сравнению с 1-й группой – 1,51±0,29 г/л ( $p<0,001$ ); уровень ApoB во 2-й группе был выше и составил 1,32±0,29 г/л ( $p<0,001$ ). Во 2-й группе уровень СРБ был значимо выше, чем в 1-й ( $p<0,001$ ); табл. 3.

При проведении сравнительного анализа показателей адипокинов ВЖТ выявлено, что уровень лептина во 2-й группе составил 20,0 (16,4; 23,1) нг/мл и был выше, чем в 1-й – 15,6 (12,3; 19,0) нг/мл ( $p<0,001$ ). Уровни адипонектина в группах не различались ( $p=0,050$ ); рис. 1, 2.

При проведении анализа показателей грелина в группах сравнения было выявлено, что во 2-й группе уровень грелина составил 40,7 (39,1; 42,8) пг/дл, что было значимо меньше, чем в 1-й группе – 55,5 (50,0; 60,2) пг/дл ( $p<0,001$ ); рис. 3.

В нашем исследовании в группах сравнения была проведена оценка кардиоваскулярного риска по трем наиболее часто используемым в клинической практике шкалам: SCORE, Framingham и PROCAM (табл. 4).

Таким образом, при оценке кардиоваскулярного риска по шкале PROCAM только у 24,1% женщин с наличием субклинического атеросклероза магистральных артерий определялся высокий риск, а 75,9% женщин с наличием атеросклероза имели низкий риск. Также по шкале PROCAM в группе с отсутствием признаков атеросклероза магистральных артерий высокий риск выявлен у 8,3% женщин. При оценке кардиоваскулярного риска по шкалам SCORE и Framingham у женщин с наличием атеросклероза магист-

**КРЕСТОР - первый и единственный статин\*,  
доказавший снижение общей смертности  
в рамках первичной профилактики  
сердечно-сосудистых осложнений<sup>1-3</sup>**



**КРЕСТОР®.  
КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.**

Регистрационный номер:  
П N015644/01, ЛП-000226. Торговое  
название: Крестор®. Международное  
непатентованное название: розувастатин.  
Лекарственная форма: таблетки, покрытие

плёночной оболочкой. Показания к применению. 1.

Первичная гиперхолестеринемия по Фредриксону (тип IIa,  
включая семейную гиперхолестеринемия) или  
смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда

диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические  
упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными. 2. Семейная  
гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей

терапии (например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна. 3.  
Гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) в качестве дополнения к диете. 4. Для замедления прогрессирования

атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и  
ХС-ЛПНП. 5. Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у  
взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для  
женщин; повышенная концентрация С-реактивного белка (>2 мг/л) при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как  
артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС). Противопоказания. Для таблеток 5 мг,  
10 мг и 20 мг: повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; заболевания печени в активной фазе, включая  
стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сывороте крови (более чем в 3 раза по  
сравнению с верхней границей нормы); выраженные нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин); миопатия; одновременный приём  
циклоспорина; у женщин: беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов контрацепции; пациентам, предрасположенным к  
развитию миотоксических осложнений; непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит  
лактозу). Для таблеток 40 мг: повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; одновременный приём  
циклоспорина; у женщин: беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов контрацепции; заболевания печени в активной фазе,  
включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сывороте крови (более чем в 3  
раза по сравнению с верхней границей нормы) пациентами с факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза, а именно: почечная  
недостаточность средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин), гипотиреоз, личный или семейный анамнез мышечных заболеваний,  
миотоксичность на фоне приёма других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе, чрезмерное употребление алкоголя, состояния,  
которые могут привести к повышению плазменной концентрации розувастатина, одновременный приём фибратов, пациентам азиатской расы,  
непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). С осторожностью. Для таблеток  
5 мг, 10 мг и 20 мг: наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анамнез  
наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при использовании других ингибиторов  
ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; чрезмерное употребление алкоголя; возраст старше 65 лет; состояния, при которых отмечено повышение  
плазменной концентрации розувастатина; расовая принадлежность (азиатская раса); одновременное назначение с фибратами; заболевания печени  
в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжёлые метаболические, эндокринные или  
электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки. Для таблеток 40 мг: почечная недостаточность средней степени тяжести  
(КК более 60 мл/мин); возраст старше 65 лет; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические  
вмешательства, травмы, тяжёлые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки.  
Побочное действие. Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме препарата Крестор®, обычно выражены незначительно и проходят  
самостоятельно. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных эффектов носит, в основном,  
дозозависимый характер. К часто встречающимся нежелательным эффектам (>1/100, <1/10) относятся: сахарный диабет 2-го типа; головная боль,  
головокружение; запор, тошнота, боли в животе; миалгия; астенический синдром. У пациентов, получающих Крестор®, может выявляться  
протенинурия. В большинстве случаев протенинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или  
прогрессирующего существующего заболевания почек. \* - Полную редакцию раздела «Побочное действие» смотрите в полном варианте инструкции  
Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация  
предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз», Россия 125284 Москва, ул. Беговая, д.3, стр.1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс:  
+7 (495) 799 56 98. Дата утверждения – 23.08.2016

**ОРИГИНАЛЬНЫЙ РОЗУВАСТАТИН**

**КРЕСТОР**  
**ОБЪЕДИНЯЕТ ПОКОЛЕНИЯ<sup>1</sup>**

**AstraZeneca** 

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

\* По данным исследований статинов по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (розувастатин – JUPITER [1], аторвастатин – WOSCOPS [2], аторвастатин – ASCOT-LLA [3])

1, Ridker P et al, N Eng J Med 2008;359: 2195-2207. 2, Simes J, et al, European Heart Journal 2002 23(3):207-215.

3, Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al, Lancet.2003 Apr 5;361 (9364):1149-58.

ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз», 125284 Москва, ул. Беговая, 3, стр.1. Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98, www.astrazeneca.ru

CRE-RU-2460-18/07/2017

Реклама

  
**КРЕСТОР®**  
розувастатин  
объединяет поколения!

**Таблица 3. Сравнительный анализ дополнительных ФР в группах сравнения**

	Группа 1 (n=60)	Группа 2 (n=29)	p
АроА1, г/л	1,51±0,29	1,16±0,31	<0,001
АроВ, г/л	0,93±0,19	1,32±0,29	<0,001
СРБ, мг/л	1,0 (0,9; 1,55)	2,8 (2,2; 3,6)	<0,001

**Таблица 4. Суммарный индивидуальный сердечно-сосудистый риск в группах сравнения**

Суммарный риск	Группа 1 (n=60)	Группа 2 (n=29)
Шкала SCORE		
<10%	60 (100%)	29 (100%)
>10%	–	–
Шкала Framingham		
<20%	60 (100%)	29 (100%)
≥20%	–	–
Шкала PROCAM		
<20%	55 (91,7%)	22 (75,9%)
≥20%	5 (8,3%)	7 (24,1%)

ральных артерий не было получено высокого расчетного риска.

### Обсуждение

В нашем исследовании не было выявлено значимых различий между группами сравнения по традиционным ФР. При анализе метаболических ФР у женщин с признаками атеросклероза БЦА были выявлены более высокие показатели уровней ХС ЛПНП, лептина, АроВ, СРБ и более высокие показатели тЭЖТ, также в этой группе были выявлены более низкие показатели уровней АроА и грелина.

В одном из проведенных исследований у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) выявлено, что более высокий уровень ХС ЛПНП ассоциировался с выраженным утолщением ТКИМ ОСА [10]. В другом исследовании в Бразилии (женщины, 55±5 лет, n=97, средняя продолжительность менопаузы 5,8 года) также была выявлена взаимосвязь субклинического атеросклероза с уровнем ХС ЛПНП [11].

Известно, что АроА1 и АроВ являются более чувствительными предикторами неблагоприятного прогноза атеросклероза, чем ХС ЛПНП. В нашем исследовании у женщин с атеросклерозом магистральных артерий были выявлены более низкие значения АроА1 и более высокие значения АроВ. Ранее также выявлена взаимосвязь высоких уровней АроВ с поражением сонных артерий у женщин старше 60 лет без клинических проявлений атеросклероза [12]. Более того, была доказана взаимосвязь низкого уровня АроА1 и высокого уровня АроВ с субклиническим атеросклерозом магистральных артерий у женщин в Индии [13].

В нашем исследовании группы не отличались по общепринятым показателям ожирения (ОТ, ИМТ), но были выявлены различия по среднему показателю тЭЖТ, который является маркером висцерального ожирения [14]. Доказано, что эпикардиальное ожирение связано с высоким уровнем адипокинов, хемокинов, цитокинов, которые играют важную роль в развитии атеросклероза [15]. Кроме того, оказывая местное паракринное и эндокринное влияние, ЭЖТ способствует воспалению, эндотелиальной дисфункции, потенцируя развитие атеросклероза и тромбоза в коронарных артериях [16]. В одном из исследований у мужчин с ожирением доказано, что показатель тЭЖТ

является неинвазивным маркером атеросклероза коронарных артерий [17]. В исследовании у женщин с СПКЯ была выявлена положительная корреляция между тЭЖТ и ТКИМ ОСА [18]. В другом исследовании была доказана взаимосвязь тЭЖТ с субклиническим атеросклерозом коронарных артерий [19].

Известно, что повышение концентрации СРБ связано с воспалением в сосудистой стенке [20]. Кроме того, уровень СРБ связан с высоким сердечно-сосудистым риском у женщин с метаболическим синдромом [21].

В нашем исследовании у женщин в группе субклинического атеросклероза магистральных артерий отмечались более высокие показатели уровня СРБ. В одном из исследований у женщин в постменопаузе выявлена положительная корреляция СРБ и ТКИМ ОСА [22].

В последние годы проведен ряд исследований, показавших важную роль адипокинов ВЖТ в развитии и прогрессировании атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений, связанных с ним [23].

При анализе уровня адипокинов у женщин с ожирением в нашем исследовании выявлено, что в группе с субклиническим атеросклерозом были получены более высокие показатели лептина. Ранее было показано, что высокие уровни лептина были связаны с риском развития субклинического атеросклероза магистральных артерий у женщин с системной красной волчанкой, а также с высоким уровнем воспалительных биомаркеров [24].

Грелин является пептидным гормоном, который продуцируется в основном клетками слизистой оболочки желудка, а также гипофизом, гипоталамусом. В немногочисленных исследованиях выявлено, что уровень грелина связан с высоким риском развития атеросклероза, эндотелиальной дисфункции, влияет на процессы воспаления и окисления [25]. Кроме того, было выявлено, что противовоспалительное действие грелина связано с ингибированием образования атеросклеротических бляшек и степенью их стабильности [26]. В литературе данные по грелину как ФР атеросклероза противоречивые. В настоящее время до конца не изучена его роль в сердечно-сосудистой патологии как у мужчин, так и у женщин.

В нашем исследовании было выявлено, что в группе женщин с субклиническим атеросклерозом отмечались более низкие показатели уровня грелина.

В ряде исследований у молодых женщин с СПКЯ и избыточной массой тела было выявлено, что низкие уровни грелина ассоциировались с хроническим воспалением в сосудистой стенке [27], а также показана связь грелина с ССЗ у женщин с ожирением [28]. В других исследованиях не выявлено взаимосвязи грелина с основными сердечно-сосудистыми ФР у женщин [29]. Есть исследования, в которых выявлена положительная связь между ТКИМ ОСА и концентрацией грелина у мужчин, но такой связи не обнаружено у женщин [30].

В нашем исследовании при оценке кардиоваскулярного риска по известным шкалам в группе с субклиническим атеросклерозом магистральных артерий высокий риск выявлен только у 24,1% женщин по шкале PROCAM, а по шкалам SCORE и Framingham высокий риск не выявлен.

В настоящее время для оценки кардиоваскулярного риска чаще всего используют шкалы SCORE, Framingham и PROCAM, которые созданы более 20 лет назад. Адипокины ВЖТ и их роль в риске атеросклероза у пациентов с ожирением были изучены значительно позднее. Учитывая новые данные, у пациентов с ожирением при оценке кардиоваскулярного риска необходимо учитывать степень ожирения, нейрогуморальную и провоспалительную активность ВЖТ.

## Заключение

Таким образом, в нашем исследовании наличие субклинического атеросклероза БЦА у женщин с ожирением не ассоциировалось с традиционными ФР, которые чаще всего оценивают по шкалам риска (возраст, нарушение углеводного и липидного обмена, АГ, ИМТ). Группа женщин с атеросклерозом БЦА ассоциировалась с более высокими показателями количества ВЖТ (тЭЖТ), воспалительной активностью плазмы (СРБ) и нейрогуморальными нарушениями (лептин, грелин).

В нашем исследовании оценка кардиоваскулярного риска по шкалам Framingham, PROCAM и SCORE не была эффективна для выделения группы риска атеросклероза у женщин с ожирением, что, возможно, связано с недооценкой ФР, связывающих ожирение и атеросклероз.

Выявление групп высокого риска и диагностика атеросклероза на ранних, субклинических, стадиях является наиболее перспективным направлением для эффективного лечения и улучшения прогноза. У женщин с ожирением оценка степени висцерального ожирения, воспалительных маркеров и нейрогуморальной активности плазмы позволит своевременно сформировать группу высокого риска атеросклероза для ранних профилактических вмешательств. Данные маркеры риска атеросклероза, выявленные нами, могут служить ориентиром при проведении будущих исследований у пациентов с ожирением.

## Литература/References

- Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезни системы кровообращения. *Международ. журн. сердца и сосудистых заболеваний.* 2013; 1 (1): 3–10. / Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. *Demograficheskie tendentsii v Rossiiskoi Federatsii: vklad boleznei sistemy krovoobrascheniia. Mezhdunar. zburn. serdtsa i sosudistykh zabolevanii.* 2013; 1 (1): 3–10. [in Russian]
- Нейфельд И.В., Жирняков А.И., Скутова И.Н. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний женщин. *Бюл. мед. интернет-конференций.* 2012; 12 (2): 1001–3. Neifeld I.V.,

- Zbirniakov A.I., Skupova I.N. *Faktory riska serdechno-sosudistykh zabolevanii zhen'shchin. Bül. med. internet-konferentsii.* 2012; 12 (2): 1001–3. [in Russian]
- Sallam T, Watson KE. Predictors of cardiovascular risk in women. *Womens Health (Lond)* 2013; 9 (5): 491–8.
- Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А. и др. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиоваск. терапия и профилактика.* 2012; 11 (3): 82–6. / Boitsov S.A., Kukharчук V.V., Karpov Yu.A. i dr. *Subklinicheski ateroskleroz kak faktor riska serdechno-sosudistykh oslozhenii. Kardiovask. terapiia i profilaktika.* 2012; 11 (3): 82–6. [in Russian]
- Вельков В.В. Высокочувствительные кардиальные маркеры и реклассификация сердечно-сосудистых рисков. *Клинико-лабораторный консилуум.* 2012; 1 (41): 47–52. / Vel'kov V.V. *Vysokochuvstvitel'nye kardial'nye markery i reklasifikatsiia serdechno-sosudistykh riskov. Kliniko-laboratornyi konsilium.* 2012; 1 (41): 47–52. [in Russian]
- Jaffer FA, O'Donnell C.J, Larson MG. Age and sex distribution of subclinical aortic atherosclerosis: a magnetic resonance imaging examination of the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 849–54.
- Johnson M. *Ultrasonography in the diagnosis of subclinical atherosclerosis.* 2013.
- Mitchell S, Shaw D. The worldwide epidemic of female obesity. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015; 29 (3): 289–99.
- Rabkin SW. Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obes Rev* 2007; 8 (3): 253–61.
- Macut D, Bačević M, Božić-Antić I et al. Predictors of subclinical cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome: interrelationship of dyslipidemia and arterial blood pressure. *Int J Endocrinol* 2015; 2015: 812610.
- Maturana MA, Franz RF, Metzendorf M et al. Subclinical cardiovascular disease in postmenopausal women with low/medium cardiovascular risk by the Framingham risk score. *Maturitas* 2015; 81 (2): 311–6.
- Fagerberg B, Prabh Gullberg U, Alm R et al. Circulating autoantibodies against the apolipoprotein B-100 peptides p45 and p210 in relation to the occurrence of carotid plaques in 64-year-old women. *PLoS One* 2015; 10 (3).
- Munjal YP, Surendra K. *API Textbook of Medicine, Ninth Edition, Two Volume.* Jay Pee Brothers, 2012; p. 663.
- Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Отт А.В. и др. Альтернативный способ оценки висцерального ожирения при диагностике метаболического синдрома. *Рос. кардиол. журн.* 2014; 3: 82–6. / Chumakova G.A., Veselovskaia N.G., Ott A.V. i dr. *Alternativnyi sposob otsenki vistseralnogo ozbireniia pri diagnostike metabolicheskogo sindroma. Ros. kardiolog. zburn.* 2014; 3: 82–6. [in Russian]
- Molica F, Morel S, Kwak BR et al. Adipokines at the crossroad between obesity and cardiovascular disease. *Thromb Haemost* 2015; 113 (3): 553–66.
- Yañez-Rivera TG, Baños-Gonzalez MA, Ble-Castillo JL et al. Relationship between epicardial adipose tissue, coronary artery disease and adiponectin in a Mexican population. *Cardiovasc Ultrasound* 2014; 12: 35.
- Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Гриценко О.В. и др. Эпикардальное ожирение как фактор риска развития коронарного атеросклероза. *Кардиология.* 2013; 53 (1): 51–5. Chumakova G.A., Veselovskaia N.G., Gritsenko O.V. i dr. *Epikardial'noe ozbirenie kak faktor riska razvitiia koronarnogo ateroskleroz. Kardiologiya.* 2013; 53 (1): 51–5. [in Russian]
- Cakir E, Doğan M, Topaloglu O et al. Subclinical atherosclerosis and hyperandrogenemia are independent risk factors for increased epicardial fat thickness in patients with PCOS and idiopathic hirsutism. *Atherosclerosis* 2013; 226 (1): 291–5.
- Huang G, Wang D, Zeb I et al. Intra-thoracic fat, cardiometabolic risk factors, and subclinical cardiovascular disease in healthy, recently menopausal women screened for the Kronos Early

- Estrogen Prevention Study (KEEPS). Atherosclerosis* 2012; 221 (1): 198–205.
20. Арабидзе Г.Г. Клиническая иммунология атеросклероза от теории к практике. Атеросклероз и дислипидемии. 2013; 1 (10): 4–19. / Arabidze G.G. Klinicheskaia immunologiya ateroskleroza ot teorii k praktike. Ateroskleroz i dislipidemii. 2013; 1 (10): 4–19. [in Russian]
  21. Oh EG, Kim SH, Bang SY et al. High-sensitivity C-reactive protein is independently associated with arterial stiffness in women with metabolic syndrome. *J Cardiovasc Nurs* 2012; 27 (1): 61–7.
  22. Nabas EA, Nabas-Neto J, Orsatti CL et al. Evaluation of clinical and inflammatory markers of subclinical carotid atherosclerosis in postmenopausal women. *Menopause* 2014; 21 (9): 982–9.
  23. Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Козаренко А.А., Бокслер М.И. Адипокины как корригируемый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Рос. кардиол. журн.* 2010; 6 (86): 88–93. / Veselovskaja N.G., Chumakova G.A., Kozarenko A.A., Boksler M.I. Adipokiny kak korrigiruemyi faktor riska serdechno-sosudistykh zabolevanii. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2010; 6 (86): 88–93. [in Russian]
  24. McMahon M, Skaggs BJ, Sabakian L et al. High plasma leptin levels confer increased risk of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus, and are associated with inflammatory oxidized lipids. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 (9): 1619–24.
  25. Ukkola O. Ghrelin and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2015; 26 (4): 288–91.
  26. Zhang M, Fang WY, Yuan F et al. Plasma ghrelin levels are closely associated with severity and morphology of angiographically-detected coronary atherosclerosis in Chinese patients with diabetes mellitus. *Acta Pharmacologica Sinica* 2012; 33: 452–8.
  27. Zwirska-Korczala K, Sadowski K, Konturek SJ et al. Postprandial response of ghrelin and PYY and indices of low-grade chronic inflammation in lean young women with polycystic ovary syndrome. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59 (Suppl. 2): 161–78.
  28. Buss J, Havel PJ, Epel E et al. Associations of ghrelin with eating behaviors, stress, metabolic factors, and telomere length among overweight and obese women: preliminary evidence of attenuated ghrelin effects in obesity. *Appetite* 2014; 76: 84–94.
  29. Pop D, Peter P, Dădârlat A et al. Serum ghrelin level is associated with cardiovascular risk score. *Rom J Intern Med* 2015; 53 (2): 140–5.
  30. Pöykkö SM, Kellokoski E, Ukkola O et al. Plasma ghrelin concentrations are positively associated with carotid artery atherosclerosis in males. *Intern Med* 2006; 260 (1): 43–52.

#### Сведения об авторах

**Шенкова Нина Николаевна** – аспирант каф. терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ, врач-кардиолог ЗАО «Санаторий “Россия”». E-mail: ninashenkova@mail.ru

**Чумакова Галина Александровна** – д-р мед. наук, проф. каф. терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ, вед. науч. сотр. ФГБНУ НИИ КПССЗ. E-mail: g.a.chumakova@mail.ru

**Веселовская Надежда Григорьевна** – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБНУ НИИ КПССЗ, зав. отд-нием КГБУЗ АККД. E-mail: nadezhda100@rambler.ru

**Осипова Елена Сергеевна** – аспирант каф. терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ. E-mail: agmu\_elena@mail.ru

**Отт Анна Владимировна** – аспирант каф. терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ, врач-кардиолог КГБУЗ АККД. E-mail: ott-88@mail.ru

— \* —

# Лечение атерогенных дислипидемий: современные принципы и новые возможности

М.Г.Бубнова<sup>✉</sup>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины»  
Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3  
✉mbubnova@gnicpm.ru

В обзоре представлены основные положения современных рекомендаций европейских и американских сообществ по диагностике и лечению атерогенных дислипидемий. Приведены доказательства важности снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности как ключевого фактора развития сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, и первичной цели гиполипидемической терапии. Обозначены нерешенные проблемы терапии статинами. Представлена характеристика нового класса гиполипидемических препаратов – ингибиторов пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9). Обсуждены результаты первых крупных исследований с ингибитором PCSK9 эволюкумаб, позволившие сформулировать основные показания к назначению этой группы препаратов в клинической практике.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистый риск, гиполипидемическая терапия, статины, ингибиторы пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9, эволюкумаб.

**Для цитирования:** Бубнова М.Г. Лечение атерогенных дислипидемий: современные принципы и новые возможности. CardioСоматика. 2017; 8 (2): 51–58.

---



---

## Treatment of atherogenic dyslipidemia: modern principles and new possibilities

M.G.Bubnova<sup>✉</sup>

National Medical Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation.  
101990, Russian Federation, Moscow, Petroverigskii per., d. 10, str. 3  
✉mbubnova@gnicpm.ru

The review presents the main provisions of the current recommendations of the European and American communities on the diagnosis and treatment of atherogenic dyslipidemia. Evidence of the importance of reducing the level of low-density lipoprotein cholesterol as a key factor in the development of cardiovascular diseases caused by atherosclerosis and the primary goal of lipid lowering therapy are given. Unresolved problems of statin therapy are indicated. A characteristic of a new class of lipid-lowering drugs is the inhibitors of the subtilisin/kexin type 9 proprotein convertase (PCSK9). The results of the first large studies with the PCSK9 inhibitor evoloucumab were discussed, which allowed to formulate the main indications for the prescription of this group of drugs in clinical practice.

**Key words:** cardiovascular risk, lipid-lowering therapy, statins, inhibitors of subtilisin/kexin-type proprotein convertase 9, evoloucumab.

**For citation:** Bubnova M.G. Treatment of atherogenic dyslipidemia: modern principles and new possibilities. Cardiosomatics. 2017; 8 (2): 51–58.

К настоящему времени накоплено достаточное количество убедительных доказательств о главенствующей роли атерогенных дислипидемий в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), обусловленных атеросклерозом [1, 2]. В контексте развития этих заболеваний наибольшее внимание уделяется липопротеидам низкой плотности (ЛПНП), поскольку они являются основными переносчиками холестерина (ХС) в организме человека и играют ключевую роль в развитии атеросклероза. От общего уровня атерогенных липопротеидов (ЛП) крови содержание частиц ЛПНП составляет более 75%, а оставшиеся 25% представлены ЛП, богатыми триглицеридами (ТГ).

В эпидемиологических работах рост смертности от ССЗ атеросклеротического генеза (ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда) показан в странах с повышенными уровнями ХС ЛПНП у населения [3]. Клинические исследования с гиполипидемическими вмешательствами немедикаментозного и медикаментозного характера стали фундаментом для формирования современных международных реко-

мендаций по контролю уровня липидов и ЛП в крови и ярким свидетельством доминирования липидной теории атеросклероза и клинического подхода «чем ниже уровень ХС ЛПНП, тем лучше» [4–7].

В крупном метаанализе СТГ (Cholesterol Treatment Trialists) с включением 170 тыс. пациентов из 26 рандомизированных клинических исследований (РКИ) показано, что каждое снижение уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л на терапии статинами сопряжено с уменьшением всех случаев смертности на 10%, смерти от ишемической болезни сердца – на 20%, риска основных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) – на 23% и инсульта – на 17% [8]. Генетические исследования, в том числе с «менделевской рандомизацией», значительно расширили границы доказательной базы об атерогенной роли ХС ЛПНП [9]. Так, у лиц с семейной гиперхолестеринемией (СГХС) вследствие генетического дефекта или дисфункции рецептора к ЛПНП (ЛПНП-рецептора) гепатоцитов, приводящих к очень высокой концентрации ХС ЛПНП (и частиц ЛПНП) в плазме крови, развивается ранний атеросклероз. V.Ference и соавт. продемонстрировали, что

у лиц с генетически обусловленным низким уровнем ХС ЛПНП (например, мутацией генов проконвертазы PCSK9 rs2479409, транспортеров ABCG5/8 rs4299376 и др.) в течение всей жизни риск развития ССЗ ниже, чем у пациентов, получавших статины [10].

Сегодня очевидно, что добиться снижения риска развития ССО можно через разные механизмы, влияющие на абсорбцию ХС в кишечнике, экспрессию ЛПНП-рецепторов, синтез частиц ЛПНП или их удаление из кровотока. Метаанализ 49 исследований с включением 312 175 пациентов и 39 645 больших сердечно-сосудистых событий продемонстрировал, что снижение уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л посредством 9 разных видов гиполипидемической терапии обеспечивает снижение риска ССО на 20–25% [11]. Более выраженное снижение ХС ЛПНП, например на 2–3 ммоль/л, может привести к снижению относительного риска (ОР) развития сердечно-сосудистых событий на 40–50%. Данные исследований с «менделевской рандомизацией» также подтверждают клиническую пользу от снижения уровня ХС ЛПНП независимо от механизма достижения такого положительного эффекта [1].

Снижение абсолютного риска развития сердечно-сосудистых событий у пациента на фоне гиполипидемической терапии будет зависеть от исходной величины сердечно-сосудистого риска (ССР), концентрации ХС ЛПНП до начала приема препаратов, процента снижения ХС ЛПНП в процессе наблюдения и длительности лечения. По данным РКИ и исследований с «менделевской рандомизацией» снижение ХС ЛПНП на 1 ммоль/л на терапии статинами приводило к уменьшению абсолютного риска развития сердечно-сосудистых событий, обусловленных атеросклерозом, в течение 1-го года на ~10%, 2-го – на ~16% и 3-го – на ~20% [12]. Каждый последующий год приема статинов пациентом добавлял 1,5% снижения абсолютного риска развития ССО. Исследования с применением внутрикоронарного ультразвука показали, что на фоне приема статинов прогресс объема атеромы можно приостановить при достижении у пациента уровня ХС ЛПНП ~1,8 ммоль/л [13, 14].

Первостепенной задачей современной стратегии профилактики ССЗ должны быть эффективное снижение концентрации ХС ЛПНП в плазме крови у населения и дальнейшее поддержание ее на более низком уровне в течение всей жизни. Несмотря на предпринятые усилия, ССЗ по-прежнему остаются ведущей причиной смертности: в Европе ежегодно от них умирают 4 млн человек [15]. Россия имеет высокие показатели сердечно-сосудистой смертности ( $\geq 450$  на 100 тыс. для мужчин или  $\geq 350$  на 100 тыс. для женщин, согласно статистике Всемирной организации здравоохранения в 2012 г.) и относится к странам высокого ССР.

Международные рекомендации, принятые в последние годы, представляют четкие алгоритмы по контролю атерогенных дислипидемий. Для грамотного управления атерогенными дислипидемиями с целью достижения конечных целей профилактики ССЗ в клинической практике необходимо:

- знать показания к назначению гиполипидемических препаратов, особенно в особых группах пациентов;
- определить первичные и вторичные цели назначения гиполипидемической терапии;
- установить целевые уровни ХС ЛПНП и других ЛП в соответствии с величиной ССР;
- ранжировать гиполипидемические препараты с учетом характера атерогенных дислипидемий;

- понимать схему мониторинга безопасности гиполипидемической терапии.

**Положение 1.** Согласно Рекомендациям по диагностике и лечению дислипидемии, изданным Европейским обществом кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) и Европейским обществом атеросклероза (European Atherosclerosis Society, EAS) в 2016 г., при инициации гиполипидемической терапии рекомендуется оценивать ССР по системе SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation), особенно у пациентов старше 40 лет при отсутствии ССЗ, хронической болезни почек или СГХС, т.е. в первичной профилактике.

**Положение 2.** Пациенты с доказанными ССЗ, страдающие сахарным диабетом типа 1 или 2, имеющие хроническую болезнь почек или очень высокий уровень отдельных факторов риска, автоматически относятся к группам очень высокого или высокого ССР и нуждаются в активной коррекции всех факторов риска.

**Положение 3.** Определение уровня ХС ЛПНП следует рассматривать как первичную цель анализа липидного спектра крови для оценки ССР, диагностики липидных нарушений и их лечения, скрининга пациентов на гиполипидемическую терапию. Для характеристики дислипидемии определения уровня общего ХС недостаточно (оно используется только при вычислении ССР по системе SCORE). Уровень ХС ЛП высокой плотности (ЛПВП), являющийся независимым фактором риска в развитии ССЗ, включен в электронную версию SCORE (HeartScore) для улучшения оценки ССР. Внедряемый в клиническую практику показатель ХС не-ЛПВП отражает общее количество атерогенных ЛП, включая ЛП(а) и ЛП, богатые ТГ, и хорошо соотносится с уровнем аполипопротеина В (АпоВ). Содержание ХС не-ЛПВП рассчитывается по формуле: уровень общего ХС – концентрация ХС ЛПВП. Особенно полезно это делать при высоких ТГ.

**Положение 4.** ХС ЛПНП – первичная цель лечения атерогенных дислипидемий. Целевые уровни ХС ЛПНП соотносятся с величиной конкретного ССР пациента (см. таблицу). Связь между снижением уровня ХС ЛПНП и уменьшением ССР прямолинейная. Уровень ХС не-ЛПВП рассматривается как вторичная цель терапии у лиц с гипертриглицеридемией, сахарным диабетом и метаболическим синдромом. Цель ХС не-ЛПВП калькулируется как цель ХС ЛПНП + 0,8 ммоль/л (т.е. при очень высоком ССР – менее 2,6 ммоль/л и при высоком ССР – менее 3,4 ммоль/л). Когда это возможно, в качестве вторичной цели гиполипидемической терапии определяется концентрация АпоВ – белка атерогенных ЛП. Концентрация ТГ >1,7 ммоль/л, а также уровень ХС ЛПВП <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин не являются целью гиполипидемической терапии, но указывают на повышенный ССР пациента.

**Положение 5.** Статины, контролирующие эндогенный синтез ХС в организме человека посредством ингибирования 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы, – 1-я линия лечения атерогенных дислипидемий и достижения цели ХС ЛПНП у большинства пациентов. Снижение уровня ХС ЛПНП на статинах является дозозависимым. Современные данные метаанализов подтверждают, что клиническая польза статинов не зависит от типа статина, но определяется степенью снижения ХС ЛПНП. Однако следует помнить, что гипохолестеринемическая активность разных статинов различается. Современная тенденция профилактики ССЗ через коррекцию ХС

Рекомендации по целевому уровню ХС ЛПНП		
Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Пациент очень высокого ССР: ХС ЛПНП как цель терапии <1,8 ммоль/л или снижение на ≥50%, если ХС ЛПНП в пределах 1,8–3,5 ммоль/л	I	B
Пациент высокого ССР: ХС ЛПНП <2,6 ммоль/л или снижение на ≥50%, если ХС ЛПНП в пределах 2,6–5,2 ммоль/л	I	B
Пациент низкого или умеренного ССР: ХС ЛПНП <3,0 ммоль/л	IIa	C

ЛПНП – это назначение статина в высокой или максимально переносимой дозе (класс рекомендаций I, уровень доказательств A). При непереносимости статинов назначается эзетимиб или секвестранты желчных кислот (класс IIa, уровень C).

Статины в интенсивном режиме вне зависимости от исходной концентрации ХС ЛПНП (при отсутствии противопоказаний или истории их непереносимости) и на длительный срок должны назначаться пациентам очень высокого ССР (например, при остром коронарном синдроме, реваскуляризации миокарда, перенесенном ишемическом инсульте или транзиторной ишемической атаке, атеросклеротических поражениях периферических артерий). У пациентов с нарушениями функции печени или почек, пожилых людей из-за коморбидных состояний и изменений фармакокинетики лекарств, а также при потенциально нежелательных взаимодействиях с сопутствующей терапией лечение статинами необходимо начинать с низких доз и постепенно титровать до рекомендуемой цели. Данные об эффективности статинов в возрасте 80–85 лет ограничены.

Согласно последним европейским рекомендациям (2016 г.) статины рассматриваются в качестве препаратов 1-й линии также у пациентов с высоким ССР и гипертриглицеридемией (при уровне ТГ >2,3 ммоль/л) или низким уровнем ХС ЛПВП.

**Безопасность статинов.** В целом терапия статинами безопасна, не приводит (как ошибочно принято считать) к повышенному риску развития патологии печени в связи с возможным повышением активности аспартат- и аланинаминотрансфераз, не провоцирует развитие онкологических заболеваний, болезни Альцгеймера, геморрагического инсульта, панкреатита, клинически значимого снижения уровня тестостерона и других половых гормонов [16–18].

### Нерешенные вопросы статинотерапии

Исследование EUROASPIRE IV показало, что в странах Европы в реальной клинической практике 71% мужчин и 80% женщин очень высокого ССР не достигали рекомендуемого уровня ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л даже на высокоинтенсивной терапии статинами [19]. В России этот показатель еще ниже и составляет, по данным исследования DYSIS, 88% [20].

Главными причинами высокой распространенности выраженной гиперхолестеринемии являются недостаточная эффективность назначаемой гиполипидемической терапии, в том числе из-за ее непереносимости, и низкая приверженность пациентов терапии. Плохой ответ на терапию статинами в клинических исследованиях также объясняется мутацией генов, кодирующих метаболизм ХС, транспорт статина и его метаболизм в печени [21].

Проблема непереносимости статинов стала активно обсуждаться на фоне получения убедительных доказательств целесообразности снижать ХС ЛПНП как можно ниже, по крайней мере у пациентов очень высокого ССР. По данным исследования J.Graham и соавт., у пациентов с непереносимостью статинов

(n=5190) при сравнении с группой контроля (n=15 570) на фоне более высоких концентраций ХС ЛПНП имелся более высокий риск повторной реваскуляризации миокарда и нефатальных ССО, при этом достоверно более высокой была и стоимость оказываемой им медицинской помощи (разница между группами составляла 1433 дол. США,  $p < 0,0001$ , а у пациентов с острым коронарным синдромом – 7236 дол. США,  $p = 0,004$ ) [22].

Прекращению приема статинов (до 75% в течение 2 лет) чаще содействует развитие именно мышечных симптомов [23]. В РКИ развитии миопатий, ассоциированных с приемом статинов и сопровождающихся заметным повышением уровня креатинфосфокиназы более чем в 10 раз относительно верхнего значения, – это редкий, но серьезный побочный эффект статинов, встречающийся у 1 на 10 тыс. пациентов в год в зависимости от вида статина, его дозы и сопутствующих факторов риска [24]. Данные регистров свидетельствуют о наличии мышечных симптомов, связанных с приемом статинов, на фоне нормальной или несколько повышенной активности скорости клубочковой фильтрации у 7–29% пациентов [25].

**Положение 6.** При отсутствии достижения цели ХС ЛПНП у пациента необходимо переходить к комбинированной терапии, обеспечивающей контроль уровня ХС ЛПНП через действия на различные механизмы. Для усиления гипохолестеринемического действия рекомендуют комбинацию статина с эзетимибом. У пациентов очень высокого ССР при сохранении высокого уровня ХС ЛПНП, несмотря на терапию максимальной дозой статина в комбинации с эзетимибом, следует рассмотреть назначение ингибитора пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9). При сохранении уровня ТГ >2,3 ммоль/л и высокого ССР на терапии статинами рекомендуется присоединение фенофибрата. Фибраты эффективны и в повышении концентрации ХС ЛПВП, особенно это заметно у лиц с сахарным диабетом типа 2.

**Положение 7.** Для получения максимальной клинической пользы от снижения ХС важно не только достигать рекомендуемых для пациентов целевых значений ХС ЛПНП, длительно (пожизненно) принимать статины, но и как можно раньше инициировать гиполипидемическую терапию. Длительное поддержание низкого уровня ХС ЛПНП с целью отсрочки развития ССЗ имеет большую значимость, чем фармакологическое его моделирование у пациента уже с манифестированной болезнью. Данные анализа Фремингемской когорты показали, что даже умеренное повышение ХС ЛПНП в течение 11–20 лет приводило к 4-кратному увеличению риска развития ССЗ в сравнении с лицами, имеющими нормальный уровень ХС ЛПНП до 55 лет.

Сохранение низкой концентрации ХС ЛПНП в течение более длительного периода (в перспективе в течение жизни), чем в типичных клинических исследованиях (в среднем 5 лет), обеспечит большее снижение риска развития ССЗ, чем соотношение: 1%

снижения ХС ЛПНП дает 1% уменьшения риска развития ишемической болезни сердца. Поэтому поиск и внедрение в клиническую практику эффективных и безопасных гиполипидемических препаратов остается актуальной задачей, поскольку это может привести к более значимому снижению показателей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

### Новые возможности контроля атерогенных дислипидемий: фокус на эволокумаб

Ингибиторы PCSK9 – это новый и перспективный класс гиполипидемических препаратов. PCSK9 относится к семейству сериновых протеаз. Первые французские исследователи в 2003 г. установили, что определенные мутации в гене, кодирующем PCSK9, вызывают одну из форм аутосомно-доминантной СГХС [26]. Мутации белка PCSK9, повышающие его функцию, приводят к увеличению активности PCSK9 и ХС ЛПНП в крови, что клинически проявляется развитием СГХС, а при мутациях, ассоциированных с подавлением функции PCSK9, напротив, отмечается снижение уровня ХС ЛПНП и риска развития ССЗ на 50–86% [27–29].

PCSK9 играет важную роль в гомеостазе и метаболизме ХС ЛПНП. Проконвертаза PCSK9 преимущественно синтезируется в печени, затем попадает в кровотоки и связывается с ЛПНП-рецепторами. При повышенной активности PCSK9 не происходит возврата ЛПНП-рецепторов, рециркулирующих по маршруту эндоплазматического ретикулума – поверхность гепатоцита, из-за их активного разрушения при участии PCSK9. В таких условиях замедляется выведение из кровотока частиц ЛПНП печенью и, следовательно, их концентрация в плазме крови увеличивается. Ингибирование PCSK9, напротив, «выключает» проконвертазу из процесса регуляции метаболизма ХС ЛПНП, что увеличивает количество ЛПНП-рецепторов на поверхности гепатоцитов, а значит, снижает уровень ХС ЛПНП в крови. Этот эффект не зависит от того, получает пациент статины или нет. Напротив, известно, что терапия статинами повышает экспрессию не только ЛПНП-рецепторов на поверхности гепатоцитов, но и PCSK9 через активацию белка, регулирующего стеролсвязывающие элементы 2-го типа (SREBP) в условиях низкой внутриклеточной концентрации ХС в ответ на прием статинов. Можно полагать, что увеличение экспрессии PCSK9 ограничивает терапевтический эффект статинов и степень снижения уровня ХС ЛПНП [30, 31].

В настоящее время уточняется роль PCSK9 в метаболизме ТГ. У лиц без ожирения уровень PCSK9 в плазме крови ассоциируется с концентрацией ТГ и ЛП, богатых ТГ [32, 33]. В исследованиях на мышах установлена роль PCSK9 в продукции эндогенных ТГ в печени, хотя клеточные механизмы такого влияния не ясны. Проясняется роль PCSK9 в продукции кишечных ЛП, богатых ТГ, образующихся постпрандиально (после приема пищи). При отсутствии белка PCSK9 секреция АпоВ-48 в кишечнике и уровень постпрандиальной гипертриглицеридемии у мышей снижаются [34].

Сегодня наибольшую распространенность получил подход, связанный с блокированием PCSK9 при помощи специфических человеческих моноклональных антител. В США, Европе и России зарегистрировано 2 препарата новой группы: эволокумаб и алиркумаб.

Эволокумаб – первый ингибитор PCSK9, одобренный к клиническому применению и представляю-

щий собой полностью человеческий моноклональный иммуноглобулин G2-лямбда с молекулярной массой 141,8 кДа. В программах клинических исследований с применением эволокумаба приняли участие более 35 тыс. пациентов. Высокая гиполипидемическая активность и безопасность препарата продемонстрированы у широкого круга пациентов: умеренного, высокого и очень высокого ССР, с непереносимостью статинов, а также у пациентов с СГХС.

Эволокумаб – инновационное мощное гиполипидемическое средство, которое дает аддитивный эффект при комбинации со статинами и/или эзетимибом, характеризуется широким терапевтическим диапазоном и обеспечивает низкую частоту нежелательных явлений, преимущественно легкой степени выраженности. Эволокумаб в комбинации со статинами дополнительно снижает уровень ХС ЛПНП на 75% по сравнению с монотерапией статинами, при этом 94% пациентов достигают цели ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л [35]. Эволокумаб, обладая широким спектром действия, снижает уровни ТГ до 30%, АпоВ – до 59%, ЛП(а) – до 36% и ХС не-ЛПВП – до 65%.

Стабильность гиполипидемического эффекта в виде стойкого достижения низкого уровня ХС ЛПНП хорошо показана в открытом исследовании OSLER-1, в котором наблюдение за пациентами, получавшими эволокумаб, продолжалось 4 года: через год снижение ХС ЛПНП составляло 61% от исходного и через 4 года – 57% [36]. Такой результат доказывает стабильность фармакокинетики препарата при отсутствии у него иммуногенности (не было ни одного случая образования нейтрализующих антител к эволокумабу при 4-летнем наблюдении, как и по данным остальных клинических исследований эволокумаба).

### Результаты исследований с эволокумабом

Международное многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) включало 27 564 пациентов (средний возраст 62,5 года) с ССЗ (в анамнезе – инфаркт миокарда, негеморрагический инсульт, гемодинамически значимый атеросклероз периферических артерий) и дополнительным 1 фактором риска и более, имеющих уровень ХС ЛПНП ≥ 1,8 ммоль/л (или ХС не-ЛПВП ≥ 2,6 ммоль/л) на терапии аторвастатином в дозе 20 мг и более (или другим статином в эквивалентной дозе) в сочетании с эзетимибом или без него. В исследовании 69,2% пациентов получали интенсивную и 30,4% – умеренно интенсивную терапию статинами, 5,2% пациентов дополнительно к статинам принимали эзетимиб. Эволокумаб назначался подкожно в дозе 140 мг 1 раз в 2 нед или в дозе 420 мг 1 раз в месяц (на выбор пациента). Медиана наблюдения составила 2,2 года [37]. Первичная комбинированная точка включала сердечно-сосудистую смертность, инфаркт миокарда, инсульт, госпитализацию из-за нестабильной стенокардии или реваскуляризацию миокарда, ключевая вторичная точка – сердечно-сосудистую смертность, инфаркт миокарда или инсульт.

При присоединении к статину (± эзетимиб) эволокумаба произошло дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП на 59% (или 1,45 ммоль/л), т.е. с 2,4 ммоль/л до 0,78 ммоль/л ( $p < 0,001$ ). Это сопровождалось дополнительным благоприятным влиянием эволокумаба на сердечно-сосудистые события: ОР развития первичной комбинированной точки уменьшился на 15% (ОР 0,85; 95% доверительный ин-

При применении с целью снижения ХС-ЛПНП, Репата продемонстрировала выраженное уменьшение уровней ХС-ЛПНП, что приводило к значительному регрессу атеросклероза в коронарных сосудах<sup>2,3</sup>

## ДОБАВЬТЕ РЕПАТУ ДЛЯ МАКСИМАЛЬНО ЭФФЕКТИВНОГО СНИЖЕНИЯ ХС-ЛПНП\*

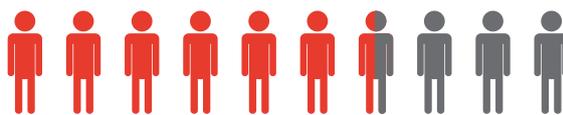
ДО  
**75%** ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО  
СНИЖЕНИЯ ХС-ЛПНП  
ПО СРАВНЕНИЮ С МОНОТЕРАПИЕЙ СТАТИНАМИ<sup>2</sup>

ДО  
**94%**

ПАЦИЕНТОВ  
ДОСТИГАЕТ  
ХС-ЛПНП < 1,8 ММОЛЬ/Л  
(< 70 МГ/ДЛ)<sup>2</sup>

## РЕПАТА+ СТАТИНЫ СНИЖАЮТ УРОВЕНЬ ХС-ЛПНП И ВЫЗЫВАЮТ РЕГРЕСС АТЕРОСКЛЕРОЗА В КОРОНАРНЫХ СОСУДАХ<sup>+</sup>

РЕГРЕСС  
КОРОНАРНОГО  
АТЕРОСКЛЕРОЗА У **64%**  
ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ХС-ЛПНП<sup>3</sup>



Репата обеспечивает существенное снижение ХС-ЛПНП.<sup>2</sup> При применении с целью уменьшения уровня ХС-ЛПНП был продемонстрирован регресс атеросклеротического поражения коронарных сосудов.<sup>3</sup>

- Репата показана для снижения высоких уровней ХС-ЛПНП. См. Инструкцию по применению.<sup>1</sup>

\* **LAPLACE дизайн исследования:** В среднем значении между 10 и 12 неделями при режиме дозирования один раз в две недели ХС-ЛПНП снижались на 66-75% (среднее - 72%) и 88-94% пациентов достигли уровня ХС-ЛПНП < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл) в зависимости от вида одновременно применявшегося статина. При режиме дозирования один раз в месяц ХС-ЛПНП снижались на 63-75% (среднее - 69%) и 86-94% пациентов достигли уровня ХС-ЛПНП < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл) в зависимости от вида одновременно применявшегося статина. В ходе исследования применялись следующие виды статинов: аторвастатин 10 мг и 80 мг, розувастатин 5 мг и 40 мг или симвастатин 40 мг.<sup>2</sup>

**GLAGOV дизайн исследования:** 64% пациентов в группе Репаты продемонстрировали регресс атеросклероза коронарных сосудов (в сравнении с 47% пациентами в группе сравнения (p<0.001). В данном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании фазы 3 применялось внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) для оценки эффекта от терапии препаратом Репата в дозе 420 мг один раз в месяц при добавлении к терапии статинами высокой и средней интенсивности в сравнении с группой монотерапии статинами по влиянию на объем атеросклеротической бляшки у пациентов с ишемической болезнью сердца. Первичная конечная точка в виде изменения показателя относительного объема атеросклеротической бляшки от исходного значения к 78 неделе исследования.<sup>3</sup>



Краткая информация о лекарственном препарате РЕПАТА (ЭВОЛОКУМАБ) РАСТВОР ДЛЯ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ 140 МГ/МЛ  
ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА.

Регистрационный номер: ЛП-003574

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** Эволокумаб является полностью человеческим моноклональным иммуноглобулином G2 (IgG2), ингибирующим пролиферацию конвертазу субтилизин/кексина типа 9 (PCSK9). Было показано, что у пациентов с первичной гиперлипидемией и смешанной дислипидемией эволокумаб снижает концентрации несвязанной PCSK9, ХС-ЛПНП, общего холестерина (ОХ), аполипопротеина В (АпоВ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), триглицеридов и липопротеина (Лп(а)), повышает концентрацию холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и аполипопротеина А1 (АпоА1), улучшая соотношение ОХ/ХС-ЛПВП, АпоВ/аполипопротеина А1 (АпоА1).

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Репата назначается взрослым с **первичной гиперлипидемией (гетерозиготной семейной и несемейной) и со смешанной дислипидемией (типы IIa, IIb, IV по классификации Фредриксона)** в качестве дополнения к диете для снижения ХС-ЛПНП, общего холестерина, АпоВ, ХС-ЛПВП, общего холестерина /ХС-ЛПВП, АпоВ/АпоА1, ХС-ЛПОНП, триглицеридов, Лп(а), и для повышения ХС-ЛПВП и АпоА1: в сочетании со статином или в сочетании со статином и другой гиполипидемической терапией (например, эзетимибом), или в монотерапии или в сочетании с другой гиполипидемической терапией у пациентов с непереносимостью статинов, или в монотерапии или в сочетании с другой гиполипидемической терапией у пациентов, у которых применение статинов считается нецелесообразным с клинической точки зрения. Репата показана для применения у взрослых пациентов и подростков в возрасте 12 лет и старше с **гомозиготной семейной гиперхолестеринемией** (тип IIa по классификации Фредриксона) для снижения концентраций ХС-ЛПНП, ОХ, АпоВ, и ХС-ЛПВП в сочетании с другой гиполипидемической терапией (например, статинами, аферезом ЛПНП).

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет при первичной гиперлипидемии (гетерозиготной семейной и несемейной) и при смешанной дислипидемии; возраст до 12 лет при гомозиготной семейной гиперхолестеринемии.

**С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** Тяжелая печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлд-Пью); повышение активности креатинфосфокиназы (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы); неконтролируемые нарушения функции щитовидной железы; нестабильная стенокардия; тяжелые аритмии; неконтролируемая артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность; сахарный диабет 1 типа.

**ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ:** Применение препарата Репата при беременности не рекомендуется. Неизвестно, выделяется ли эволокумаб с грудным молоком.

**ПОДРОБНЫЕ ИНСТРУКЦИИ ПО СПОСОБУ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗАМ ПРИВЕДЕНЫ В ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ, ПОЖАЛУЙСТА, ПЕРЕД НАЧАЛОМ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ПО ПРЕПАРАТУ.**

Перед началом терапии пациенты должны перейти к соответствующей гиполипидемической диете и соблюдать эту диету во время всего периода терапии препаратом Репата. Взрослые с **первичной гиперлипидемией и смешанной дислипидемией:** рекомендуемая доза препарата Репата составляет одна подкожная инъекция 140 мг каждые 2 недели или 420 мг ежемесячно. Обе дозы являются клинически эквивалентными. Взрослые и дети старше 12 лет с **гомозиготной семейной гиперхолестеринемией:** рекомендуемая доза препарата Репата составляет 420 мг раз в две недели или раз в месяц подкожно. Информация по применению у отдельных групп пациентов и инструкции по введению препарата приведены в полной версии инструкции по применению препарата Репата.

**НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ:** О развитии следующих нежелательных реакций сообщалось в III фазе клинических исследований у пациентов с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией и гомозиготной семейной гиперхолестеринемией:

**Инфекция и инвазия:** грипп, назофарингит, инфекция верхних дыхательных путей; со стороны системы пищеварения: тошнота со стороны кожи и подкожных тканей: кожная сыпь, крапивница; со стороны мышечно-скелетной системы и соединительной ткани: боль в спине, артралгия; общие нарушения и реакции в месте введения препарата: реакции в месте введения (боль, покраснение, гематома).

Профиль безопасности в популяции Го-СГХС аналогичен таковому у пациентов с первичной гиперлипидемией и смешанной дислипидемией.

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:** Не требуется коррекция доз статинов при одновременном назначении с препаратом Репата.

**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** перед началом терапии препаратом Репата следует оценить возможные вторичные причины гиперлипидемии или смешанной дислипидемии (например, сахарный диабет, гипотиреоз, нефротический синдром) и предпринять меры для адекватного контроля ассоциированных заболеваний (см. также раздел «С ОСТОРОЖНОСТЬЮ»).

**За дополнительной информацией по препарату, пожалуйста, обращайтесь:**

ООО «Амджен»  
123317, Москва, Пресненская набережная, д.8, строение 1, 7-й этаж  
Тел: +7 (495) 745 04 78  
Факс: +7 (499) 995 19 65

ХС-ЛПНП = холестерин липопротеинов низкой плотности

1. Инструкция по применению лекарственного препарата РЕПАТА (рег. номер ЛП-003574). 2. Robinson JG, et al. JAMA. 2014;311:1870-82. 3. Nicholls SJ, et al. JAMA. 2016;316:2373-84.

**AMGEN**  
Cardiovascular

ООО «Амджен»: Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 8, стр. 1, 7-й эт. Тел.: +7 (495) 745-0478, факс: +7 (499) 995-19-65

**Репата**  
(эволокумаб)

тервал – ДИ 0,79–0,92;  $p < 0,001$ ), а ключевой вторичной точки – на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,73–0,88;  $p < 0,001$ ). При этом риск развития инфаркта миокарда снизился на 27% (ОР 0,73; 95% ДИ 0,65–0,82;  $p < 0,001$ ), инсульта – на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,66–0,95;  $p = 0,01$ ) и потребности в коронарной реваскуляризации – на 22% (ОР 0,78; 95% ДИ 0,71–0,86;  $p < 0,001$ ). Важно отметить достоверное нарастание позитивного клинического эффекта препарата в ходе увеличения периода лечения им пациента, что доказывает необходимость длительного его приема.

В исследовании GLAGOV (Global Assessment of Plaque Regression With a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound), включавшем 968 пациентов (средний возраст 59,8 года), добавление эволокумаба (420 мг в месяц подкожно) к статинам (против терапии только статинами) в течение 76 нед приводило к достоверному снижению относительного объема атеросклеротической бляшки (PAV) на 1% (95% ДИ от -1,8 до -0,64%;  $p < 0,001$ ) и ее общего объема (TAV) на 4,9 мм<sup>3</sup> (95% ДИ от -7,3 до -2,5 мм<sup>3</sup>;  $p < 0,001$ ) [38]. На эволокумабе был достигнут низкий уровень ХС ЛПНП 0,95 ммоль/л против 2,4 ммоль/л в группе контроля. Регресс PAV встречался у 64,3% пациентов на эволокумабе против 47,3% на плацебо ( $p < 0,001$ ) и регресс TAV у 61,5% и 48,0% соответственно ( $p < 0,001$ ). Следует отметить, что в группе эволокумаба терапию статинами высокой (атовастатин  $\geq 40$  мг, розувастатин  $\geq 20$  мг) и умеренной интенсивности (симвастатин 80 мг) получили 57,9%, а в группе контроля – 59,9%; остальные принимали статинотерапию умеренной интенсивности; эзетимиб был добавлен к терапии статинами у 2,1% и 2,1% пациентов соответственно.

Итак, результаты двух крупных международных многоцентровых исследований FOURIER и GLAGOV показали, что ингибитор PCSK9 эволокумаб, назначаемый на вершине максимально переносимой терапии статинами, очень эффективен в иницировании регресса атеромы и предотвращении появления серьезных ССО. Важно подчеркнуть, что такие убедительные доказательства были получены у очень хорошо леченных пациентов.

### Переносимость эволокумаба

В исследовании FOURIER показана высокая безопасность эволокумаба. Профиль побочных эффектов был сбалансирован между группами эволокумаба и контроля за исключением редких реакций в месте инъекции (2,1% и 1,6% соответственно). Число пациентов, прекративших прием препаратов из-за побочных эффектов, составило 1,6% на эволокумабе и 1,5% на плацебо.

В исследовании EBBINGHAUS (Evaluating PCSK9 Binding Antibody Influence on Cognitive Health in High Cardiovascular Risk Subjects), в которое вошли 1972 пациента из исследования FOURIER, проводился анализ нейрокогнитивной функции. Показано, что терапия эволокумабом не приводила к ухудшению нейрокогнитивной функции во всем диапазоне достигнутых уровней ХС ЛПНП, включая уровень менее 0,65 ммоль/л [39].

### Ингибиторы PCSK9: рекомендации

Ингибиторы PCSK9 впервые вошли в клинические рекомендации европейских сообществ (EAS/ESC) по диагностике и лечению дислипидемии и американских сообществ (Американского колледжа кардиологов и Национальной липидной ассоциации – National Lipid Association, NLA) по роли нестатинной тера-

пии в управлении ССЗ в 2016 г. [5, 7]. В 2016 г. также вышел Консенсус EAS/ESC по применению ингибиторов PCSK9 у пациентов очень высокого ССР, а в 2017 г. – Рекомендации экспертов NLA по назначению ингибиторов PCSK9 взрослым пациентам [40, 41]. В связи с опубликованием положительных результатов двух крупных исследований с препаратом эволокумаб – клинического исследования FOURIER и ангиографического исследования GLAGOV – в рекомендациях экспертов NLA 2017 г. уже были сняты некоторые ограничения, ранее обозначенные при назначении ингибиторов PCSK9. Кроме того, были представлены результаты исследования EBBINGHAUS по безопасности влияния эволокумаба на когнитивную функцию [37–39].

По мнению Совета экспертов российских сообществ – Национального общества по изучению атеросклероза, Российского кардиологического общества и Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики, назначение ингибиторов PCSK9 (на примере эволокумаба) следует соотносить с классом рекомендаций IIa и уровнем доказательств B [42], поскольку доказано, что эволокумаб у пациентов очень высокого ССР снижает риск развития основных ССО (в одинаковой степени в возрасте старше и моложе 65 лет), уменьшает степень атеросклеротического поражения коронарных артерий и не вызывает нарушений нейрокогнитивной функции при длительном применении.

Результаты исследований, выполненных с эволокумабом, укрепили базу доказательств о ключевой роли ЛПНП в развитии атеросклероза и показали, что связь между снижением уровня ХС ЛПНП и уменьшением риска ССО или прогрессирования атеромы прослеживается до наименьших значений ХС ЛПНП. Эти данные вновь обострили важный вопрос: какой минимальный уровень циркулирующего ХС ЛПНП следует достигать в процессе гиполипидемической терапии с целью достижения максимального профилактического эффекта? Известно, что физиологический уровень ХС ЛПНП составляет ~0,5–1,0 ммоль/л (20–40 мг/дл) и типичен для новорожденных и млекопитающих с низким риском развития атеросклероза [43, 44].

После завершения первых исследований с эволокумабом мы шагнули в фазу осознания полученных положительных результатов и задумались над проблемой их успешного транслирования в реальную клиническую практику. Каким пациентам следует иницировать терапию ингибиторами PCSK9 (эволокумабом) [41, 42]:

- пациентам очень высокого ССР, у которых на фоне максимально переносимой терапии статинами в сочетании с эзетимибом или без него уровень ХС ЛПНП  $\geq 1,8$  ммоль/л (**класс IIa, уровень B**);
- пациентам очень высокого ССР, у которых на фоне максимальной дозы статина в сочетании с эзетимибом или без него происходит быстрое прогрессирование ССЗ, обусловленного атеросклерозом (т.е. развитие в течение  $\leq 5$  лет ССО), вне зависимости от уровня ХС ЛПНП (**класс IIb, уровень C**);
- пациентам с гетерозиготной СГХС без клинических проявлений заболевания, обусловленного атеросклерозом, у которых на фоне максимально переносимой терапии статинами в сочетании с эзетимибом или без него уровень ХС ЛПНП  $> 2,5$  ммоль/л (**класс IIb, уровень C**);
- всем пациентам с гомозиготной СГХС (**класс IIb, уровень C**).

Лечение посредством ингибиторов PCSK9 следует рассматривать у пациентов с высоким уровнем ЛП(а), пациентам очень высокого ССР при непереносимости статинов, требующим дополнительного снижения ХС ЛПНП, несмотря на использование другой гиполипидемической терапии. Важно понимать, что назначение ингибиторов PCSK9 оправдано при отсутствии у пациента адекватного ответа (достижения целевого уровня ХС ЛПНП и максимально возможного снижения риска ССО) на комбинированной терапии «статины ± эзетимиб».

## Заключение

Таким образом, назначение ингибиторов PCSK9, прежде всего пациентам очень высокого ССР, предупреждает развитие серьезных ССО и приостанавливает прогрессирование болезни, в том числе на уровне патогенетических механизмов формирования атеромы и ее осложнений. Широкому внедрению в реальную клиническую практику этого нового класса препаратов препятствуют в первую очередь факторы, связанные с системой здравоохранения и ценовой доступностью этих препаратов для пациентов. Устранение существующих барьеров позволит существенно улучшить качество медицинской помощи пациентам, имеющим очень высокую вероятность развития сердечно-сосудистых событий, несмотря на весь арсенал принимаемых современных препаратов (статинов, антиагрегантов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов ангиотензиновых рецепторов,  $\beta$ -адреноблокаторов) и высокотехнологичных методов лечения (чрескожных коронарных вмешательств, хирургических операций на сосудах сердца). Особо остро стоит проблема раннего назначения ингибиторов PCSK9 пациентам с генетическими нарушениями в системе транспорта ХС, у которых атеросклероз и его осложнения проявляются слишком рано.

## Литература/References

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144
2. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 1 – Full Report. *J Clin Lipidol* 2015; 9: 129–69.
3. Keys A, Menotti A, Aravanis C et al. Seven Countries Study. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. *Prev Med* 1984; 13 (2): 141–54.
4. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al; Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–81.
5. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2016; 37: 2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ebw272
6. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2889–934.
7. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM et al. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 92–125.
8. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–81.
9. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM et al; UCLEB Consortium. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J* 2015; 36: 539–50.
10. Ference BA, Yoo W, Alesh I et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2631–9.
11. Silverman MG, Ference BA, Im K et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016; 316: 1289–97.
12. Collins R, Reith C, Emberson J et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016; 388: 2532–61.
13. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I et al. ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556–65.
14. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 2078–87.
15. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe – epidemiological update 2015. *Eur Heart J* 2015; 36: 2696–705.
16. McGuinness B, O'Hare J, Craig D. et al. Cochrane review on 'Statins for the treatment of dementia'. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013; 28 (2): 119–26.
17. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a metaanalysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke* 2012; 43 (8): 2149–56.
18. Cai X, Tian Y, Wu T. et al. The role of statins in erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl* 2014; 16 (3): 461–6.
19. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D et al, on behalf of the EUROASPIRE Investigators. EUROASPIRE IV: a European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23 (6): 636–48.
20. Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутунов Г.П. и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2012; 4: 70–8. / Oganov R.G., Kukharchuk V.V., Arutunov G.P. i dr. Sokhraniayushchiesya narusheniya pokazatelei lipidnogo spektra u patsientov s dislipidemiyei, poluchayushchih statiny, v realnoy klinicheskoy praktike v Rossiyskoy Federatsii (rossiyskaya chast issledovaniya DYSIS). *Kardiovask. terapiya i profilaktika*. 2012; 4: 70–8. [in Russian]
21. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell* 2015; 161: 161–72.
22. Graham JH, Sanchez RJ, Saseen JJ et al. Clinical and economic consequences of statin intolerance in the United States: Results from an integrated health system. *J Clin Lipidol* 2017; 11: 70–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2016.10.003>
23. Chodick G, Shalev V, Gerber Y et al. Longterm persistence with statin treatment in a not-for-profit health maintenance organization: a population-based retrospective cohort study in Israel. *Clin Ther* 2008; 30: 2167–79.

24. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006; 97: 52C–60C.
25. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA et al. The National Lipid Association's Muscle Safety Expert P. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014; 8: S58–S71.
26. Abifadel M, Varret M, Rabes JP et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003; 34: 154–6.
27. Abifadel M, Varret M, Rabee JD et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1264–7.
28. Saavedra YG, Dufour R, Davignon J, Baass A. PCSK9 R46L, lower LDL, and cardiovascular disease risk in familial hypercholesterolemia: a cross-sectional cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34: 2700–5.
29. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1264–72.
30. Urban D, Pöss J, Böhm M, Laufs U. Targetting the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 for the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1401–8.
31. Rashid S, Curtis DE, Garuti R et al. Decreased plasma cholesterol and hypersensitivity to statins in mice lacking PCSK9. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 5374–9.
32. Kwakernaak AJ, Lambert G, Dullaart RP. Plasma proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 is predominantly related to intermediate density lipoproteins. *Clin Biochem* 2014; 47: 679–82.
33. Sullivan S, Fabbrini E, Horton JD et al. Lack of a relationship between plasma PCSK9 concentrations and hepatic lipoprotein kinetics in obese people. *Transl Res* 2011; 158: 302–6.
34. Le May C, Kourimate S, Langhi C et al. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 null mice are protected from postprandial triglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 684–90.
35. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 1870–82.
36. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP et al. Long-term Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Efficacy, Persistence, and Safety of Evolocumab in Treatment of Hypercholesterolemia Results Up to 4 Years From the Open-Label OSLER-1 Extension Study. *JAMA Cardiol* 2017. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.0747
37. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664
38. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients. The GLA-GOV randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 316: 2373–84.
39. Gugliano RP, Mach F, Zavitz K et al. Primary results of EBBINGHAUS, a cognitive study of patients enrolled in the FOURIER trial. American College of Cardiology 2017 Scientific Sessions; March 18, 2017; Washington DC. Abstract 17-LB-16161-AC.
40. Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M et al. European Society of Cardiology (ESC)/European Atherosclerosis Society (EAS) Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2016. pii: ehw480.
41. Orringer CE, Jacobson TA, Saseen JJ et al. Update on the use of PCSK9 inhibitors in adults: Recommendations from an Expert Panel of the National Lipid Association. *J Clin Lipidol* 2017. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/> <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2017.05.001>.
42. Бойцов СА, Карпов ЮА, Ежов МВ. и др. Результаты клинического исследования FOURIER, новые возможности лечения пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. *Рос. кардиол. журн.* 2017; 5: 85–90. / Boitsov SA, Karpov YuA, Ezbov MV. i dr. Rezultaty klinicheskogo issledovaniia FOURIER, novye vozmozhnosti lecheniia patsientov ochen vysokogo serdechno-sosudistogo riska. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2017; 5: 85–90. [in Russian]
43. Descamps OS, Bruniaux M, Guilmot PF et al. Lipoprotein concentrations in newborns are associated with allelic variations in their mothers. *Atherosclerosis* 2004; 172: 287–98.
44. Chapman MJ. Animal lipoproteins: chemistry, structure, and comparative aspects. *J Lipid Res* 1980; 21: 789–853.

**Сведения об авторе**

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

———— \* ————

# Морфофункциональное состояние головного мозга при хронической сердечной недостаточности

Н.С.Акимова<sup>✉</sup>, И.М.Соколов, Т.В.Мартынович, Ю.Г.Шварц  
 ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского»  
 Минздрава России. 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112  
<sup>✉</sup>astraveritas@yandex.ru

*Цель исследования* – изучить зависимость функциональных и морфологических изменений головного мозга и факторов выраженности хронической сердечной недостаточности.

*Материалы и методы:* 54 больным с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза I–IV функционального класса проводились когнитивные тесты, эхокардиография, ядерно-магнитно-резонансная томография головного мозга.

*Результаты.* При увеличении функционального класса хронической сердечной недостаточности отмечаются худшие результаты когнитивных субтестов Векслера-5 и 7, меньшая толщина серого вещества теменных долей, меньшие коэффициенты диффузии молекул воды в белом веществе теменных и затылочных долей и меньшая толщина средних ножек мозжечка. При сравнительном анализе показателей состояния центральной нервной системы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с разной фракцией выброса левого желудочка достоверных отличий получено не было.

*Заключение.* Установленные результаты подтверждают значимость функционального класса хронической сердечной недостаточности как маркера когнитивной дисфункции и патологических изменений как серого, так и белого вещества головного мозга, тогда как величина фракции выброса левого желудочка, очевидно, менее полезна в этом отношении.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, когнитивная дисфункция, коэффициенты диффузии молекул воды, толщина серого вещества головного мозга.

**Для цитирования:** Акимова Н.С., Соколов И.М., Мартынович Т.В., Шварц Ю.Г. Морфофункциональное состояние головного мозга при хронической сердечной недостаточности. КардиоСоматика. 2017; 8 (2): 59–62.

## Morphofunctional state of the brain in chronic heart failure

N.S.Akimova<sup>✉</sup>, I.M.Sokolov, T.V.Martynovich, Yu.G.Shvarts  
 V.I.Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.  
 410012, Russian Federation, Saratov, ul. Bol'shaia Kazach'ia, d. 112  
<sup>✉</sup>astraveritas@yandex.ru

*The aim* of the study was to examine the dependence of functional and morphological changes in the brain and factors of the severity of chronic heart failure.

*Materials and methods:* 54 patients with chronic heart failure of ischemic genesis, I–IV functional class were cognitive tests, echocardiography, nuclear magnetic resonance imaging of the brain.

*Results.* With an increase in the functional class of chronic heart failure, the worst results of Veksler-5 and 7 cognitive subtests are noted, a smaller thickness of gray matter of parietal lobes, lower diffusion coefficients of water molecules in the white matter of the parietal and occipital lobes, and a smaller thickness of the middle legs of the cerebellum. Comparative analysis of the central nervous system state indices in patients with chronic heart failure with different fraction of left ventricular ejection did not show significant differences.

*The conclusion.* The established results confirm the significance of the functional class of chronic heart failure as a marker of cognitive dysfunction and pathological changes in both gray and white matter of the brain, whereas the size of the left ventricular ejection fraction is obviously less useful in this respect.

**Key words:** chronic heart failure, ischemic heart disease, cognitive dysfunction, diffusion coefficients of water molecules, gray matter thickness of the brain.

**For citation:** Akimova N.S., Sokolov I.M., Martynovich T.V., Shvarts Yu.G. Morphofunctional state of the brain in chronic heart failure. *Cardiosomatics*. 2017; 8 (2): 59–62.

Внимание все большего числа исследователей обращается к изучению экстракардиальных нарушений, в том числе со стороны центральной нервной системы (ЦНС), у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. К подобным экстракардиальным расстройствам со стороны высшей нервной деятельности относится развитие или утяжеление уже имеющихся когнитивных нарушений [1–6].

В ранее проводимых исследованиях нами были установлены достоверные связи тяжести хронической сердечной недостаточности (ХСН) с состоянием ЦНС, как функциональным (когнитивными функциями), так и морфологическим (толщиной серого

вещества височных, теменных и затылочных отделов головного мозга, толщиной средних ножек мозжечка и особенностями диффузии молекул воды) [7, 8].

Функциональный класс (ФК) и фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) – наиболее часто используемые в современной кардиологии параметры для определения выраженности ХСН [9–11]. Как правило, со снижением ФВ ЛЖ происходит и нарастание ФК ХСН, однако четко определенного соответствия ФК ХСН и ФВ ЛЖ не установлено. Нередко пациенты с низкой ФВ (менее 35%) не отмечают существенных симптомов ХСН, тогда как некоторые больные с сердечной недостаточностью с относительно сохран-

Показатель	Пациенты с ХСН (n=54)
Возраст, лет	58,08 (53; 63)
Мужской пол, n (%)	65 (58)
Рост, см	171 (160,5; 174,5)
Масса тела, кг	84,8 (74,5; 95,5)
ФВ ЛЖ, %	48,5±16,7
Пациенты с ФВ<45%, %	48,2
Пациенты с ФК III–IV, %	43,7
Перенесенный инфаркт миокарда, n	62 (55,4)
Артериальная гипертензия, n (%)	99 (88,3)
Длительность ИБС, мес	60,1 (35,7; 86,1)
Длительность ХСН, мес	46,2 (20,6; 68,7)

ной систолической функцией (ФВ $\geq$ 45%) имеют ФК III или даже IV. Целью данного исследования явился сравнительный анализ взаимосвязи функциональных и морфологических изменений головного мозга с наиболее часто используемыми для определения выраженности ХСН факторами: ФВ ЛЖ и ФК.

### Материалы и методы

Критериями включения в исследование являлись наличие ХСН, возникшей на фоне подтвержденной ишемической болезни сердца (ИБС); возраст не старше 65 лет; применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина и  $\beta$ -адреноблокаторов в стабильной дозе в течение 4 нед до включения в исследование. В исследование не включали больных, у которых отмечали острые или подострые формы ИБС; сахарный диабет; острое нарушение мозгового кровообращения (в том числе и в анамнезе); атеросклеротические бляшки артерий головы и шеи, приводящие к развитию гемодинамически значимых стенозов (сужение более 50% просвета артерии) по данным дуплексного исследования сосудов; признаки деменции по краткой шкале оценки психического статуса – Mini-Mental Score Examination (MMSE); злоупотребление алкоголем; прием в течение 90 дней до включения пациента в исследование нейрометаболических, нейротрофических препаратов, а также каких-либо иных веществ, спо-

собных прямо или косвенно повлиять на когнитивные функции пациентов; миокардиты; нарушения функции щитовидной железы; выраженные клапанные пороки, лабораторные признаки выраженного нарушения функций печени и почек; другие соматические заболевания, которые, по мнению врача-исследователя, способны быть самостоятельной причиной развития когнитивных нарушений; противопоказания к ядерно-магнитно-резонансной томографии (ЯМРТ). Данные анамнеза и клинического осмотра заносили в формализованную историю болезни. Если у пациента отмечали наличие декомпенсации ХСН, его включали в исследование через 1 мес после стабилизации состояния. Все исследования проводились в утренние часы, после процедуры подписания информированного согласия. В итоге в исследование были включены 54 пациента.

Основные клинические характеристики обследованных представлены в табл. 1.

Кроме общеклинического обследования проводили стандартную электрокардиографию (ЭКГ); эхокардиографию, при проведении которой учитывали основные параметры: конечный систолический размер левого предсердия, конечный диастолический размер ЛЖ и конечный диастолический размер правого желудочка. В качестве тестов для верификации ИБС в ряде случаев использовали велоэргометрию и суточное мониторирование ЭКГ. Для оценки морфологического состояния ЦНС пациентов применяли ЯМРТ головного мозга. ЯМРТ проводили на аппарате PHILIPS ACHIEVE 1,5 Tl. Определяли толщину серого вещества головного мозга в затылочном, лобном, теменном, височном отделах головного мозга. Для исследования состояния белого вещества головного мозга измеряли толщину средних ножек мозжечка. Дополнительно к стандартной диффузионно-взвешенной методике визуализации головного мозга посредством ЯМРТ проводили вычисление коэффициентов диффузии (КД) молекул воды в сером и белом веществе затылочного, лобного, теменного, височного отделов и в базальных ядрах головного мозга. Когнитивные функции оценивали посредством вербального и невербального подтестов Векслера (5 и 7-й варианты), корректурной пробы Бурдона. Для исключения деменции использовали шкалу MMSE.

Показатель	I–II ФК ХСН (n=30)	III–IV ФК ХСН (n=24)	Значимость отличий, p
Возраст, лет	54,4	54,6	0,85
Векслер-5, количество знаков	10,75 (10,91; 12,59)	9,09 (8,06; 11,94)	0,04
Векслер-7, количество знаков	39,83 (42,71; 44,66)	32,78 (27,07; 37,93)	0,03
Концентрация внимания (проба Бурдона), усл. ед.	0,89 (0,87; 0,93)	0,83 (0,64; 1,02)	0,08
Скорость выполнения пробы Бурдона, количество знаков в минуту	115,63 (106,86; 124,40)	111,82 (102,50; 121,14)	0,60
Точность выполнения пробы Бурдона, усл. ед.	2,96 (1,81; 4,10)	2,09 (0,84; 5,02)	0,47
Толщина серого вещества лобных долей, мм	4 (3,5; 4)	3,5 (3,5; 4,5)	0,51
Толщина серого вещества теменных долей, мм	3,5 (3,5; 4)	3 (3; 3,8)	0,02
Толщина серого вещества затылочных долей, мм	3,5 (3; 4)	3 (3; 3,5)	0,43
Толщина серого вещества височных долей, мм	4 (4; 4,5)	4 (3,75; 4)	0,71
КД серого вещества лобных долей, м <sup>2</sup> /с	0,44 (0,39; 0,45)	0,39 (0,35; 0,4)	0,2
КД серого вещества теменных долей, м <sup>2</sup> /с	0,44 (0,4; 0,46)	0,43 (0,35; 0,47)	0,71
КД серого вещества затылочных долей, м <sup>2</sup> /с	0,47 (0,41; 0,49)	0,44 (0,38; 0,45)	0,26
КД серого вещества височных долей, м <sup>2</sup> /с	0,45 (0,41; 0,46)	0,43 (0,4; 0,46)	0,77
КД серого вещества базальных отделов, м <sup>2</sup> /с	0,45 (0,40; 0,49)	0,49 (0,37; 0,51)	0,7

**Таблица 3. Показатели когнитивных тестов и ЯМРТ головного мозга пациентов с ФВ ЛЖ более и менее 45% (медиана и квартили)**

Показатель	Пациенты с ФВ $\geq$ 45% (n=28)	Пациенты с ФВ<45% (n=26)	Статистическая значимость отличий, p
Возраст, лет	54,4	54,6	0,94
Векслер-5, баллы	10,02 (9; 12)	9,54 (8; 11)	0,36
Векслер-7, баллы	38,5 (32; 47)	34 (24; 41)	0,74
Концентрация внимания (проба Бурдона), усл. ед.	0,87 (0,84; 0,93)	0,87 (0,81; 0,94)	0,22
Скорость выполнения пробы Бурдона, количество знаков в минуту	113,5 (112; 125)	108 (102; 126)	0,14
Точность выполнения пробы Бурдона, усл. ед.	1,8 (1,25; 2,6)	1,6 (0,97; 3,6)	0,46
Толщина серого вещества лобных долей, мм	4 (4; 4)	3,5 (3,5; 4,7)	0,24
Толщина серого вещества теменных долей, мм	3,5 (3,5; 4)	3,5 (3; 4)	0,52
Толщина серого вещества затылочных долей, мм	3,5 (3; 4)	3 (3; 3,5)	0,43
Толщина серого вещества височных долей, мм	4 (4; 5)	4 (4; 4,5)	0,41
КД серого вещества лобных долей, м <sup>2</sup> /с	0,4 (0,35; 0,45)	0,44 (0,37; 0,48)	0,23
КД серого вещества теменных долей, м <sup>2</sup> /с	0,42 (0,37; 0,47)	0,43 (0,37; 0,46)	0,71
КД серого вещества затылочных долей, м <sup>2</sup> /с	0,44 (0,41; 0,49)	0,44 (0,38; 0,49)	0,29
КД серого вещества височных долей, м <sup>2</sup> /с	0,42 (0,39; 0,46)	0,43 (0,4; 0,47)	0,87
КД серого вещества базальных отделов, м <sup>2</sup> /с	0,44 (0,37; 0,47)	0,47 (0,44; 0,51)	0,17

**Таблица 4. Толщина средних ножек мозжечка и КД молекул воды в белом веществе головного мозга у пациентов I–II и III–IV ФК ХСН (медиана и квартили)**

Показатель	I–II ФК ХСН (n=30)	III–IV ФК ХСН (n=24)	Статистическая значимость отличий, p
Толщина средних ножек мозжечка, мм	13 (12; 14)	11,5 (12; 14)	0,04
КД белого вещества лобных долей, м <sup>2</sup> /с	0,45 (0,41; 0,47)	0,40 (0,35; 0,46)	0,11
КД белого вещества теменных долей, м <sup>2</sup> /с	0,43 (0,35; 0,46)	0,38 (0,28; 0,44)	0,02
КД белого вещества затылочных долей, м <sup>2</sup> /с	0,43 (0,41; 0,45)	0,37 (0,31; 0,43)	0,04
КД белого вещества височных долей, м <sup>2</sup> /с	0,42 (0,40; 0,47)	0,38 (0,30; 0,44)	0,06

**Таблица 5. Толщина средних ножек мозжечка и КД молекул воды в белом веществе головного мозга у больных с ХСН в зависимости от величины ФВ ЛЖ (медиана и квартили)**

Показатель	ФВ $\geq$ 45% (n=28)	ФВ<45% (n=26)	Статистическая значимость отличий, p
Толщина средних ножек мозжечка, мм	13 (12; 14)	13 (11; 14)	0,23
КД белого вещества лобных долей, м <sup>2</sup> /с	0,44 (0,37; 0,45)	0,47 (0,31; 0,51)	0,29
КД белого вещества теменных долей, м <sup>2</sup> /с	0,42 (0,32; 0,46)	0,43 (0,34; 0,45)	0,34
КД белого вещества затылочных долей, м <sup>2</sup> /с	0,43 (0,33; 0,45)	0,43 (0,37; 0,46)	0,46
КД белого вещества височных долей, м <sup>2</sup> /с	0,41 (0,36; 0,44)	0,43 (0,35; 0,47)	0,28

## Результаты

Нами были рассчитаны средние результаты когнитивных тестов и показатели ЯМРТ серого вещества головного мозга отдельно для пациентов I–II и III–IV ФК ХСН. Результаты представлены в табл. 2.

Как представлено в табл. 2, у пациентов с III–IV ФК ХСН отмечается значимое снижение результатов когнитивных субтестов Векслера-5 и 7.

Кроме того, у пациентов с III–IV ФК ХСН отмечается меньшая толщина серого вещества теменных долей.

Полученные результаты подтверждают значимость ФК ХСН в степени выраженности обусловленных ею экстракардиальных системных расстройств.

При сравнительном анализе изменений показателей состояния ЦНС у пациентов с ХСН с относительно сохранной систолической функцией (ФВ $\geq$ 45%) и у больных с ХСН со сниженной систолической функцией достоверных отличий получено не было (табл. 3).

Подобные данные были получены и при изучении значимости отличий показателей когнитивных тестов и параметров ЯМРТ головного мозга у больных с сердечной недостаточностью с ФВ $\leq$ 35% и с ФВ>35%.

Были рассчитаны медианы и квартили толщины средних ножек мозжечка и КД молекул воды в белом

веществе головного мозга отдельно для пациентов с I–II и III–IV ФК ХСН. Был получен ряд достоверных отличий. Результаты и достоверность отличий между группами пациентов с I–II и III–IV ФК ХСН представлены в табл. 4. В группе пациентов с III–IV ФК ХСН выявлены меньшие КД молекул воды в белом веществе теменных и затылочных долей и меньшая толщина средних ножек мозжечка.

Также нами был проведен сравнительный анализ толщины средних ножек мозжечка и КД молекул воды в белом веществе головного мозга у пациентов, имеющих ФВ ЛЖ $\geq$ 45%, и у пациентов с ФВ<45%, однако достоверных отличий среди этих групп пациентов установлено не было (табл. 5).

Не было получено достоверных отличий между показателями, характеризующими состояние белого вещества головного мозга, и у пациентов, страдающих ХСН с ФВ $\leq$ 35% и с ФВ>35%.

Установленные результаты подтверждают значимость ФК ХСН как маркера когнитивной дисфункции и патологических изменений как серого, так и белого вещества головного мозга, тогда как величина ФВ, очевидно, менее полезна в этом отношении.

## Заключение

Показанные результаты свидетельствуют о том, что ФВ ЛЖ, при всем ее немаловажном прогностическом значении, является показателем, характеризующим именно систолическую дисфункцию, и не всегда точно коррелирует с степенью выраженности сердечной недостаточности. Вероятно, ФК ХСН может служить более точным маркером когнитивной дисфункции и патологических изменений головного мозга. Возможно, это обусловлено тем, что, наряду с оценкой клинической тяжести ХСН, ФК позволяет в некоторой степени оценить и степень ее компенсации. Достаточность механизмов компенсации при ХСН, безусловно, играет значительную роль в выраженности ее клинических проявлений, в том числе и в степени влияния на ЦНС. В частности, обуславливаемая снижением ФВ ЛЖ циркуляторная недостаточность может до известной степени компенсироваться разными механизмами, как местными (ауторегуляцией мозгового кровотока), так и общими (метаболической адаптацией и др.). В данном случае ФК ХСН точнее отражает степень выраженности подобной компенсации и, очевидно, характеризует не только физическую работоспособность, но и косвенно – когнитивные возможности.

## Литература/References

1. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: метод. пособие для врачей. М., 2005. / Zakharov V.V., Yakhno N.N. Kognitivnye rasstroystva v pozbilom i starcheskom vozraste: metod. posobie dlya vrachej. M., 2005. [in Russian]
2. Морозова Т.Е., Рыкова С.М. Сердечно-сосудистые заболевания и когнитивные нарушения. *Consilium Medicum*. 2010; 12 (9): 85–9. / Morozova T.E., Rykova S.M. Serdechno-sosudistye zabolovaniya i kognitivnye narusheniya. *Consilium Medicum*. 2010; 12 (9): 85–9. [in Russian]
3. Остроумова О.Д., Резникова К.У. Когнитивные нарушения при артериальной гипертензии и возможности их коррекции. *Врач*. 2011; 14: 33–8. / Ostroumova O.D., Reznikova K.U. Kognitivnye narusheniya pri arterial'noy gipertonii i vozmozhnosti ikh korrektsii. *Vrach*. 2011; 14: 33–8. [in Russian]
4. Almeida OP, Flicker L. The mind of a failing heart: a systematic review of the association between congestive heart failure and cognitive functioning. *Int Med J* 2001; 31 (5): 290–5.
5. Caplan LR. Cardiac encephalopathy and congestive heart failure: a hypothesis about the relationship. *Neurology* 2006; 99 (6): 99–101.
6. Woo MA, Macey PM, Fonarow GC et al. Regional brain gray matter loss in heart failure. *J Appl Physiol* 2003; 2: 677–84.
7. Акимова Н.С., Персаивили Д.Г., Шварц Ю.Г. и др. Когнитивные расстройства и состояние серого вещества головного мозга при ХСН на фоне ИБС. *Сердечная недостаточность*. 2011; 67 (5): 282–85. / Akimova N.S., Persaivili D.G., Shvarts Yu.G. i dr. Kognitivnye rasstroystva i sostoyanie serogo veshchestva golovno-mozga pri KhsN na fone IBS. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2011; 67 (5): 282–85. [in Russian]
8. Шварц Ю.Г., Акимова Н.С., Мартынович Т.В. Анализ изменений белого вещества головного мозга и когнитивных расстройств у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2013; 9 (1): 78–82. / Shvarts Yu.G., Akimova N.S., Martynovich T.V. Analiz izmeneniy belogo veshchestva golovno-mozga i kognitivnykh rasstroystv u patsientov s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu i ishemicheskoy boleznyu serdtsa. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2013; 9 (1): 78–82. [in Russian]
9. Арутюнов А.Г., Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (павловский регистр). Сообщение 1. Современная клиническая характеристика пациента с декомпенсацией кровообращения. *Клинические фенотипы пациентов. Сердечная недостаточность*. 2014; 4 (1): 135–41. / Arutyunov A.G., Rylova A.K., Arutyunov G.P. Registr gospitalizirovannykh patsientov s dekompensatsiyey krovoobra-sheniya (pavlovskiy registr). Soobshchenie 1. Sovremennaya klinicheskaya kharakteristika patsienta s dekompensatsiyey krovoobra-sheniya. *Klinicheskie fenotipy patsientov. Serdechnaya nedostatochnost'*. 2014; 4 (1): 135–41. [in Russian]
10. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Сердечная недостаточность*. 2013; 7 (81): 379–472. / Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P. i dr. Natsional'nye Rekomendatsii VNOK I OSSN po diagnostike i lecheniyu KhsN (chetvertyy peresmotr). *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2013; 7 (81): 379–472. [in Russian]
11. Clyde W. Yancy, Mariell Jessup, Bijkem Bozkurt et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Circulation* 2013; 128: e240–e327.

## Сведения об авторах

**Акимова Наталья Сергеевна** – д-р. мед. наук, ассистент каф. факультетской терапии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского». E-mail: astraveritas@yandex.ru

**Соколов Иван Михайлович** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского». E-mail: docsim@bk.ru

**Мартынович Татьяна Валерьевна** – ассистент каф. факультетской терапии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского». E-mail: martynovich-t@mail.ru

**Шварц Юрий Григорьевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского». E-mail: shwartz58@yandex.ru

— \* —

# Влияние физических упражнений на состояние пациентов, получающих терапию системным гемодиализом

А.В.Фролов✉

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41  
✉polyclinic@list.ru

В статье выполнен обзор научных данных о влиянии физических нагрузок на разные параметры состояния здоровья лиц с терминальной хронической почечной недостаточностью. На примерах клинических наблюдений проведены взаимосвязи между нутритивным статусом, менструальными расстройствами, остеопенией, эректильной дисфункцией и влиянием на них методов физической реабилитации.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, качество жизни, реабилитация, физические упражнения, профилактика.

**Для цитирования:** Фролов А.В. Влияние физических упражнений на состояние пациентов, получающих терапию системным гемодиализом. CardioСоматика. 2017; 8 (2): 63–69.

---



---

## Effect of exercises on the patients receiving hemodialysis

A.V.Frolov✉

I.I.Mechnikov State Northwestern Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaia, d. 41  
✉polyclinic@list.ru

This article gives an overview of the scientific evidence on the impact of physical activity on various parameters of the health of people with end-stage renal disease. With examples of clinical observations, interrelations are established between nutritional status, menstrual disorders, osteopenia, erectile dysfunction and the impact on them of methods of physical rehabilitation.

**Key words:** chronic kidney disease, quality of life, rehabilitation, exercise, prevention.

**For citation:** Frolov A.V. Effect of exercises on the patients receiving hemodialysis. Cardiosomatics. 2017; 8 (2): 63–69.

---

Физическая, психологическая и социальная реабилитация пациентов, страдающих хронической болезнью почек (ХБП) в терминальной стадии, является актуальной проблемой клинической практики. Данная категория пациентов страдают от широкого спектра расстройств, напрямую и опосредованно связанных с основным заболеванием (неспособность почек выполнять свои экскреторные, инкреторные, метаболические и регуляторные функции), а также с основным методом лечения – системным гемодиализом (ГД).

Пациенты, получающие лечение ГД (пациенты ГД), имеют более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (уремическая кардиомиопатия, опосредованные электролитными нарушениями аритмии сердца, артериальная гипертензия, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярная болезнь), опорно-двигательные проблемы («диализная» миопатия, остеопатия и артропатия), эндокринную патологию: сахарный диабет, расстройства половой гормональной сферы, вторичный гиперпаратиреоз и как следствие – остеодистрофия, остеопороз, внескелетная кальцификация мягких тканей [1, 6], периферические полинейропатии, анемия, расстройства липидного, углеводного и белкового обмена, «диализный» амилоидоз, иммунодефициты, нарушения менструального цикла (МЦ) и нутритивного статуса, а также целый ряд других сопутствующих расстройств.

В связи с абсолютной зависимостью от основного метода лечения (в среднем 3 раза в неделю по 4 ч), инвалидизирующим характером основного заболевания и нередко – необходимостью опеки у пациентов ГД часто имеют место депрессия, нарушения сна,

повышенная тревожность и пониженная самооценка, проблемы в социально-личностной сфере и профессиональной адаптации.

При этом пациенты ГД, как правило, испытывают дефицит двигательной активности (ввиду реальных и мнимых ограничений, связанных с основным и сопутствующими заболеваниями, пожилого возраста, вынужденной регулярной иммобилизации на время процедур ГД). Пациенты ГД имеют сниженный на 50% максимальный уровень потребления кислорода по сравнению со здоровыми людьми, ведущими сидячий образ жизни [14, 23].

### ГД и физические упражнения

В терминальной стадии почечной недостаточности заместительная терапия ГД, наряду с трансплантацией почки, является единственным эффективным методом лечения. В то же время улучшение качества жизни, увеличение продолжительности жизни и снижение количества разных осложнений у пациентов ГД остается крайне актуальной проблемой. Поэтому рассмотрение возможностей физической реабилитации как метода, способного повысить качество жизни, улучшить функционирование основных физиологических систем, расширить возможности социальной и профессиональной адаптации больного выглядит весьма оправданным.

В настоящее время накоплено значительное число исследований, подтверждающих позитивное влияние адекватной и регулярной физической активности на состояние пациентов ГД. Многие из этих исследований были рандомизированы и имели контроль [2]. По мнению некоторых исследователей, регулярная физическая активность и выполняемые

упражнения – такие как плавание, велотренажер до или во время ГД, йога или тай-цзи, – могут иметь много полезных эффектов для пациентов, получающих терапию системным ГД; и вопрос о том, выполняет ли пациент регулярные физические упражнения, должен быть частью рутинной оценки его состояния [26].

В то же время выбор объема и характера физических нагрузок требует тщательного подхода ввиду сложности данной категории больных.

Распространенным в настоящее время вариантом применения физических нагрузок в «диализной» популяции являются интрадиализные программы, т.е. выполняемые непосредственно во время процедуры ГД. Это имеет очевидные преимущества, так как позволяет эффективно использовать время, которое пациент неизбежно проводит возле диализного аппарата; медицинский персонал имеет возможность непрерывного контроля за правильностью выполнения упражнений пациентом. Кроме того, сложность организации групповых занятий для пациентов в «недиализное» время также заставляет отдать предпочтение интрадиализным методикам. С этой целью могут быть использованы адаптированные велотренажеры [2], а также силовые упражнения с утяжелением [11]. Минусом интрадиализных программ является невозможность задействовать в процессе упражнений ту верхнюю конечность, в которую имплантирована артериовенозная фистула для обеспечения внутрисосудистого доступа.

В одном из исследований оценивалось воздействие аэробных физических упражнений, выполняемых во время процедуры ГД (упражнения выполнялись в первые 2 ч процедуры, 3 раза в неделю в течение 2 мес). В результате выявлено снижение уровня фосфатов и калия сыворотки по сравнению с контрольной группой, которая не выполняла упражнений. Уровень кальция и гемоглобина не изменился. Побочных эффектов не наблюдалось. По мнению авторов, упрощенная программа аэробных упражнений является безопасным и эффективным дополнением к основным методам лечения больных с терминальной почечной недостаточностью [29].

По мнению некоторых исследователей, программы «интрадиализных» физических упражнений должны выполняться между 2 и 3-м часом процедуры ГД, в период наибольшей метаболической стабильности пациента [27].

Однако ряд исследований показывает, что применение программ реабилитации в недиализные дни имеет некоторые преимущества по сравнению с интрадиализными методиками. В исследовании, сравнивающим влияние программы упражнений на пиковое потребление кислорода ( $VO_2\text{peak}$ ), анаэробный порог ( $VO_2AT$ ) и длительность выполнения упражнения, показано: наиболее эффективной показала себя программа выполнения тренинга в недиализные дни, выполнение упражнений во время процедуры ГД также эффективно и предпочтительно по сравнению с контрольной группой, не выполнявшей физических упражнений [22].

Другое исследование оценивало долгосрочные эффекты реабилитационной программы физических упражнений, выполняемых 3 раза в неделю на протяжении 4 лет.

В программу были включены 48 пациентов, получающих терапию системным ГД и не имеющих других системных заболеваний. Пациенты были разделены на 2 группы: группа А выполняла упражнения в

недиализные дни, группа В выполняла упражнения во время процедуры ГД. Оценивались аэробные возможности (модифицированный тредмил-тест Брюса), спироэргометрические параметры, восприятие пациентами собственного здоровья и общей жизненной ситуации, а также занятость пациентов.

По результатам 1-го года время выполнения упражнений улучшилось на 38% в группе А и на 31% в группе В;  $VO_2\text{peak}$  увеличилось на 47% в группе А и на 36% в группе В по сравнению с исходными данными. По истечении всего периода исследования значительное улучшение показателей ( $VO_2\text{peak}$ ) было показано в группе А (70%) и в группе В (50%), время выполнения упражнения увеличилось на 53% (группа А) и на 43% (группа В). Позитивные изменения в группе А (выполнявшей программу упражнений в недиализные дни) были более выражены по сравнению с группой В (выполнявшей программу во время процедур диализа). Основные улучшения были достигнуты в течение 1-го года в обеих группах. По истечении 4-летнего периода значительно большая часть пациентов из обеих групп воспринимала собственное здоровье и жизненную ситуацию как хорошую, по сравнению с исходными данными. Однако восприятие улучшения здоровья было выше в группе А; увеличение числа пациентов, которые были устроены на работу, также было выше, чем в группе В.

Таким образом, пациенты, получающие ГД, могут придерживаться долгосрочных программ физической реабилитации как во время недиализных дней, так и во время процедур ГД; при этом в первом случае результаты по улучшению качества жизни будут лучше, показывает данное исследование [24].

Ограничения жизненных возможностей, изменения автономной регуляции сердечной деятельности, психологический стресс, а также повышенная заболеваемость и смертность характерны для пациентов, получающих терапию системным ГД.

Целью еще одного исследования было изучение влияния программы лечебной физкультуры на эмоциональное состояние и вариабельность сердечного ритма (BCP), а также определение связи между эмоциональным стрессом и дисфункциями вегетативной регуляции у данной категории пациентов.

Пациенты, получающие терапию ГД ( $n=44$ ), были рандомизированы в группу А (принимавшие участие в 1-годичной интрадиализной программе лечебной физкультуры) и группу В (контрольную). Исходно и спустя год оценивался ряд показателей BCP (среднеквадратичное отклонение интервалов RR, pNN50 и др.); оценивались также эмоциональные параметры с помощью опросников Beck Depression Inventory (BDI) и Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Все пациенты также проходили спироэргометрическое исследование для оценки  $VO_2\text{peak}$ .

Исходно все перечисленные показатели были идентичными в обеих группах и существенно не изменились по истечении года в группе В.  $VO_2\text{peak}$  увеличилась с  $16,79\pm 5,24$  до  $22,33\pm 4,90$  мл/кг в мин ( $p<0,001$ ) в группе А. Эта же группа показала увеличение стандартного отклонения интервалов RR на 58,8% ( $p<0,001$ ), среднеквадратичные последовательные различия на 68,1% ( $p<0,001$ ), pNN50 на 23,5% ( $p<0,001$ ). В конце периода исследования группа показала снижение BDI на 34,5% ( $p<0,001$ ) и HADS – на 23,9% ( $p<0,001$ ). Демонстрируется значительная обратная корреляция между депрессией (в BDI и HADS) и активностью показателей BCP до и после годичной программы реабилитации [25].

При выборе режима и интенсивности физических нагрузок для пациентов ГД требуется тщательная оценка состояния больного, адекватности получаемой им медикаментозной терапии, а также эффективности проводимого ГД [3]. К сожалению, высокая частота разных осложнений, сопровождающих терминальную почечную недостаточность, способна формировать весьма полиморфную клиническую картину, и до принятия решения о включении такого пациента в реабилитационную программу, а также перед каждым сеансом физических упражнений следует оценить все риски и возможные осложнения.

Сердечно-сосудистые риски, связанные с нагрузками, в основном сводятся к аритмическим осложнениям и неблагоприятным коронарным событиям. Эти риски возрастают при органической патологии сердца, заболеваниях миокарда (в том числе при уремической кардиомиопатии), значимом атеросклерозе коронарных артерий; в то же время разные исследования доказывают снижение частоты индуцированных нагрузкой инфарктов миокарда при увеличении частоты тренировок [3]. Очевидно, что сердечно-сосудистые риски у пациентов ГД следует оценивать, исходя из наличия той или иной кардиологической патологии, в соответствии с этим принимая решения о включении пациента в программу физической реабилитации, целесообразности проведения нагрузочных тестов, частоте их проведения и т.д.

Во всяком случае, при адекватном отборе пациентов и учете противопоказаний физическая активность способна принести очевидную пользу; регулярные физические упражнения, выполняемые в течение 6 мес, улучшают функцию левого желудочка в покое у больных с терминальной почечной недостаточностью по сравнению с контрольной группой [14].

Риск осложнений со стороны опорно-двигательного аппарата у пациентов ГД может быть обусловлен прежде всего вторичным гиперпаратиреозом и связанными с этим нарушениями обмена костной ткани. Описаны случаи спонтанного разрыва сухожилия квадрицепса у лиц с паратиреоидной остеодистрофией. Для минимизации рисков при построении программы упражнений следует постепенно наращивать нагрузку, избегать резких движений (прыжков и т. п.) и силовых нагрузок высокой интенсивности [3].

Возможно, что с учетом всех рисков наиболее подходящей системой упражнений для пациентов ГД будет сочетание умеренной степени физической нагрузки (в пределах 11–13 баллов по шкале Борга), составных разминочных упражнений, чередование коротких статических и динамических нагрузок на основные группы мышц, дыхательных упражнений, направленных на укрепление дыхательной мускулатуры, увеличение жизненной емкости легких и улучшение венозного возврата, а также упражнения на осознанную мышечную релаксацию с элементами аутогенной тренировки. Подобный комплекс практик представляет собой хатха-йога – система психофизиологической регуляции, зародившаяся на территории современной Индии более 3 тыс. лет назад и активно использующая глубоко проработанные технические приемы работы с опорно-двигательным аппаратом и кардиореспираторной системой. В результате использования специфических гимнастических и дыхательных приемов реализуется совокупность проприоцептивных, сомато-висцеральных, висцеро-висцеральных рефлексов и воздействий, много-

образных влияний на процессы кровообращения, дыхания, вегетативные механизмы регуляции. Исследованиями физиологических эффектов йоги в последние несколько десятилетий посвящено значительное число научных работ [17].

Ряд исследований посвящен влиянию хатха-йоги на состояние пациентов ГД. Так, в одно из них были включены 37 пациентов, получавших терапию системным ГД и разделенных на две группы: группа, выполнявшая упражнения йоги по 30 мин 2 раза в неделю в течение 3 мес, а также контрольная группа. Оценивалась динамика таких показателей, как интенсивность боли, слабость, нарушения сна, сила захвата кисти, биохимические показатели (мочевина, креатинин, кальций сыворотки, щелочная фосфатаза, холестерин, триглицериды), а также количество эритроцитов и гематокрит. По истечении 3 мес в группе, выполнявшей практику йоги, зафиксировано снижение болевого синдрома на 37%, общей слабости – на 55%, нарушений сна – на 25%, мочевины крови – на 29%, креатинина – на 14%, холестерина – на 15%, а также увеличение количества эритроцитов на 11% и силы сжатия кистью – на 15% по сравнению с контрольной [45].

Были попытки использовать упражнения йоги и в интрадиализном варианте; исследование продемонстрировало целесообразность интрадиализного применения упражнений йоги и безопасность данной методики при использовании в течение 12 нед; показана высокая приверженность пациентов и отсутствие вредных и неблагоприятных последствий, связанных с применением упражнений йоги. Авторы считают оправданным дальнейшее проведение рандомизированных клинических исследований в области влияния хатха-йоги на состояние пациентов, страдающих терминальной почечной недостаточностью [10].

Еще одно исследование демонстрирует изменения антиоксидантной системы, уровень маркеров оксидантного стресса, обеспечивающих эндотелиальную дисфункцию и процессы атеросклероза у больных, страдающих терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН) и получающих терапию ГД.

Сравнивались группа больных, получающих терапию ГД и выполняющих упражнения хатха-йоги (33 человека), и контрольная (35 человек). Исследовались разные маркеры оксидантного стресса; показатели окислительного стресса (малондиальдегид – MDA, окисления белков – POX, активность фосфолипазы  $A_2$  – PLA<sub>2</sub>) и уровень активности супероксиддисмутазы (SOD) и каталазы определяли в образцах крови, взятых до ГД, в начале исследования (0 мес) и после 4 мес выполнения упражнений хатха-йоги.

Спустя 4 мес занятий экспериментальная группа больных, выполнявшая упражнения хатха-йоги, продемонстрировала значительное снижение показателей оксидантного стресса.

В группе хатха-йоги MDA снизился на 4,0% после 4 мес ( $p=0,096$ ). Было отмечено также значимое снижение активности PLA – с  $2,68 \pm 0,02$  до  $2,34$  МЕ/л ( $-12,70\%$ ,  $p=0,010$ ) и POX – с  $2,28 \pm 0,02$  до  $2,22 \pm 0,01$  нмоль/мг ( $-2,60\%$ ,  $p=0,0001$ ). Значительно увеличилась активность SOD – с  $12,91 \pm 0,17$  до  $13,54 \pm 0,15$  Ед/л ( $4,65\%$ ,  $p=0,0001$ ) и каталазы – с  $79,83 \pm 0,63$  до  $80,54 \pm 0,80$  Ед/л ( $0,90\%$ ,  $p=0,0001$ ). Выявлена значительная корреляция между уровнем окислительного стресса в начале исследования и через 4 мес занятий для активности PLA ( $r=0,440$ ), каталазы ( $r=0,872$ ) и SOD ( $r=0,775$ ).

Авторы исследования делают вывод: практика хатха-йоги играет защитную и превентивную роль в отношении повреждающих оксидантных процессов для больных, страдающих терминальной стадией ХПН [19].

Аналогичное исследование демонстрирует изменения липидного спектра в результате практики йоги в течение 4 мес по сравнению с контрольной группой: снижение уровня общего холестерина с  $5,126 \pm 0,092$  до  $4,891 \pm 0,072$  ммоль/л ( $-4,58\%$ ,  $p=0,0001$ ), триглицеридов – с  $2,699 \pm 0,078$  до  $2,530 \pm 0,063$  ммоль/л ( $-6,26\%$ ;  $p=0,0001$ ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) – с  $2,729 \pm 0,083$  до  $2,420 \pm 0,066$  ммоль/л ( $-11,32\%$ ,  $p=0,0001$ ), соотношения общий холестерин/липопротеиды высокой плотности с  $5,593 \pm 0,119$  до  $4,907 \pm 0,116$  ммоль/л ( $-12,26\%$ ;  $p=0,047$ ). Для группы пациентов, выполнявших упражнения хатха-йоги, 51,5% имели нормальный уровень общего холестерина в начале исследования и 70,0% – после 4 мес занятий; 54,5% пациентов имели нормальный уровень соотношения ЛПНП/холестерол в начале исследования и 84,9% – после 4 мес занятий ( $p<0,05$ ) [20].

Важным показателем эффективности терапии ГД является «адекватность ГД» [5]. Исследование проводилось на 2 группах больных, получающих терапию системным ГД; 1-я группа (31 человек) выполняла модифицированные упражнения хатха-йоги (после первоначального обучения инструктором) по 60 мин 2 раза в неделю в течение 2 мес; 2-я группа численностью 31 человек – контрольная. Адекватность ГД оценивалась с помощью методики Daugirdas II. В результате выявлено улучшение адекватности проводимого ГД по сравнению с контрольной группой [7].

Таким образом, регулярно выполняемый комплекс физических упражнений, подобранный в соответствии с учетом текущего состояния пациента и эффективности получаемой им медикаментозной и диализной терапии, способен позитивно влиять на клинический, метаболический и психологический статус пациента ГД. Доступные результаты исследований говорят о том, что физические нагрузки, применяемые в диализной популяции, увеличивают максимальное потребление кислорода  $VO_{2peak}$  [24], улучшают контроль повышенного АД [8] и уменьшают расход гипотензивных препаратов [31], повышают эффективность элиминации уремических токсинов при диализе [43, 46], увеличивают мышечную силу [15] и дистанцию 6-минутного теста ходьбы [33], уменьшают субъективные симптомы слабости [37], снижают тревожность [32] и депрессию [25], снижают частоту болевых ощущений [34] и увеличивают жизненную активность [33].

### Индивидуализация программы упражнений и автономность пациента

Серьезной проблемой в подборе программ физической реабилитации пациентам ГД является необходимость персонализации таких программ и отбора пациентов с учетом особенностей их клинического состояния. Разумеется, оптимальным вариантом представляются занятия по индивидуальной программе, учитывающей особенности каждого конкретного пациента; однако это сразу ставит ряд организационных и финансовых вопросов, решение которых в наших условиях представляет существенные сложности. Другой вариант – организация групповых занятий – ставит задачу создания относительно

однородных по клиническому составу групп, которые могли бы выполнять усредненные реабилитационные программы, адаптированные под конкретную группу пациентов.

Отдельным вопросом представляется целесообразность обучения пациентов реабилитационным программам, которые они могли бы выполнять самостоятельно. Такой подход имеет очевидные плюсы, хотя некоторые авторитетные источники считают, что «какова бы ни была информированность пациента, представляется совершенно очевидным, что нельзя проводить тренировку в полностью автономном режиме» [3]. При этом следует все же учитывать, что пациент, обученный самостоятельно выполнению индивидуализированной с учетом его состояния программы, имеет независимость от лечащего врача, клиники, географического расположения; это следует рассматривать как элемент гигиенического обучения пациента, создания большей независимости для больного, что будет способствовать повышению качества его жизни. Как показывает опыт, подобный подход способствует мотивации пациента и повышению комплаентности. Разумеется, ключевыми моментами будут: адекватность программы текущему состоянию конкретного больного, его способность усвоить и воспроизвести программу упражнений в домашних условиях, а также регулярный врачебный контроль. Стоит отметить, что в ряде исследований домашнее выполнение программы считается приемлемым и более эффективным по сравнению с контрольной группой [22].

### ГД и эректильная дисфункция

Отдельным аспектом качества жизни при терминальной ХПН является проблема эректильной дисфункции (ЭД) у мужчин, получающих диализную терапию. ЭД выявляется у 91,4% пациентов, получающих заместительную терапию методом программно-го ГД, у 92,3% пациентов, получающих заместительную терапию методом перитонеального диализа, у 61,5% пациентов после пересадки почки. Показано, что наиболее сохранена эректильная функция у пациентов после трансплантации почки; частота снижения качества эрекции у пациентов, получающих заместительную терапию программным ГД или перитонеальным диализом, примерно одинакова. Средняя сумма баллов эректильной функции по шкале МИЭФ (Международный индекс эректильной функции) составила  $16,7 \pm 5,2$  у пациентов на ГД,  $19,46 \pm 3,6$  – на перитонеальном диализе и  $21,9 \pm 5,6$  после трансплантации почки, что относится ближе к выраженной, умеренной и легкой степени нарушения эрекции соответственно [4]. Авторы констатируют распространенность проблемы в данной популяции и актуальность ее решения. Отдельные клинические наблюдения заставляют задуматься о роли физической реабилитации в коррекции ЭД у пациентов ГД.

### Клиническое наблюдение

#### Мужчина 1965 года рождения

Мезангиопролиферативный гломерулонефрит с 2005 г. Терминальная ХПН и системный ГД с 2009 г. Вторичная артериальная гипертензия.

Дилатационная (уремическая?) кардиомиопатия, снижение систолической функции левого желудочка. Постоянная нормосистолическая форма фибрилляции предсердий. Недостаточность кровообращения II стадии NYHA (New York Heart Association).

Подбор индивидуальной программы физической реабилитации с июля 2012 г. Практика занятий существенно ограничена общим состоянием пациента и низкой переносимостью физических нагрузок. Освоены цикл мягких разминочных упражнений на основные группы суставов, упражнений в ладонно-коленном положении с умеренной флексией, экстензией и ротацией позвоночника, ротационные элементы из положения лежа на спине, дыхательная гимнастика, направленная на укрепление респираторной мускулатуры и увеличение жизненной емкости легких, техники работы с мышцами тазового дна, осознанная мышечная релаксация с элементами аутогенной тренировки. Индивидуальное занятие с освоением новых упражнений происходило еженедельно, при этом пациент ежедневно выполнял рекомендованную программу дома.

В течение полугода занятий несколько улучшились общее самочувствие и переносимость нагрузок, хотя сохранялись одышка и слабость, очевидно, обусловленные недостаточностью кровообращения и, возможно, уремической миопатией. Наиболее заметный эффект практики – появление либидо и утренних эрекций, что отсутствовало последние 3 года. По шкале степени выраженности ЭД IIEF-5 (International Index of Erectile Function) степень нарушений у данного пациента изменилась с 6 баллов (тяжелая ЭД) до 18 баллов (легкая степень ЭД).

### Нутритивный статус и ГД

В популяции больных, получающих терапию ГД, чрезвычайно актуальна проблема нарушений нутритивного статуса. Распространенность нутритивных нарушений у пациентов ГД достигает 70% [42], что во многом определяет наличие сопутствующих проблем и летальность в данной популяции. Ассоциация высокого индекса массы тела (ИМТ) с лучшей выживаемостью и снижением смертности у больных, получающих терапию системным ГД, именуют «парадоксом факторов риска». Недостаточность питания увеличивает опасность смерти от сопутствующих заболеваний, в то время как улучшение питания и повышение ИМТ имеет противоположный эффект. Риск смерти является наиболее высоким у пациентов с дефицитом массы тела и самым низким у пациентов, имеющих высокий ИМТ и высокий процент мышечной массы [9]. При этом ИМТ > 25 снижает выживаемость пациентов ГД [41].

По мнению J.Rosenberger и соавт., недостаточность питания у пациентов ГД, диагностированная с помощью мониторинга состава тела (Body composition monitoring), является независимым предиктором смертности и повышает риск смерти в 1,66 раза по сравнению с нормальным нутритивным статусом. Методы улучшения нутритивного статуса у пациентов ГД остаются целью дальнейших научных поисков [38].

Пониженный Geriatric nutritional risk index (GNRI), рассчитываемый с учетом нутритивного статуса, также является значительным предиктором повышенной смертности у пациентов ГД [35].

У 1346 пациентов, получающих терапию ГД, E.Fleischmann и соавт. было продемонстрировано, что увеличение ИМТ на 1 единицу сопровождается снижением летальности на 10% [18].

Таким образом, не вызывает сомнений целесообразность ликвидации дефицита массы тела и улучшения нутритивного статуса у пациентов ГД; успешное решение этой задачи будет снижать смертность в данной популяции.

Одним из методов, способствующих улучшению нутритивного статуса, могут быть адекватные методы физической реабилитации. В исследовании PEAK (Progressive Exercise for Anabolism in Kidney Disease) с участием пациентов ГД, выполнявших интрадиализную программу физических упражнений, сообщается об увеличении чувствительности к инсулину, снижении количества интрамускулярных липидов, статистически достоверном увеличении общей силы, массы тела, ИМТ, а также окружности бедра и плеча [12]. Другие исследования показывают усиление анаболического эффекта пероральных пищевых добавок, применяемых интрадиализно, при использовании физических упражнений [16, 28].

При биопсии и морфологическом исследовании икроножной мышцы у пациентов ГД до и после 6-месячной программы аэробных упражнений значительно уменьшилась доля атрофических волокон, увеличилась площадь среднего поперечного сечения волокон, а также было найдено существенное улучшение капилляризации скелетных мышц [40].

Суммируя данные клинических и морфологических исследований, A.Cupisti и соавт. делают вывод: регулярная физическая активность положительно влияет на нутритивный статус и самочувствие пациентов ГД, а также может способствовать развитию анаболического эффекта проводимых нутритивных мероприятий. Физические упражнения в сочетании с адекватной нутритивной поддержкой способны предотвратить потерю мышечной массы пациентом и улучшить качество его жизни; данная стратегия является многообещающей областью для дальнейших исследований [13].

### Менструальные расстройства, гормональный фон и остеопения

Характер МЦ и гормональный фон у пациенток ГД являются проблемой, связанной с нутритивными, опорно-двигательными и другими расстройствами. По данным многих исследователей, у значительной части женщин, получающих терапию ГД, имеются вторичная аменорея и отклонения полового гормонального спектра. R.Kawashima и соавт. сообщают об исследовании, включавшем 25 женщин репродуктивного возраста с терминальной ХПН и получающих терапию ГД. В результате исследования показано: большинство (20 из 25) пациенток имели нарушения МЦ. Этому могло способствовать наличие выявленной гиперпролактинемии. При этом нарушения МЦ у пациенток ГД имеют тенденцию к улучшению при длительном наблюдении; отмечается постепенное снижение уровня пролактина при длительной терапии ГД [21]. Женщины с аменореей, получающие терапию ГД, имеют повышение пролактина, фолликулостимулирующего гормона и лютеинизирующего гормона, а также снижение уровня эстрадиола [30].

«Диализная остеопения» может усугубляться отклонениями гормонального фона. Пациентки ГД с аменореей имеют значительно меньшую минеральную плотность поясничного отдела позвоночника по сравнению с пациентками ГД с сохранным МЦ. Сывороточные уровни фолликулостимулирующего гормона и маркеров костной резорбции были выше у пациенток ГД с аменореей [44].

При этом значительная часть пациенток ГД не получают адекватной гормональной терапии, которая могла бы скорректировать темпы резорбции костной ткани. В исследовании H.Rush и соавт. у 57% пациенток ГД имела место аменорея к началу замести-

тельной терапии, в то время как у 16% аменорея началась после того, как был начат ГД. Лишь 4% опрошенных пациенток ГД получали заместительную гормональную терапию по сравнению с 20% в общей популяции. Несмотря на то что 67% заявили о готовности принимать заместительную гормональную терапию, 89% из них данный метод лечения никогда не предлагался [39].

При этом использование трансдермальной заместительной гормональной терапии у пациенток ГД репродуктивного возраста с вторичной аменореей позволяет повысить плотность костной ткани, увеличить эффективность лечения и профилактики остеопороза [36].

## Клиническое наблюдение

### Женщина 1988 года рождения

#### Диагноз

Основной: ХБП-5. Терминальная ХПН, корригируемая хроническим программным ГД с 2004 г. Хронический интерстициальный нефрит в исходе гемолитико-уремического синдрома (2004 г.).

Осложнения: вторичная артериальная гипертензия. Вторичный гиперпаратиреоз. Остеопороз. Оссифицирующий миозит II. Транзиторный суставной синдром.

Вторичная аменорея с 2004 г.

Дефицит массы тела (рост 171 см, масса тела 50,5 кг, ИМТ 17 кг/м<sup>2</sup>).

Обратилась для индивидуального подбора программы физической реабилитации в январе 2011 г. Подбор упражнений проводился с постепенным расширением диапазона, акцентом на укрепление общего мышечного корсета и дыхательной мускулатуры, увеличение жизненной емкости легких, мягкое увеличение суставной подвижности, нормализацию психоэмоционального тонуса.

Индивидуальное занятие с освоением новых упражнений происходило еженедельно, при этом пациентка ежедневно выполняла рекомендованную программу дома.

Через 1,5 мес занятий отмечает увеличение аппетита, улучшение самочувствия, общего тонуса, переносимости физических нагрузок. Увеличение массы тела на 1 кг.

Еще через месяц – начало месячных. Выделения в течение 5 дней, обычного объема. Осмотрена гинекологом на 20-й день цикла, на ультразвуковом исследовании яичников – картина функционирующего желтого тела.

В дальнейшем МЦ регулярный, со склонностью к полименорее. Объем менструальных выделений успешно регулировался с помощью гормональных препаратов по назначению гинеколога.

В последующий год – нормализация цифр артериального давления, отмена гипотензивных препаратов.

В результате 3 лет практики отмечает улучшение общего самочувствия, выносливости, работоспособности. Увеличение массы тела с 50,5 кг до 60 кг, увеличение ИМТ с 17 до 20,5.

Приведенный клинический случай демонстрирует возможное влияние регулярных физических упражнений на нутритивный статус (анаболический эффект, нормализация ИМТ) и МЦ, что в свою очередь оказывает позитивное воздействие на общий метаболизм, состояние опорно-двигательного аппарата, продолжительность и качество жизни. Разумеется, упомянутые взаимосвязи нуждаются в дальнейших исследованиях и подтверждении путем рандомизированных и контролируемых исследований.

## Литература/References

1. Борисов АВ, Мордик АИ, Борисова ЕВ, Ермакова ИП. Распространенность вторичного гиперпаратиреоза до и на фоне лечения активными метаболитами витамина D<sub>3</sub> в популяции больных амбулаторного диализного центра. *Нефрология и диализ*. 2006; 8 (2): 147–51. / Borisov AV, Mordik AI, Borisova E.V., Ermakova I.P. Rasprostranennost' vtorichnogo giperparatireoza do i na fone lecheniia aktivnymi metabolitami vitamina D<sub>3</sub> v populiatsii bol'nykh ambulatornogo dializnogo tsentra. *Nefrologiia i dializ*. 2006; 8 (2): 147–51. [in Russian]
2. Вишневский КА, Земченков АЮ, Комашина АВ и др. Физические нагрузки во время сеанса гемодиализа: комплаентность и эффекты. *Нефрология и диализ*. 2009; 4 (11). / Vishnevskii KA, Zemchenkov AYu., Komashina AV. i dr. Fizicheskie nagruzki vo vremia seansa gemodializa: komplaientnost' i efekty. *Nefrologiia i dializ*. 2009; 4 (11). [in Russian]
3. Вишневский КА, Земченков АЮ, Комашина АВ и др. Физическая реабилитация больных с терминальной почечной недостаточностью. Методические рекомендации для врачей. СПб, 2009. / Vishnevskiy KA, Zemchenkov AYu., Komashina AV. i dr. Fizicheskaia reabilitatsiia bol'nykh s terminal'noy pochechnoy nedostatocnost'iu. *Metodicheskie rekomendatsii dlia vrachei*. SPb, 2009. [in Russian]
4. Ефремов ЕА, Беков РР, Дударева АА и др. Эпидемиология и этиологические факторы эректильной дисфункции у пациентов на почечнозаместительной терапии и после трансплантации почки. *Вестн. трансплантологии и искусственных органов*. 2011; XIII (1): 50–5. / Efremov EA, Bekov RR, Dudareva AA i dr. Epidemiologiia i etiologicheskie faktory erektil'noi disfunktsii u patsientov na pochechnozamestitel'noi terapii i posle transplantatsii pochki. *Vestn. transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2011; XIII (1): 50–5. [in Russian]
5. Земченков А. Ю. Адекватность гемодиализа. Классический подход. *Нефрология и диализ*. 2001; 3 (1): 4–20. / Zemchenkov A. Yu. Adekvatnost' gemodializa. *Klassicheskiy podkhd*. *Nefrologiia i dializ*. 2001; 3 (1): 4–20. [in Russian]
6. Королева ЕА, Бондарь ИА, Тов НЛ. Сердечно-сосудистые и костные проявления гиперпаратиреоза у больных, получающих терапию программным гемодиализом. *Медицина и образование в Сибири*. 2013; 6. / Koroleva EA, Bondar' IA, Tov N.L. Serdechno-sosudistye i kostnye proiavlennia giperparatireoza u bol'nykh, poluchaiushchikh terapiiu programmnyim gemodializom. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri*. 2013; 6. [in Russian]
7. Ali Tayyebi, Malibe Bababaji, Mahdi Sadeghi Sherme et al. Study of the effect of Hathya Yoga exercises on dialysis adequacy 2012. *Iran J Crit Care Nurs* 2012; 4 (4): 183–90.
8. Anderson JE, Stewart KJ, Hatchett L. Ambulatory blood pressure (ABP) and pre and post hemodialysis (HD) blood pressure are lower after 3 months of exercise training. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 319A.
9. Beddhu S. Hypothesis: The body mass index paradox and an obesity, inflammation, and atherosclerosis syndrome in chronic kidney disease. *Seminars in Dialysis*. 2004; 17 (3): 229–32.
10. Birdee G, Rothman R, Wheeler A et al. Pilot study Intra-dialysis yoga and educational comparison group for patients with end-stage renal disease. *J Alternative and Complementary Medicine* 2014; 20 (5): A51–A52.
11. Birinder S, Cheema B, O'Sullivan AJ, Chan M et al. Progressive resistance training during hemodialysis: Rationale and method of a randomized-controlled trial. *Hemodialysis International* 2006; 10: 303–10.
12. Cheema B, Abas H, Smith B et al. Progressive exercise for anabolism in kidney disease (PEAK): A randomized controlled trial of resistance training during hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1594–601.
13. Cupisti A, D'Alessandro C, Fumagalli G et al. Nutrition and physical activity in CKD patients. *Kidney Blood Press Res* 2014; 39: 107–13.

14. Deligiannis A, Kouidi E, Tassoulas E et al. Cardiac response to physical training in hemodialysis patients: an echokardiographic study at rest and during exercise. *Int J Cardiol* 1999; 70 (3): 253–66.
15. DePaul V, Moreland J, Eager T, Clase CM. The effectiveness of aerobic and muscle strength training in patients receiving hemodialysis and EPO. A randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1219–29.
16. Dong J, Sundell MB, Pupim LB et al. The effect of resistance exercise to augment long-term benefits of intradialytic oral nutritional supplementation in chronic hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2011; 21: 149–59.
17. Ebert D. *Physiologische Aspekte des Yoga. 1. Aufl.* Leipzig: Georg Thime, 1986.
18. Fleischmann E, Teal N, Dudley J et al. Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 1560–7.
19. Gordon L, McGrouder DA, Pena YT et al. Effect of yoga exercise therapy on oxidative stress indicators with end-stage renal disease on hemodialysis. *Int J Yoga* 2013; 6 (1): 31–8. DOI: 10.4103/0973-6131.105944
20. Gordon L, McGrouder DA, Pena YT et al. Effect of exercise therapy on lipid parameters in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Lab Physicians* 2012; 4 (1): 17–23. DOI: 10.4103/0974-2727.98665
21. Kawashima R, Douchi T, Oki T et al. Menstrual disorders in patients undergoing chronic hemodialysis. *J Obstet Gynaecol Res* 1998; 24 (5): 367–73.
22. Konstantinidou E, Koukouvou G, Kouidi E et al. Exercise training in patients with end-stage renal disease on hemodialysis: Comparison of three rehabilitation programs. *J Rehabil Med* 2002; 34 (1): 40–5.
23. Kouidi EJ. Central and peripheral adaptations to physical training in patients with end-stage renal disease. *Sports Med* 2001; 31 (9): 651–65.
24. Kouidi E, Grekas D, Deligiannis A, Tourkantonis A. Outcomes of long-term exercise training in dialysis patients: Comparison of two training programs. *Clin Nephrol* 2004; 61 (Suppl 1): 31–8.
25. Kouidi E, Karagiannis V, Grekas D et al. Depression, heart rate variability, and exercise training in dialysis patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17 (2): 160–67. DOI: 10.1097/HJR.0b013e32833188c4.
26. Kutner NG. How can exercise be incorporated into the routine care of patients on dialysis? *Int Urol Nephrol* 2007; 39 (4): 1281–5.
27. Mabrova A, Svagrova K. Exercise therapy – additional tool for managing physical and psychological problems on hemodialysis. URL: <http://www.intechopen.com/books/hemodialysis/exercise-therapy-additional-tool-for-managing-physical-and-psychological-problems-on-hemodialysis>.
28. Majchrzak KM, Pupim LB, Flakoll PJ, Ikizler TA. Resistance exercise augments the acute anabolic effects of intradialytic oral nutritional supplementation. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1362–9.
29. Makblough A, Itali E, Mobseni R, Shabmohammadi S. Effect of intradialytic aerobic exercise on serum electrolytes levels in hemodialysis patients. *Iran J Kidney Dis* 2012; 6 (2): 119–23.
30. Matuszkiewicz-Rowińska J, Skórzewska K, Radowicki S et al. Menstrual disturbances and alternations in hypophyseal gonadal axis in end-stage premenopausal women undergoing hemodialysis: A multi-center study. *Pol Arch Med Wewn* 2003; 109 (6): 609–15.
31. Miller BW, Cress CL, Johnson ME et al. Exercise during hemodialysis decreases the use of antihypertensive medications. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (4): 828–33.
32. Moug S, Grant S, Creed G, Boulton Jones M. Exercise during haemodialysis. West of Scotland pilot study. *Scott Med J* 2004; 49: 14–7.
33. Painter P, Carlson L, Carey S et al. Low-functioning hemodialysis patients improve with exercise training. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 600–8.
34. Painter P, Carlson L, Carey S et al. Physical functioning and health-related quality-of-life changes with exercise training in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 482–92.
35. Panichi V, Cupisti A, Rosati A et al. Geriatric nutritional risk index is a strong predictor of mortality in hemodialysis patients: Data from the Riscavid cohort. *J Nephrol* 2014; 27 (2): 193–201. DOI: 10.1007/s40620-013-0033-0.
36. Radowicki S, Skórzewska K, Matuszkiewicz-Rowińska J. Changes in bone density in hemodialysed women treated with transdermal hormone replacement therapy. *Ginekol Pol* 2003; 74 (9): 997–1001.
37. Ridley J, Hoey K, Ballagh-Howes N. The exercise during hemodialysis program. Report on a pilot study. *CANNT J* 1999; 9: 20–6.
38. Rosenberger J, Kissova V, Majernikova M et al. Body composition monitor assessing malnutrition in the hemodialysis population independently predicts mortality. *J Ren Nutr* 2014; 24 (3): 172–6. DOI: 10.1053/j.jrn.2014.01.002
39. Rusb H, Neugarten J, Coco M. Women's health issues in a dialysis population. *Clin Nephrol* 2000; 54 (6): 455–62.
40. Sakkas GK, Sargeant AJ, Mercer TH et al. Changes in muscle morphology in dialysis patients after 6 months of aerobic exercise training. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (9): 1854–61.
41. Segall L, Moscalu M, Hoga S et al. Protein-energy wasting, as well as overweight and obesity, is a long-term risk factor for mortality in chronic hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2014; 46 (3): 615–21. DOI: 10.1007/s11255-014-0650-0.
42. Toigo G, Aparacio M, Attman P et al. Espen consensus on nutritional treatment of patients with renal insufficiency. *Clin Nutr* 2000; 19: 197–207.
43. Vaitilingham I, Polkinghorne K, Atkins R, Kerr P. Time and exercise improve phosphate removal in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 85–9.
44. Weisinger JR, Gonzalez L, Alvarez H et al. Role of persistent amenorrhea in bone mineral metabolism of young hemodialyzed women. *Kidney Int* 2000; 58 (1): 331–5.
45. Yurtkuran M, Alp A, Dilek K. A modified yoga-based exercise program in hemodialysis patients: A randomized controlled study. *Complement Ther Med* 2007; 15 (3): 164–71.
46. Zaluska A, Zaluska WT, Bednarek-Skublewska A, Ksiazek A. Nutrition and hydration status improve with exercise training using stationary cycling during hemodialysis (HD) in patients with end-stage renal disease (ESRD). *Ann Univ Marie Curie Sklodowska* 2002; 57 (2): 342–6.

## Сведения об авторе

Фролов Артем Владимирович – каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова». E-mail: polyclinic@list.ru

\*

# Прогнозирование развития нарушений сердечного ритма и проводимости у пациентов

С.Ю.Никулина, А.А.Чернова, С.С.Третьякова<sup>✉</sup>, Е.В.Плита  
 ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет  
 им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, Россия, Красноярск,  
 ул. Партизана Железняка, д. 1  
<sup>✉</sup>tretyakova-svet@mail.ru

Статья посвящена описанию нового метода диагностики и прогнозирования риска развития нарушений сердечного ритма и проводимости у пациентов с использованием программно-аппаратных компьютерных средств. С целью оптимизации процессов диагностики и профилактики указанных патологий в медицинских учреждениях разного профиля (амбулатории, стационары) разработана технология, позволяющая на основании данных клинико-инструментального и генетического обследований оценивать генетический риск и осуществлять прогноз в семьях. Процесс максимально автоматизирован благодаря использованию аналитического программного комплекса. В основе технологии лежат результаты наших многолетних исследований по выявлению ассоциаций генетических полиморфизмов с разными патологиями проводящей системы сердца. В статье приведены возможности использования разработанной технологии в клинической практике, изложены основные принципы работы с программным комплексом.

**Ключевые слова:** аритмия, блокада сердца, генетический риск, компьютерный анализ.

**Для цитирования:** Никулина С.Ю., Чернова А.А., Третьякова С.С., Плита Е.В. Прогнозирование развития нарушений сердечного ритма и проводимости у пациентов. КардиоСоматика. 2017; 8 (2): 70–73.

## Predicting the development of cardiac arrhythmias and cardiac conduction disorders in patients

S.Yu.Nicoulina, A.A.Chernova, S.S.Tretyakova<sup>✉</sup>, E.V.Plita  
 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>✉</sup>tretyakova-svet@mail.ru

The article is devoted to description of the new method for diagnostics and predicting of the development of risk for development of cardiac arrhythmias and cardiac conduction disorders in patients by using of the computer system. For optimization of the diagnostic and prevention of these pathologies in different health facilities (outpatient clinics, in-patient clinics) was developed a technology for the estimation of genetic risk and predicting in families by analysis of clinical, instrumental and genetic data. The process is automated by using the analytical software complex (computer system). The basis for the technology is the results of our multiyear researches to identify associations between the genetic polymorphisms and different cardiac conduction disorders. The article presents the possibilities of using the developed technology in clinical practice, the basic principles of work with the computer system.

**Key words:** cardiac arrhythmia, heart block, genetic risk, computer analysis.

**For citation:** Nicoulina S.Yu., Chernova A.A., Tretyakova S.S., Plita E.V. Predicting the development of cardiac arrhythmias and cardiac conduction disorders in patients. *Cardiosomatics*. 2017; 8 (2): 70–73.

### Введение

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности и утраты трудоспособности во всем мире (Всемирная организация здравоохранения, 2014). Нарушения сердечного ритма и проводимости значительно отягощают течение и ухудшают прогноз таких распространенных заболеваний, как ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия. В связи с этим одной из главных задач современной медицины являются ранняя диагностика и профилактика патологии сердечно-сосудистой системы. Наиболее эффективная работа в этом направлении возможна при использовании персонализированного подхода. Для этого врачу необходимо знать не только индивидуальные особенности пациента (фенотипические, генотипические), но и патофизиологические, биохимические, молекулярно-генетические механизмы развития заболевания. На изучение таких механизмов и направлены научные исследования последних лет. Однако, несмотря на уже достигнутые результаты в этой обла-

сти, сохраняется разрыв между результатами фундаментальных исследований, в частности в области молекулярной генетики, и клинической кардиологией. Часто новые открытия носят теоретический характер и их прикладное значение в практике врача-клинициста остается неясным [1, 2].

*Цель* – разработать технологию прогнозирования риска развития нарушений сердечного ритма и проводимости для осуществления ранней диагностики и профилактики указанных патологий.

Проведенные нами исследования по выявлению генетической детерминированности нарушений сердечного ритма и проводимости показали наличие ассоциаций между однонуклеотидными полиморфизмами генов ADRA2B, SCN5A, Cx40, NOS3 и патологией проводящей системы сердца. Результаты этих исследований были опубликованы ранее [3–6]. На основании полученных данных были разработаны системы мониторинга и профилактики нарушений сердечного ритма и проводимости в семьях с высоким риском. Для внедрения результатов в клиническую прак-

тику нами был разработан аналитический программный комплекс, позволяющий на основании данных клинико-инструментального и генетического обследования пациента осуществлять прогнозирование риска развития жизнеугрожающих аритмий.

В медицинской практике уже имеется положительный опыт использования программно-аппаратных компьютерных средств для оценки резервов здоровья населения и охраны здоровья на основе генетических данных. Так, группой американских исследователей разработано устройство, включающее в себя генетический сканер, библиотеку правил, анализирующее устройство и устройство для создания отчетов. Разработанное устройство обеспечивает полный генетический анализ материала, полученного от пациента, выявление определенных генетических маркеров и создание рекомендаций по изменению образа жизни. При этом выходные данные представляют собой текстовое описание особенностей здоровья и связанные с ними поведенческие действия [7]. Отечественными учеными (И.А.Гундаров и соавт.) был разработан аппаратно-программный комплекс (АПК) «ЭСКИЗ» (Экспертные Системы Контроля Индивидуального Здоровья), состоящий из прибора-реанализатора и ряда программных модулей. Возможности АПК «ЭСКИЗ» достаточно разнообразны и в общих чертах включают в себя измерение уровня физического, физиологического, психического здоровья, оценку риска опасных заболеваний с прогнозом на 10 лет, оценку продолжительности жизни, формирование диспансерных групп, рекомендации по сохранению резерва здоровья [8].

Разработанная нами технология оценки риска развития нарушений сердечного ритма и проводимости использует методы многомерного статистического анализа [9]. Прогнозирование осуществляется автоматически благодаря заранее определенным и заложенным в базу данных программы сведениям о соответствии определенных генотипов генов ADRA2B, SCN5A, Cx40, NOS3 определенным проявлениям патологии проводящей системы сердца [10].

Программный комплекс представляет собой интерфейс-надстройку над базой данных, которая позволяет управлять структурированной информацией – разбивать ее по разным полям, добавлять/удалять и корректировать, введена в медицинскую информационную систему qMS. qMS – это комплексная медицинская информационная система, разработанная в Санкт-Петербурге компанией «СПАРМ» на основе системы управления базами данных Inter Systems Cache, которая на данный момент признана в качестве своеобразного стандарта для информатизации лечебных учреждений и обеспечивает работу 80% лечебно-профилактических учреждений в Европе и США.

### Преимущества и возможности технологии

Разработанная технология интеграции является двусторонним средством осуществления обмена между qMS и другими информационными системами – с ее помощью можно как получать готовую информацию из qMS, так и передавать qMS наборы команд-запросов с разными критериями, что, в свою очередь, позволит qMS генерировать нужный нам набор данных в зависимости от того, что хочет получить пользователь.

Разработанная интеграционная технология позволяет в любой информационной системе (в наших примерах это сайт КрасГМУ) создавать любые ин-

**Рис. 1. Просмотр электронной медицинской карты пациента, хранящейся в медицинской информационной системе qMS в специальном разделе интерфейса аппаратно-программного комплекса.**

<b>Информация из ИИС qMS:</b>	
<b>ПОСТУПЛЕНИЕ (22.09.2012)</b>	
Дата поступления:	22.09.2012
Время поступления:	09:51
Номер амбулаторной (бумажной) карточки:	3213/12
Цель поступления:	Лечебно-диагностическая
Направление:	Направившее учреждение: Горьковская поликлиника №14 г. Красноярск
<b>ЖАЛОБЫ (22.09.2012)</b>	
одышка; приступы удушья	
<b>АНАМНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ (22.09.2012)</b>	
Вышеуказанные жалобы появились в течение 7 лет	
<b>ОБЩИЙ ОСМОТР (22.09.2012)</b>	
Общее состояние: удовлетворительное	
Сознание: ясное	
Состояние питания: Вес, кг: 93; Рост, см: 197; Индекс массы тела: 23,96 (норма); Площади поверхности тела: 2,26	
Кожные покровы: чистые	
Склеры: обычной окраски	
Видимые слизистые оболочки: бледно-розовые	
<b>Периферические лимфоузлы:</b> не увеличены, безболезненны, эластичны	
<b>Отеки:</b> не определяются	
<b>Щитовидная железа:</b> не увеличена	
<b>Сердечно-сосудистая система:</b> Пульс: 80 уд./мин. Артериальное давление: 120/70 мм рт. ст.	
<b>Органы дыхания:</b> Дыхание: везикулярное	
<b>Пищеварительная система:</b> Живот при поверхностной пальпации: мягкий, безболезненный; Печень: не увеличена	
<b>ДИАГНОЗ АМБУЛАТОРНЫЙ (22.09.2012)</b>	
ДИАГНОЗ УТОЧНЕННЫЙ ОСНОВНОЙ: G90.9 Расстройство вегетативной (автономной) нервной системы неуточненное. X.	
<b>РЕКОМЕНДАЦИИ (22.09.2012)</b>	
Магний В6 1 т x2 раза длительно 3 месяца ЭХОКГ 1 раз в год Суточный мониторинг ЭКГ	
Планиров. осмотр: один раз в год.	

формационные модели, содержащие данные о каких-то научных исследованиях (или другие данные), а затем на основе имеющихся в нашей информационной системе данных осуществлять любые запросы к qMS с нужными нам критериями.

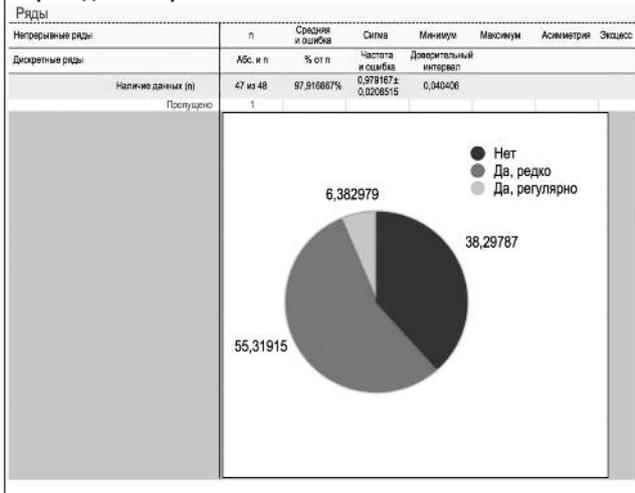
Исследователю, работающему с модулем, предоставляется возможность как ввода новых данных, так и редактирования уже внесенных в базу записей.

Помимо данных, вносимых пользователями в систему, модуль способен напрямую обращаться к медицинским данным, хранящимся в медицинской информационной системе qMS, и проводить комплексный анализ данных. Эта технология позволяет очень быстро получать и анализировать большие объемы научной информации, в основе которой лежат достоверные и постоянно обновляющиеся данные, вводимые в медицинскую информационную систему врачами. Таким образом исследователь получает в свое распоряжение объемный и структурированный набор данных, поскольку для интерпретации результатов можно проводить анализ, учитывающий абсолютно все данные электронной медицинской карты пациента (рис. 1).

Технология обмена данными между корпоративной информационной системой КрасГМУ и медицинской системой qMS реализована при помощи XML-формата, позволяющего унифицировать разные структуры данных с помощью указания специальных тегов и метатегов. Благодаря этой технологии исследователь может сделать запрос к данным любого числа пациентов и указать набор условий для отбора данных. Например, возможно выбрать только пациентов старше 50 лет, либо только тех пациентов, которые проживают в Красноярске. В ответ на запрос qMS возвращает исследователю сформированный XML-файл, который в дальнейшем загружается в базу данных нашего модуля и объединяется с информацией, вводимой исследователем непосредственно на сайт.

На основе полученных данных система позволяет формировать конечную информацию в виде таблиц, параметры которых определяет сам исследователь, работающий с модулем, и производить выгрузку данных в формат, необходимый для дальнейшей статистической обработки (рис. 2). При этом статистиче-

**Рис. 2. Пример статистической обработки научных данных, полученных из модуля и загруженных в Microsoft Excel для проведения обработки.**



**Рис. 3. Пример внесения генетических данных и предполагаемой патологии в систему.**

Добавить заболевание

Заболевание: АВБ

Генотип 1: ADRA2B (11)

Генотип 2: NOS3 (4a/4a)

Генотип 3: SCN5A (AA)

Генотип 4: Cx40 (GG)

Сохранить Отмена

скую обработку можно проводить как непосредственно в аналитическом программном комплексе, так и в сторонних программах, загружая в них необходимый набор данных.

Помимо медицинских данных исследователь может использовать биометрические и социальные данные пациентов. В частности, можно отслеживать географию пациентов, их возраст, семейное положение, условия проживания, антропометрические данные. По выбору исследователя система может включать в итоговые таблицы определенные блоки данных – генетические, клинично-инструментальные, биометрические и социальные, при наличии этих данных в системе. Пациенты, не обладающие полностью заполненными блоками данных, продолжают участвовать в итоговой статистической обработке, со специальной пометкой незаполненных блоков.

Также исследователю доступна возможность получения обобщенных показателей, не использующих итоговую статистическую обработку для их получения. Примером такого показателя может послужить вероятность проявления предполагаемого заболевания.

### Рекомендации по работе с программным комплексом

Программно-аппаратный комплекс позволяет автоматически производить расчет генетического риска развития атриовентрикулярных блокад, полной блокады правой ножки пучка Гиса, блокады левой ножки пучка Гиса, синдрома слабости синусового узла. Вероятность развития генетического риска данных синдромов выражена в процентном соотношении.

После авторизации (только для пользователей, имеющих доступ к системе) на сайте <http://krasgmu.ru>

нужно перейти по ссылкам [http://krasgmu.ru/index.php?page\[self\]=research\\_echo&cat=allcat](http://krasgmu.ru/index.php?page[self]=research_echo&cat=allcat) и [http://krasgmu.ru/index.php?page\[self\]=research\\_echo&cat=echo](http://krasgmu.ru/index.php?page[self]=research_echo&cat=echo), где вводятся данные о клинично-инструментальном и молекулярно-генетическом исследовании пациента и подсчитывается генетический риск развития нарушений сердечного ритма и проводимости.

Для того, чтобы занести сведения о пациенте в базу данных программы, необходимо на главной странице нажать кнопку «+ Данные». После нажатия на кнопку откроется форма ввода, содержащая все необходимые поля. Введя данные, администратор нажимает на кнопку «Сохранить», после чего запись, содержащая сведения о пациенте, попадает в базу данных системы. Если данные были введены ошибочно или не полностью, у администратора программы есть возможность выбрать пациента, нажать на кнопку «Редактировать» (кнопка выглядит в виде желтой иконки-треугольника) и исправить ранее введенные данные.

Для расчета вероятности возникновения генетического риска развития нарушений сердечного ритма и проводимости администратор программы вводит генетические данные пациента, выбирая нужные генотипы из списка (рис. 3).

После объединения данных о генах, внесенных в информационную систему исследователем, с данными, введенными врачами в медицинскую информационную систему qMS, исследователь должен выбрать алгоритм дальнейшей обработки информации. Система позволяет сохранять последовательность обработки в базе данных, что позволяет исследователю самостоятельно выбирать нужные операции.

Для получения автоматически рассчитанной вероятности возникновения генетического риска развития нарушений сердечного ритма и проводимости необходимо выбрать из списка нужного пациента и нажать на кнопку «Бланк». Программа подготовит данные в формате PDF на листе А4, оформленные на специальном бланке. Сформированный программой документ можно легко распечатать на любом персональном компьютере, оснащенном принтером. В бланк включены рассчитанные программой вероятности возникновения генетического риска развития нарушений сердечного ритма и проводимости.

### Заключение

Таким образом, нами разработана технология прогнозирования развития нарушений сердечного ритма и проводимости с помощью программно-аппаратных средств. В основе технологии лежат концепция о существовании комплекса генов подверженности нарушениям сердечного ритма и проводимости, результаты проведенных ранее исследований ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов генов ADRA2B, SCN5A, Cx40, NOS3 и патологии проводящей системы сердца (синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада, блокады ножек пучка Гиса). Кроме того, в результате работы разработаны и внедрены новые технологии анализа оригинальных генетических данных в сибирской популяции с использованием методов факторного анализа и множественной логистической регрессии, предложен системный подход к диагностическому анализу у пациентов с нарушениями сердечного ритма и проводимости с математическими средствами обработки данных и разработки системы индивидуального скрининга. Предложенный аналитический про-

граммный комплекс при наличии генетического экспресс-скрининга в медицинском учреждении позволит осуществлять прогноз развития указанной патологии и своевременно проводить первичную профилактику в семьях.

**Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.**

**Информация о спонсорстве. Источник финансирования работы – Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере.**

## Литература/References

1. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. Под ред. В.С.Баранова. СПб.: Н-Л, 2009. / *Geneticheskii pasport – osnova individual'noi i prediktivnoi meditsiny. Pod red. V.S.Baranova. SPb.: N-L, 2009. [in Russian]*
2. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э. и др. Геном человека и гены «предрасположенности» (введение в предиктивную медицину). СПб.: Интермедика, 2000. / *Baranov V.S., Baranova E.V., Ivashchenko T.E. i dr. Genom cheloveka i geny «predraspolozhenosti» (vvedenie v prediktivnuu meditsinu). SPb.: Intermedika, 2000. [in Russian]*
3. Чернова АА, Никулина С.Ю., Максимов В.Н. и др. Полиморфные аллельные варианты гена eNOS у больных с нарушениями сердечной проводимости. Кардиология. 2014; 54 (10): 26–32. / *Chernova AA, Nikulina S.Iu., Maksimov V.N. i dr. Polimorfnye allel'nye varianty gena eNOS u bol'nykh s narusheniami serdechnoi provodimosti. Kardiologiya. 2014; 54 (10): 26–32. [in Russian]*
4. Nikulina SY, Chernova AA, Shulman VA et al. An investigation of the Association of the H558R Polymorphism of the SCN5A Gene with idiopathic Cardiac Conduction Disorders. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers* 2015; 19 (6): 288–94.
5. Чернова АА, Никулина С.Ю., Третьякова С.С. и др. Полиморфизм гена альфа-2 бета адренорецептора у больных с нарушениями проводимости сердца. Кардиология. 2013; 53 (7): 45–9. / *Chernova AA, Nikulina S.Iu., Tre't'iakova S.S. i dr. Polimorfizm gena al'fa-2 beta adrenoretseptora u bol'nykh s narusheniami provodimosti serdtsa. Kardiologiya. 2013; 53 (7): 45–9. [in Russian]*
6. Никулина С.Ю., Чернова АА, Шульман В.А. и др. Роль полиморфизма гена коннексина 40 в генезе наследственного синдрома слабости синусового узла. Кардиосоматика. 2011; 2 (1): 41–3. / *Nikulina S.Iu., Chernova AA, Shul'man V.A. i dr. Rol' polimorfizma gena konnleksina 40 v geneze nasledstvennogo sindroma slabosti sinusovogo uzla. Cardiosomatics. 2011; 2 (1): 41–3. [in Russian]*
7. Нова М., ДельТредичи А, Шавла А, Магнусон В. Устройство и способы охраны здоровья на основе генетических данных. Заявка на изобретение № 2012124157/10, 18.03.2012; опубл. 10.01.2015 бюл. №1. / *Nova M., Del'Tredicchi A, Shavla A, Magnuson V. Ustroistvo i sposoby okhrany zdorov'ia na osnove geneticheskikh dannyykh. Zaiavka na izobretenie № 2012124157/10, 18.03.2012; opubl. 10.01.2015 biul. №1. [in Russian]*
8. Гундаров И.А., Крутько В.Н. Аппаратно-программный комплекс для управления индивидуальными резервами здоровья – АПК «ЭСКИЗ». Ученые заметки ТОГУ. 2010; 1 (1): 5–8. / *Gundarov IA, Krut'ko VN. Apparato-programmnyi kompleks dlia upravleniia individual'nymi rezervami zdorov'ia – APK «ESKIZ». Uchenye zametki TOGU. 2010; 1 (1): 5–8. [in Russian]*
9. Боровиков В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. СПб.: Питер, 2001. / *Borovikov V.P. STATISTICA: iskusstvo analiza dannyykh na komp'yutere. SPb.: Piter, 2001. [in Russian]*
10. Никулина С.Ю., Чернова АА, Шульман В.А. и др. Метод логистической регрессии как дополнительный метод прогнозирования нарушений сердечной проводимости в семьях г. Красноярска. Рос. кардиол. журн. 2014; 114 (10): 46–52. / *Nikulina S.Iu., Chernova AA, Shul'man V.A. i dr. Metod logisticheskoi regressii kak dopolnitel'nyi metod prognozirovaniia narushenii serdechnoi provodimosti v sem'iakh g. Krasnoarska. Ros. kardiol. zhurn. 2014; 114 (10): 46–52. [in Russian]*

## Сведения об авторах

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

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

**Третьякова Светлана Сергеевна** – соискатель степени канд. мед. наук каф. внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого». E-mail: tretyakova-svet@mail.ru

**Плита Евгений Владимирович** – зав. лаб. разработки и внедрения информационных технологий в медицинское образование и здравоохранение ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: evgeniiplita@gmail.com

— \* —

# Острый коронарный синдром: стратегии лечения (часть 1)

Н.Б.Перепеч✉

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

✉nikita\_perepetch@mail.ru

Обсуждаются два случая медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом, в которых применялись консервативная и инвазивная стратегии лечения. Рассматриваются клинические аспекты проведения тромболитической терапии и чрескожных коронарных вмешательств, вопросы применения антитромбоцитарных средств и антикоагулянтов с целью профилактики атеротромботических событий после восстановления кровотока по инфаркт-ответственной коронарной артерии.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, тромболитическая терапия, чрескожное коронарное вмешательство, двойная антиагрегантная терапия, антикоагулянты, прогноз.

**Для цитирования:** Перепеч Н.Б. Острый коронарный синдром: стратегии лечения (часть 1). КардиоСоматика. 2017; 8 (2): 74–80.

## Acute coronary syndrome: treatment strategies (part 1)

N.B.Perepetch✉

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

✉nikita\_perepetch@mail.ru

Two cases of medical care for patients with acute coronary syndrome are discussed, in which conservative and invasive treatment strategies were applied. The clinical aspects of thrombolytic therapy and percutaneous coronary interventions, the use of antiplatelet agents and anticoagulants for the prevention of atherothrombotic events after the restoration of blood flow through the infarct-responsible coronary artery are considered.

**Key words:** acute coronary syndrome, thrombolytic therapy, percutaneous coronary intervention, double antiplatelet therapy, anticoagulants, prognosis.

**For citation:** Perepetch N.B. Acute coronary syndrome: treatment strategies (part 1). Cardiosomatics. 2017; 8 (2): 74–80.

Большинство больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) погибают в период обострения заболевания, клинические варианты которого объединяются термином «острый коронарный синдром» (ОКС). Наиболее опасным клиническим вариантом ОКС является инфаркт миокарда (ИМ). За последние десятилетия в индустриальных странах Европы и Америки благодаря внедрению в клиническую практику новых технологий лечения больничная летальность от ИМ сократилась до 5–7%. В течение года после развития ИМ, по данным регистра GRACE, умирают около 15% больных. В Российской Федерации только больничная летальность от ИМ составляет в среднем 15–16%, а в течение 1-го года после его развития умирают более 30% больных. Таким образом, совершенствование медицинской помощи больным с ИМ и сегодня остается одной из наиболее важных задач клинической кардиологии.

Важнейшим условием снижения риска развития осложнений и смерти больных с ИМ является раннее восстановление кровотока по инфаркт-ответственной коронарной артерии. С этой целью применяются медикаментозные и немедикаментозные методы. По сравнению с тромболитической терапией (ТЛТ) первичное, т.е. выполненное вместо или раньше тромболитического, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) обеспечивает более частое восстановление кровотока по окклюзированной коронарной артерии. Механическое восстановление кровотока позволяет устранить остаточный стеноз коронарной артерии и тем самым уменьшить риск ее ретромбоза и резидуальной ишемии миокарда. ЧКВ может применяться при наличии противопоказаний к ТЛТ и суще-

ственно реже осложняется геморрагическим инсультом. В целом ЧКВ дает лучшие результаты лечения больных с ИМ, чем ТЛТ, особенно у пациентов с осложненным течением заболевания. Вместе с тем далеко не для всех больных с ИМ доступно лечение в сосудистых центрах, оснащенных оборудованием, необходимым для выполнения рентгенэндоваскулярных вмешательств. При отсутствии возможности выполнения ЧКВ больные без противопоказаний должны получать ТЛТ. В некоторых случаях при ИМ осуществляется сочетанное применение медикаментозного и немедикаментозного методов восстановления коронарного кровотока.

Ниже представлены клинические разборы 2 случаев оказания медицинской помощи больным с ОКС, в которых применялись консервативная и инвазивная стратегии лечения.

### Клинический пример 1

Больная 62 лет, жительница сельской местности, доставлена в районную больницу машиной скорой помощи с предположительным диагнозом ИМ через 4,5 ч от начала приступа типичных ангинозных болей.

**Жалобы при поступлении** на общую слабость и дискомфорт в загрудинной области.

**Анамнез.** Давящая загрудинная боль нарастающей интенсивности с иррадиацией в эпигастральную область возникла в 6:30 утра. После приема нитроглицерина боль временно ослабла, а затем вновь усилилась и сохранялась до введения наркотических анальгетиков врачом скорой помощи. Около 7 лет пациентка страдает артериальной гипертензией

(АГ). Максимальные цифры артериального давления (АД) – 180/100 мм рт. ст. Привычное АД – 140/90 мм рт. ст. на фоне постоянного приема эналаприла 20 мг/сут. В последние полгода эпизодически возникали давящие боли за грудиной умеренной интенсивности, кратковременные, связанные с эмоциональным напряжением.

В возрасте 50 лет – холецистэктомия в связи с желчекаменной болезнью. Десять лет назад диагностирована язва двенадцатиперстной кишки, возникновение которой было связано со стрессом (внезапная смерть мужа). В последующие годы клинических проявлений язвенной болезни не отмечалось. Тяжелых травм и аллергических реакций на прием лекарственных препаратов не было. Повышенной кровоточивости пациентка не отмечает. Менопауза с 50-летнего возраста. Несколько лет назад обнаружен сахарный диабет типа 2. Антидиабетических лекарств не принимает, соблюдает диету с ограничением углеводов. Не курит, алкоголем не злоупотребляет. В настоящее время – на пенсии, но продолжает работать учителем в школе.

Терапия на догоспитальном этапе: нитроглицерин (аэрозоль) сублингвально, морфин 2 мг внутривенно, ацетилсалициловая кислота (АСК) внутрь 250 мг.

*Данные физикального исследования.* Состояние удовлетворительное. Питание повышенное (индекс массы тела 32 кг/м<sup>2</sup>). Отеков нет. Пульс 84 уд/мин, ритмичный. АД 150/90 мм рт. ст. Границы относительной сердечной тупости умеренно расширены влево. I тон на верхушке сердца ослаблен. В точке Боткина и на аорте выслушивается слабый систолический шум. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот увеличен в объеме за счет подкожно-жирового слоя, мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Край мягкий, безболезненный. Грубой неврологической симптоматики нет.

*Результаты инструментального и лабораторного исследования.* Электрокардиограмма (ЭКГ) больной представлена на рис. 1. Клинический анализ крови: эритроциты  $4,1 \times 10^{12}$ /л; гемоглобин 128 г/л; лейкоциты  $10,2 \times 10^9$ /л: сегментоядерные 59%, палочкоядерные 4%, эозинофилы 2%, лимфоциты 28%; СОЭ 12 мм/ч. Биохимический анализ крови: креатинин 112 мкмоль/л; глюкоза 6,8 ммоль/л; аспарагиновая аминотрансфераза 70 Ед/л; аланиновая аминотрансфераза 42 Ед/л; натрий 138 ммоль/л; калий 4,4 ммоль/л; креатинфосфокиназа 520 Ед/л (норма 25–180 Е д/л); тропонин (качественная реакция) – тест положительный.

**Вопрос 1. Укажите правильный диагноз.**

**Варианты ответов:**

- 1) ОКС с подъемом сегмента ST;
- 2) ИМ (трансмуральный, нижний);
- 3) ИМ (нетрансмуральный, нижний);
- 4) ИМ (субэндокардиальный, переднебоковой).

**Ответ.** Характер болевого синдрома, изменения ЭКГ в виде элевации сегмента ST в отведениях II, III, aVF и дискордантных изменений сегмента ST в отведениях V<sub>1</sub> и V<sub>2</sub> в сочетании с положительным результатом тропонинового теста позволяют диагностировать нижний ИМ. Наличие патологического зубца Q в III отведении дает основание расценивать ИМ как трансмуральный. Правильный ответ – 2.

Диагноз ИМ устанавливается на основании 3 групп признаков: клинических данных, результатов инструментальных и лабораторных исследований. В соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению острого ИМ с подъемом сег-

мента ST (2013 г.) ОКС с подъемом сегмента ST диагностируется у больных с ангинозным приступом либо другими неприятными ощущениями (дискомфортом) в грудной клетке и стойким, сохраняющимся не менее 20 мин, подъемом сегмента ST либо «новой» (впервые возникшей или предположительно впервые возникшей) блокадой левой ножки пучка Гиса на ЭКГ. Как правило, у пациентов, которым на начальном этапе заболевания устанавливается диагноз ОКС с подъемом сегмента ST, позже появляются признаки некроза миокарда – повышение уровней биомаркеров и изменения ЭКГ, включая образование патологических зубцов Q, что является основанием для диагноза ИМ.

В диагнозе необходимо указать характер повреждения сердечной мышцы (трансмуральный, нетрансмуральный, субэндокардиальный), локализацию и дату развития ИМ. При необходимости указываются особенности течения (рецидивирующее, затяжное) и клинический вариант заболевания. В соответствии с современными правилами следует указать и тип ИМ. С учетом вероятных механизмов и условий развития острой ишемии выделяют 5 типов ИМ:

- Тип 1 – ИМ, развившийся без видимых причин (спонтанно) в результате первичного нарушения коронарного кровотока.
- Тип 2 – ИМ в результате ишемии, связанной с повышением потребности миокарда в кислороде или уменьшением его доставки к миокарду вследствие анемии, нарушений ритма сердца, АГ и пр.
- Тип 3 – внезапная сердечная смерть (часто на фоне симптомов, позволяющих заподозрить ишемию миокарда), наступившая до забора образцов крови или раньше, чем отмечается повышение уровня маркеров некроза.
- Тип 4а – ИМ, непосредственно связанный с процедурой ЧКВ.
- Тип 4б – ИМ, связанный с тромбозом коронарного стента, документированным при коронароангиографии или патолого-анатомическом исследовании.
- Тип 5 – ИМ, связанный с операцией коронарного шунтирования.

В данном случае был диагностирован трансмуральный нижний ИМ 1-го типа. Пациентку поместили в блок интенсивной терапии, где были налажены мониторинг ЭКГ, внутривенная инфузия нитроглицерина и подача кислорода через носовые катетеры.

**Вопрос 2. При равной возможности медикаментозной и механической реваскуляризации миокарда какой метод восстановления коронарного кровотока в данном случае предпочтителен?**

**Варианты ответов:**

- 1) ТЛТ;
- 2) ЧКВ.

**Ответ.** Пациентка доставлена в стационар через 4,5 ч после появления клинических симптомов ИМ с подъемом сегмента ST и, безусловно, нуждается в реперфузионном вмешательстве. В связи с большей вероятностью восстановления коронарного кровотока и меньшим риском геморрагических осложнений ЧКВ является предпочтительным методом лечения данной больной. Правильный ответ – 2.

Первичное ЧКВ при ИМ с подъемом сегмента ST имеет ряд преимуществ перед ТЛТ. Обеспечивая более полное и более частое восстановление коронарного кровотока при меньшем риске кровотечений, ЧКВ может применяться в случаях, когда имеются

противопоказания к проведению ТЛТ. В наибольшей степени преимущества первичного ЧКВ проявляются в случаях осложненного течения ИМ (отек легких, кардиогенный шок, жизнеугрожающие нарушения ритма сердца), а также при поздней госпитализации больных – более чем через 3 ч от начала заболевания. ЧКВ является методом выбора в диагностически сомнительных случаях. Согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению острого ИМ с подъемом сегмента *ST* (2013 г.), если больной, которому показано ЧКВ, доставлен в стационар, где это вмешательство не проводится, его следует срочно перевести в учреждение, обладающее такой возможностью, при условии, что транспортировка не приведет к неприемлемой потере времени.

Стационар, в который была доставлена пациентка, не располагал возможностью выполнения коронароангиографии и ЧКВ. Транспортировка больной в ближайший медицинский центр, имеющий в своем составе рентгенэндоваскулярную лабораторию, заняла бы несколько часов. В связи с этим дальнейшее лечение больной осуществлялось в районной больнице.

### Вопрос 3. С учетом соотношения эффективности и безопасности оправдано ли в данном случае проведение ТЛТ?

#### Варианты ответов:

- 1) да;
- 2) нет.

**Ответ.** Оценивая возможность проведения ТЛТ у пациента с ИМ, необходимо определить показания и выявить противопоказания к применению этого метода лечения. В данном случае показания к ТЛТ имеются, а противопоказаний (в том числе и относительных) нет. Правильный ответ – 1.

При отсутствии противопоказаний ТЛТ проводится больным, у которых ангинозная боль длительностью более 30 мин сохраняется, несмотря на прием нитроглицерина; имеется стойкий подъем сегмента *ST* более чем на 1 мВ как минимум в 2 смежных грудных отведениях ЭКГ, или появление блокады левой ножки пучка Гиса, или электрокардиографические признаки истинного заднего ИМ (высокие зубцы *R* в правых прекардиальных отведениях и депрессия сегмента *ST* в отведениях  $V_1-V_3$  с направленным вверх зубцом *T*); время от начала болевого приступа не превышает 12 ч (при клинической картине сохраняющейся ишемии или жизнеопасных осложнениях ТЛТ может проводиться в срок и до 24 ч).

Абсолютные противопоказания к ТЛТ:

- ранее перенесенный геморрагический инсульт или нарушение мозгового кровообращения неизвестной этиологии;
- ишемический инсульт в предшествующие 6 мес;
- повреждения, новообразования центральной нервной системы или артериовенозные мальформации;
- недавняя серьезная травма/хирургическое вмешательство/травма головы (в течение предыдущих 3 нед);
- желудочно-кишечное кровотечение (в течение последнего месяца);
- геморрагический диатез (кроме *menses*);
- расслоение аорты;
- пункция некомпенсируемых 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 АГ (в момент госпитализации – систолическое АД > 180 мм рт. ст., диастолическое АД > 110 мм рт. ст.);
- деменция или внутричерепная патология, не указанная в «абсолютных противопоказаниях»;
- травматическая или длительная (более 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.

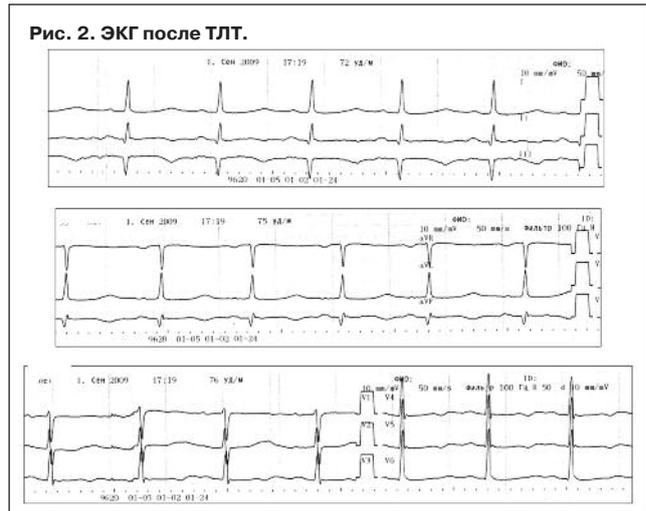
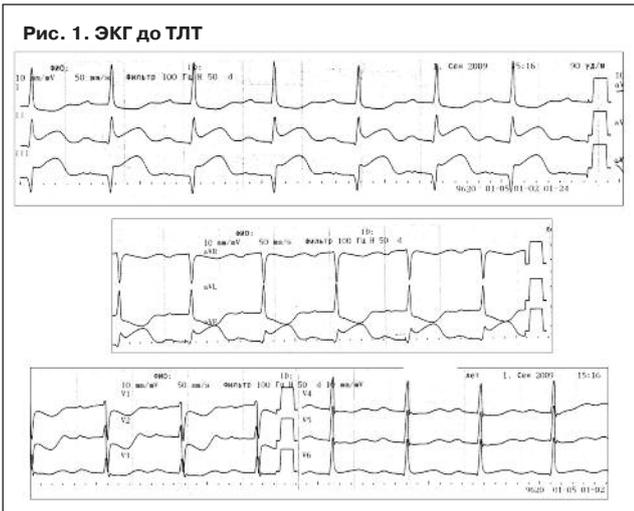
Наличие относительных противопоказаний не исключает ТЛТ, так как и в этих случаях потенциальная польза данного вида лечения превосходит возможный вред, связанный с геморрагическими осложнениями. Однако при принятии решения о проведении ТЛТ следует с особенной тщательностью оценить опасность кровотечения у пациентов с такими факторами риска, как АГ, прием антикоагулянтов и язвенная болезнь в стадии обострения. У обсуждаемой пациентки противопоказания к ТЛТ отсутствуют. Язвенная болезнь вне обострения не относится к числу относительных противопоказаний, тем более что в данном случае язва двенадцатиперстной кишки имела стрессорный характер.

Пациентке выполнен тромболитический альтеплазой.

Альтеплаза – рекомбинантный тканевой активатор плазминогена. Из применяемых в клинической практике тромболитиков к данной фармакологической группе помимо альтеплазы относятся тенектеплаза и ретеплаза. Преимущество рекомбинантного тканевого активатора плазминогена заключается в отсутствии антигенности, что позволяет (в отличие от стрептокиназы) вводить препарат повторно в любое время, как только в этом появляется необходимость. Альтеплаза является фибринспецифичным фибринолитиком, т.е. вызывает активацию плазминогена непосредственно в тромбе. Влияние альтеплазы на активность циркулирующего в крови плазминогена (а следовательно, на уровень фибриногена в крови и риск кровотечения) выражено слабее, чем у нефибринспецифичных фибринолитиков (стрептокиназа, урокиназа). Восстановление коронарного кровотока после введения альтеплазы достигается чаще, чем после введения стрептокиназы (70% и 55% соответственно).

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.

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, основным из которых является быстрая динамика ЭКГ – снижение сегмента *ST* в наиболее информативном отведении на 50% и более в течение 3 ч после введения тромболитика. Кроме того, косвенными признаками восстановления коронарного кровотока являются: исчезновение ангинозной боли; желудочковые аритмии (чаще идиовентрикулярный ритм) в течение 60–90 мин после введения тромболитиче-



ского препарата; быстрая динамика концентрации маркеров некроза миокарда в крови.

ЭКГ больной после проведения ТЛТ представлена на рис. 2. Изменения конечной части желудочкового комплекса по сравнению с ЭКГ, зарегистрированной при поступлении пациентки в стационар, позволяют считать тромболитический эффект эффективным.

**Вопрос 4. Какой антикоагулянт предпочтителен в данном случае?**

**Варианты ответов:**

- 1) нефракционированный гепарин;
- 2) эноксапарин;
- 3) фондапаринукс;
- 4) антикоагулянты не показаны.

**Ответ.** Обеспечивая растворение тромба, окклюзирующего инфаркт-ответственную коронарную артерию, ТЛТ не устраняет ее резидуального стеноза. Вероятность рецидива ИМ вследствие тромбоза коронарной артерии в месте расположения поврежденной атеросклеротической бляшки после ТЛТ остается высокой. В связи с этим ТЛТ сочетают с парентеральным введением антикоагулянта. В случае применения альтеплазы предпочтительным антикоагулянтом является эноксапарин. Правильный ответ – 2.

В Рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению ИМ с подъемом сегмента ST (2012 г.) и Российских рекомендациях по диагностике и лечению острого ИМ с подъемом сегмента ST (2013 г.) отмечается, что применение альтеплазы и тенектеплазы целесообразно сочетать с введением эноксапарина (класс рекомендаций I, уровень доказанности A) или нефракционированного гепарина (класс рекомендаций I, уровень доказанности C). Фондапаринукс может применяться только в сочетании со стрептокиназой (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности B).

Лечение эноксапарином начинают с однократного болюсного внутривенного введения 30 мг. Через 15 мин начинают 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 2 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.

Нефракционированный 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/час) в течение 24–48 ч под

контролем активированного частичного тромбопластинового времени, которое определяют через 3, 6, 12 и 24 ч от начала инфузии. Значение активированного частичного тромбопластинового времени должно превышать верхнюю границу нормы для данной лаборатории в 1,5–2 раза. Затем возможно продолжение гепаринотерапии путем подкожного введения по 7500–12 500 МЕ 2 раза в день или 5000 МЕ 3 раза в день на протяжении 3–5 сут.

**Вопрос 5. Какой вариант антиагрегантной терапии предпочтителен для данной больной?**

**Варианты ответов:**

- 1) АСК 150–300 мг разжевать, затем по 75–100 мг/сут неопределенно долгое время;
- 2) АСК 150–300 мг разжевать + клопидогрел 300 мг, затем АСК 75–100 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут до 12 мес, затем АСК 75–100 мг/сут неопределенно долгое время;
- 3) АСК 150–300 мг разжевать + прасутрел 60 мг, затем АСК 75–100 мг/сут + прасутрел 10 мг/сут до 12 мес, затем АСК 75–100 мг/сут неопределенно долгое время;
- 4) АСК 150–300 мг разжевать + тикагрелор 180 мг, затем АСК 75–100 мг/сут + тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки до 12 мес, затем АСК 75–100 мг/сут неопределенно долгое время.

**Ответ.** Пациентам, перенесшим ИМ и не имеющим противопоказаний, после приема в 1-е сутки заболевания 150–300 мг АСК рекомендуется ежедневный прием 75–100 мг этого препарата в течение неопределенно долгого времени. Двойная антиагрегантная терапия (АСК + блокатор P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов) с 1-х суток заболевания в течение длительного времени (до 12 мес после развития ИМ) рекомендуется пациентам, не имеющим высокого риска кровотечений, вне зависимости от того, выполнялась ли в остром периоде заболевания реперфузия миокарда и какой метод восстановления коронарного кровотока применялся. Для пациентов, в лечении которых применялась ТЛТ, предпочтительна комбинация АСК с клопидогрелом (300 мг в 1-е сутки ИМ, а затем – 75 мг/сут), так как у данной категории больных этот вариант антиагрегантной терапии имеет наиболее сильную доказательную базу. Правильный ответ – 2.

Положительное влияние антиагрегантной терапии, включающей 2 препарата с разным механизмом действия (АСК и блокатор P2Y<sub>12</sub>-рецепторов), по сравнению с монотерапией АСК на прогноз вначале было доказано для пациентов с ОКБ без подъема сегмента ST (исследование CURE), а затем – и для паци-

ентов, перенесших ОКС с подъемом сегмента ST (исследования CLARITY-TIMI-28 и др.). Результаты выполненных проспективных клинических исследований послужили основанием для рекомендации применения двойной антиагрегантной терапии у всех больных, перенесших ИМ с подъемом сегмента ST, вне зависимости от начальной стратегии лечения. Рекомендуемая продолжительность двойной антиагрегантной терапии для пациентов, в лечении которых не применялось ЧКВ, составляет 12 мес. При стабильном течении болезни у больных с повышенным риском кровотечений возможно сокращение длительности приема одного из антиагрегантов (чаще – блокатора P2Y12-рецепторов) до 3–6 мес.

По мнению экспертов, влияние разных блокаторов P2Y12-рецепторов на прогноз больных, перенесших ИМ, неодинаково, и препараты этой группы различаются по уровню доказанности положительного влияния на прогноз у пациентов с разными вариантами реперфузионного вмешательства в остром периоде заболевания. Кроме того, доказательная база одних и тех же блокаторов P2Y12-рецепторов оценивается европейскими и американскими экспертами по-разному. В Рекомендациях ЕОК по диагностике и лечению ИМ с подъемом сегмента ST (2012 г.) отмечается, что для пациентов, которым выполнялось первичное ЧКВ, предпочтительна комбинация АСК с прасугрелом или тикагрелором (класс рекомендаций I, уровень доказанности А). Клопидогрел рекомендуется для длительного применения в составе двойной антиагрегантной терапии у данной категории больных только в тех случаях, когда прасугрел и тикагрелор недоступны.

В Рекомендациях Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца по ведению больных с ИМ с подъемом ST (2013 г.) пациентам, перенесшим первичное ЧКВ, также рекомендуется двойная антиагрегантная терапия в течение 12 мес, но авторы этого документа не считают, что какой-либо из блокаторов P2Y12-рецепторов имеет преимущества перед другими препаратами этой группы, поэтому для клопидогрела, прасугрела и тикагрелора установлены одинаковый класс рекомендаций – I и одинаковый уровень доказанности – В. В отношении доказательной базы разных блокаторов P2Y12-рецепторов у больных, которым выполнялась ТЛТ, мнение европейских и американских экспертов совпадает. Если в остром периоде ИМ с подъемом сегмента ST проводился тромболитический, то вне зависимости от того, выполнялось ли ЧКВ, предпочтительным препаратом для комбинации с АСК является клопидогрел (класс рекомендаций I, уровень доказанности С). У пациентов, которым после применения ТЛТ выполнялось ЧКВ, для длительной антиагрегантной терапии возможно применение комбинации АСК и прасугрела (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности В). Положительное влияние тикагрелора на прогноз больных с ИМ, получивших ТЛТ, эксперты не считают доказанным и не рекомендуют применение этого препарата в составе двойной антиагрегантной терапии у данной категории больных.

Эхокардиография на 2-е сутки заболевания: дилатации камер сердца и систолической дисфункции нет – фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) по Симпсону составляет 52,4%; выявлены умеренная гипертрофия ЛЖ (индекс массы миокарда ЛЖ 112 г/м<sup>2</sup>), локальная гипокинезия миокарда нижней

стенки ЛЖ и митральная приклапанная регургитация 1-й степени.

Острый период заболевания протекал без осложнений: ангинозных болей, признаков застойной сердечной недостаточности, аритмии (за исключением одиночных желудочковых экстрасистол в непатологическом количестве) не отмечалось. Частота сердечных сокращений и АД варьировала в пределах соответственно 65–78 в минуту и 120–140/80–90 мм рт. ст. Наблюдались закономерная ЭКГ-динамика нижнего ИМ и улучшение кровоснабжения боковой стенки ЛЖ. Проводилось следующее лечение: нитроглицерин внутривенно, эноксапарин подкожно, АСК, клопидогрел, метопролол, периндоприл внутрь. На 3-и сутки стационарного лечения пациентка была переведена из блока интенсивной терапии в кардиологическое отделение.

Биохимический анализ крови на 3-и сутки заболевания: креатинин 103 мкмоль/л; глюкоза 6,0 ммоль/л; креатинфосфокиназа 40 Ед/л (норма 25–180). Липидограмма: общий холестерин (ХС) 6,2 ммоль/л, триглицериды 2,0 ммоль/л, ХС липопротеидов высокой плотности 1,24 ммоль/л, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) 4,05 ммоль/л, коэффициент атерогенности 4,17.

**Вопрос 6. Препараты каких классов (помимо двойной антиагрегантной терапии) показаны больной для постоянного применения с целью вторичной профилактики ИБС?**

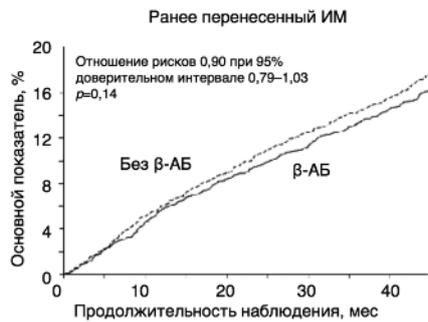
**Варианты ответов:**

- 1) органические нитраты пролонгированного действия;
- 2) β-адреноблокаторы (β-АБ);
- 3) ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ);
- 4) антагонисты кальция;
- 5) статины;
- 6) антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР).

**Ответ.** Медикаментозная профилактика обострений ИБС у больных, перенесших ИМ, включает 4 класса препаратов (антиагреганты, β-АБ, ИАПФ, статины), лечение которыми при отсутствии противопоказаний должно начинаться на этапе стационарного лечения и затем продолжаться неопределенно долго. Органические нитраты являются средством симптоматической терапии и показаны только больным, у которых сохраняется стенокардия. Антагонисты кальция применяются только при наличии дополнительных показаний (выраженная АГ, некоторые виды суправентрикулярных аритмий при непереносимости β-АБ). АМКР рекомендуются больным с низкой ФВ ЛЖ при отсутствии выраженного нарушения функции почек и гиперкалиемии. Правильные ответы – 2, 3, 5.

В многочисленных исследованиях было показано, что β-АБ оказывают благоприятное влияние на течение ИБС в постинфарктном периоде. Наилучший эффект в предотвращении сердечно-сосудистых событий препараты этого класса дают у больных со сниженной сократительной функцией ЛЖ, нарушениями ритма сердца и стенокардией. Однако нельзя не отметить, что, по данным недавно опубликованного регистра REACH, длительное лечение больных, перенесших ИМ, β-АБ в амбулаторных условиях сопровождается снижением риска смерти от сердечно-сосудистых причин не на 23–25%, как считалось в 1990-х годах, а всего лишь на 10%, и это различие с пациентами, не получившими β-АБ, статистически

**Рис. 3. REACH registry: влияние терапии  $\beta$ -АБ в амбулаторных условиях на риск сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт) у пациентов, перенесших ИМ (14 043), 44 мес наблюдения.**



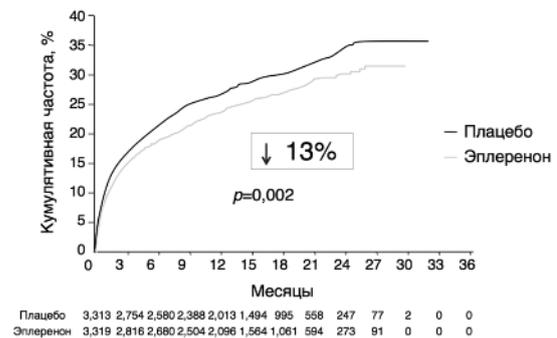
Bangalore S et al. JAMA 2012; 308 (13): 1340–9.

незначимо (рис. 3). Ведущей причиной «ослабления» эффекта  $\beta$ -АБ, по-видимому, является значительное увеличение доли больных, которым назначаются лекарственные средства других классов с доказанным влиянием на прогноз. Тем не менее в современных руководствах  $\beta$ -АБ рекомендуется применять у всех больных ИМ при отсутствии противопоказаний начиная с 1-х суток заболевания в течение неопределенно долгого времени. Наличие относительных противопоказаний к применению  $\beta$ -АБ (сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, атеросклероз артерий нижних конечностей) не должно расцениваться как основание для отказа от их назначения. Рекомендуется начинать лечение у таких больных с минимальных доз и в процессе их повышающей титрации тщательно контролировать переносимость терапии. Предпочтительны кардиоселективные препараты без внутренней симпатомиметической активности.

Важнейшим эффектом ИАПФ у больных с ИМ является торможение ремоделирования сердца. Влияние препаратов этого класса на летальность больных с ИМ изучалось в многочисленных контролируемых исследованиях. Наиболее выраженное снижение смертности было обнаружено при продолжительном применении ИАПФ в лечении больных, у которых после развития ИМ отмечались симптомы застойной сердечной недостаточности или снижение ФВ ЛЖ до значений менее 35–40%, а также у пациентов с сахарным диабетом и АГ. Однако и при неосложненном течении заболевания польза ИАПФ не вызывает сомнений. При отсутствии противопоказаний и хорошей переносимости лечение ИАПФ начинают после стабилизации гемодинамики в 1-е сутки ИМ и продолжают неопределенно долго. В случаях непереносимости ИАПФ, а также при ИМ, осложненном систолической дисфункцией ЛЖ, возможно применение блокаторов рецепторов ангиотензина II (в частности, валсартана, эффективность которого была продемонстрирована в исследовании VALIANT).

Больным с низкой ФВ ЛЖ и клиническими признаками сердечной недостаточности при отсутствии существенного повышения содержания креатинина в крови и гиперкалиемии в дополнение к двойной антиагрегантной терапии,  $\beta$ -АБ и ИАПФ или блокаторам рецепторов ангиотензина II с целью улучшения прогноза рекомендуется длительный прием АМКР, в частности эплеренона. В исследовании EPHEBUS было показано, что применение эплеренона в дозе 25–50 мг/сут у больных с ИМ с ФВ ЛЖ < 40% и значе-

**Рис. 4. EPHEBUS: первичная конечная точка (снижение сердечно-сосудистой смертности/сердечно-сосудистой госпитализации).**



Плацебо	3,313	2,754	2,580	2,388	2,013	1,494	995	558	247	77	2	0	0
Эплеренон	3,319	2,816	2,680	2,504	2,096	1,564	1,061	594	273	91	0	0	0

Pitt B et al. N Eng J Med 2003; 348: 1309–21.

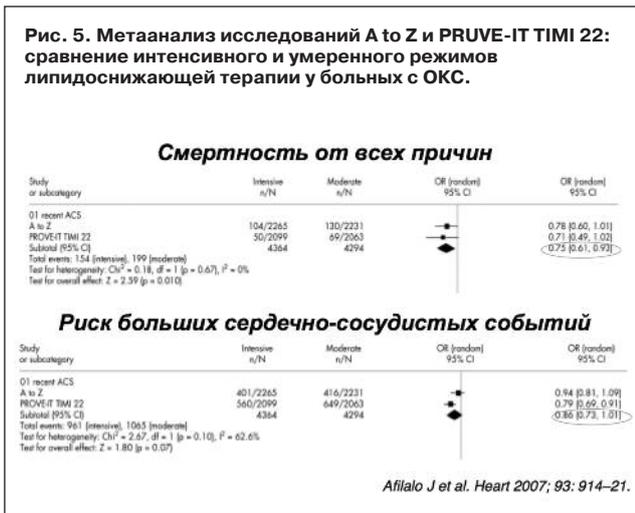
ниями креатинина в крови не более 220 мкмоль/л для мужчин и 177 мкмоль/л для женщин обеспечивает достоверное снижение риска смерти и госпитализации по причинам сердечно-сосудистого характера в течение 3 лет наблюдения на 13% (рис. 4), а также снижение смерти от любых причин на 15% и снижение риска внезапной смерти на 21%.

Вторичная профилактика ИБС после ИМ включает липидоснижающую терапию с применением статинов. Основными эффектами раннего назначения статинов больным с ОКС являются стабилизация атеросклеротической бляшки, противовоспалительное действие и восстановление функции эндотелия. Больным с ОКС, не имеющим противопоказаний, рекомендуется назначать статины независимо от уровня общего ХС в ранние сроки после поступления в стационар (1–4-е сутки). В процессе терапии рекомендуется добиваться снижения содержания ХС ЛПНП в плазме крови до значений менее 1,8 ммоль/л или на 50%, если не удалось достичь целевого уровня. Для решения этой задачи статины должны назначаться сразу в высокой дозе. Метаанализ 2 крупных рандомизированных клинических исследований показал, что у больных с ОКС интенсивный режим липидоснижающей терапии по сравнению с умеренным режимом обеспечивает снижение смертности от всех причин на 25% и снижение риска больших сердечно-сосудистых событий – на 14% (рис. 5). Оптимальным считается применение аторвастатина в дозе 80 мг/сут с возможной последующей (через 16 нед терапии) понижающей титрацией под контролем уровня ХС ЛПНП в крови. Среднетерапевтические и низкие дозы статинов назначаются пациентам с повышенным риском побочных эффектов терапии (старческий возраст, нарушение функции почек и печени, информация о нежелательных явлениях на фоне приема статинов в прошлом). При хорошей переносимости лечение статинами проводится в течение неопределенно долгого времени.

В Рекомендациях ЕОК по диагностике и лечению ИМ с подъемом сегмента ST (2012 г.) к лекарственным препаратам, имеющим I класс показаний для применения в остром, подостром и постинфарктном периодах, отнесены АСК в сочетании с блокатором P2Y<sub>12</sub>-рецепторов, т.е. двойная антиагрегантная терапия,  $\beta$ -АБ, статины, ИАПФ (при их непереносимости – блокаторы рецепторов ангиотензина II) и АМКР (рис. 6).

В данном клиническом разборе рассмотрены общие принципы фармакотерапии ИМ неосложненного

**Рис. 5. Метаанализ исследований A to Z и PRUVE-IT TIMI 22: сравнение интенсивного и умеренного режимов липидоснижающей терапии у больных с ОКС.**



течения, т.е., в сущности, представлен шаблон консервативной стратегии лечения пациента, составленный на основе действующих рекомендаций. Следование правилам, изложенным в этих документах, естественно, не исключает индивидуального подхода к оказанию

**Рис. 6. Рутинная фармакотерапия в остром, подостром и постинфарктном периодах у пациентов с ИМ с подъемом ST (ESC Guidelines 2012).**

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
DMIT with a combination of aspirin and prasugrel or aspirin and ticagrelor is recommended (over aspirin and clopidogrel) in patients treated with PCI	I	A
DMIT 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	B
Oral treatment with beta-blockers is indicated in patients with heart failure or LV dysfunction	I	A
Intravenous beta-blockers must be avoided in patients with hypotension or heart failure	III	B
Intravenous beta-blockers should be considered at the time of presentation in patients without contraindications, with high blood pressure, tachycardia and no signs of heart failure	IIa	B
A fasting lipid profile must be obtained in all STEMI patients as soon as possible after presentation	I	C
It is recommended to initiate or continue high-dose statins early after admission in all STEMI patients without contraindications or history of intolerance, regardless of initial cholesterol values	I	A
Measurement of LDL-cholesterol should be considered after 4–6 weeks to ensure that a target value of <math>< 1.8\text{ mmol/L}</math> (70 mg/dL) has been reached	IIa	C
ACE inhibitors are indicated starting within the first 24h of STEMI in patients with evidence of heart failure, LV systolic dysfunction, diabetes or an anterior infarct	I	A
An ARB, preferably valsartan, is an alternative to ACE inhibitors in patients with heart failure or LV systolic dysfunction, particularly those who are intolerant to ACE inhibitors	I	B
ACE inhibitors should be considered in all patients in the absence of contraindications	IIa	A
Adenosine antagonists, e.g. sphenones, are indicated in patients with an ejection fraction <math>< 40\%</math> and heart failure or diabetes, provided no renal failure or hyperkalemia	I	B

медицинской помощи. Но какими бы ни были особенности конкретного больного, необходимо стремиться к тому, чтобы пациент в полном объеме получил те лечебные воздействия, эффект которых доказан в крупных клинических исследованиях.

**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\_perepetch@mail.ru

— \* —

## Итоги XII Российской научно-практической конференции Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии»

### Results of XII Russian Scientific and Practical Conference of the Russian Society of Cardiosomal Rehabilitation and Secondary Prevention with International Participation "Rehabilitation and secondary prevention in cardiology"

**Т**радиционная объединенная XII Российская научно-практическая конференция Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР) с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии» с большим успехом прошла 20–21 апреля 2017 г. в Центральном доме ученых Российской академии наук г. Москвы.

Конференция была организована РосОКР при участии Российского кардиологического общества, Российского научного медицинского общества терапевтов, Союза реабилитологов России, ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России.

В работе конференции приняли участие 450 врачей разных специальностей из 42 субъектов и городов Российской Федерации. Об участии в конференции заявили специалисты из 7 стран мира. На конференции своими знаниями, опытом и результатами научных исследований поделились сотрудники ведущих научно-исследовательских и образовательных медицинских учреждений России, а также крупных республиканских и областных медицинских учреждений практического здравоохранения.

Конференцию открыл президент РосОКР, заслуженный деятель науки РФ, профессор **Д.М.Аронов**. Он отметил важность проведения такой конференции, обозначил круг современных задач, требующих решения в области кардиореабилитации и вторичной профилактики, подчеркнул настоятельную необходимость дальнейшего развития этого направления в России.

Вице-президент РосОКР профессор **М.Г.Бубнова**, главный специалист Министерства здравоохранения РФ по медицинской реабилитации, и президент Союза реабилитологов России профессор **Г.Е.Иванова** рассказали о современном состоянии кардиореабилитационной службы в России. В рамках доклада были озвучены результаты первого пилотного проекта «Развитие системы реабилитации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в лечебных учреждениях субъектов Российской Федерации». Было подчеркнуто, что внедрение в клиническую практику 17 лечебных учреждений из 13 субъектов РФ «Порядка по организации медицинской реабилитации» (Приказ Минздрава России №1705н от 29.12.2012) позволило обеспечить правильную маршрутизацию больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ИМ), чрескожные коронарные вмешательства или коронарное шунтирование, увеличить оборот коечного фонда (сократить сроки пребывания больного с острым ИМ на койке кардиологического отделения в среднем на 2–5,5 дня при разном течении ИМ и дополнительно еще на 2,7 дня после стентирования коронарных артерий), определить потребность во II этапе кардиореабилитации (в нем нуждались 67% кардиологических больных) и средние сроки пребывания больного на II этапе кар-

диореабилитации, доказать безопасность методов и методик, заложенных в системе кардиореабилитации. На конференции рассматривались особо значимые вопросы кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики, диктуемые современной ситуацией в медицине:

- Достижения, нерешенные вопросы и перспективы кардиореабилитации в России.
- Лечение и реабилитация больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и сопутствующей патологией других органов.
- Реабилитация больных после кардиохирургических вмешательств у взрослых и детей.
- Реабилитация больных с ССЗ на курортах и в санаториях, применение немедикаментозных методов.
- Патофизиологические аспекты физических нагрузок, физических тренировок у кардиальных и кардиосоматических больных.
- Вторичная профилактика при ССЗ и вопросы диспансеризации.
- Медикаментозная терапия в кардиологической реабилитации и вторичной профилактике.

В рамках XII Российской научно-практической конференции «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии» были проведены 22 научных симпозиума и сессии, на которых представлены 118 лекций и докладов ведущих специалистов со всей России, а также международных специалистов. Результаты своей научной работы представили и молодые ученые. В рамках конференции проводились клинические разборы, школы-семинары, мастер-классы по наиболее важным вопросам реабилитации и профилактики в кардиологии.

В рамках конференции под председательством президента РосОКР профессора **Д.М.Аронова** и главного специалиста Минздрава России по медицинской реабилитации, президента Союза реабилитологов России профессора **Г.Е.Ивановой** прошло **рабочее совещание ведущих специалистов по кардиологической реабилитации**. На совещании обсуждались конкретные вопросы и проблемы организации и внедрения кардиореабилитационной системы в стране, «маршрутизация» больных при разных формах ишемической болезни сердца. Особый интерес вызвало обсуждение результатов пилотного проекта Минздрава России «Развитие медицинской реабилитации в России», которые были представлены в докладах главных внештатных специалистов по медицинской реабилитации из разных регионов России. Так, главный специалист по медицинской реабилитации Комитета здравоохранения Санкт-Петербурга кандидат медицинских наук **А.М.Сарана** поделился опытом организации кардиологической реабилитации в Санкт-Петербурге; главный врач ГБУЗ РБ «Больница скорой медицинской помощи» профессор **И.М.Карамова** (Уфа) озвучила результаты развития кардиореабилитационной службы в Башкортостане; кандидат медицинских

наук, доцент **С.Е.Головенкин** (соавт. – С.Ю.Никулина, С.А.Устюгов, К.В.Злодеев, В.А.Шульман, Красноярск) – в Красноярском крае; главный специалист по медицинской реабилитации Забайкальского края профессор **Е.Ю.Алексенко** (докладчик; соавт. – профессор С.О.Давыдов, Чита) – в Забайкальском крае, а заместитель главного врача БУ «Республиканский кардиологический диспансер» **Н.А.Светлова** (соавт. – Т.Н.Мизурина, А.В.Карпова, Чебоксары) – в Чувашской Республике. Организационные и методологические вопросы кардиологической реабилитации обсуждались в рамках других научных сессий и симпозиумов. Доклад проректора ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» профессора **И.Е.Мишиной** и соавт. (Иваново) был посвящен оценке качества реабилитационного процесса; генерального директора Центра сердечной медицины «Черная речка» **О.Ф.Мисюры** и соавт. (Санкт-Петербург) – определению и оценке роли реабилитационного потенциала в формировании персонализированных программ реабилитации; доклад заместителя директора по науке Научно-исследовательского института кардиологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского» Минздрава России профессора **Н.П.Ляминой** (Саратов) – пациентоориентированным технологиям при трехэтапной системе кардио-реабилитации.

На конференции президентом РосОКР профессором **Д.М.Ароновым** были представлены основные положения Российских рекомендаций «Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика». В рамках конференции был проведен мастер-класс «Аспекты реабилитации больных после коронарного шунтирования» (проф. **Д.М.Аронов**, профессор **М.Г.Бубнова**, кандидат медицинских наук **В.Б.Красницкий**, кандидат психологических наук **Н.К.Новикова**).

На конференции активно обсуждались актуальные вопросы медикаментозного и немедикаментозного ведения больных после острого ИМ и кардиохирургических вмешательств. Результатами научных исследований и практической работы поделились специалисты из разных городов России: профессор **С.А.Болдуева** (Санкт-Петербург), профессор **М.Г.Глезер** (Москва), доктор медицинских наук С.А.Помешкина (Кемерово), профессор **С.Р.Гиляревский** (Москва), профессор **Н.Б.Перепах** (Санкт-Петербург), доктор **Т.В.Шовкун** и соавт. (Москва), доцент **Ю.В.Довголюк** и соавт. (Иваново), профессор **Д.В.Дедов** (Тверь), профессор **Л.А.Хайшева** (Ростов-на-Дону), профессор **А.И.Честникова** и соавт. (Ростов-на-Дону), профессор **Н.Н.Везикова** и соавт. (Петрозаводск), профессор **В.Ю.Амирянц** (Кисловодск), профессор **Г.С.Маль** (Курск) и др.

В рамках конференции обсуждалась проблема коморбидности в современной медицине. С докладами на эту тему выступили профессор **Е.И.Тарловская** (Нижний Новгород), профессор **И.В.Самородская** (Москва), кандидат медицинских наук **М.М.Лукьянов** (Москва), профессор **В.Н.Хирманов** (Санкт-Петербург), профессор **В.Н.Белов** и соавт. (Воронеж). Были рассмотрены особенности программ реабилитации и вторичной профилактики в особых группах пациентов: с артериальной гипертензией – докладчики профессор **А.Н.Бритов** и соавт. (Москва), профессор **А.Г.Евдокимова** (Москва), профессор **Г.Г.Арабидзе** (Москва), профессор **Р.И.Стрюк** (Москва); с сопутствующей бронхолегочной патологией – докладчики профессор **В.С.Задюченко** (Москва), профессор **Т.В.Адашева** (Москва), профессор **В.В.Ли** (Москва), кандидат медицинских наук **Н.Н.Мещерякова** (Москва), кандидат медицинских наук **Е.Д.Баздырев** (Кемерово) и др.; в

старших возрастных группах – докладчики профессор **С.Ф.Гуляева** (Киров); после инвазивного лечения фибрилляции предсердий – докладчики профессор **М.Г.Бубнова** и соавт. (Москва); с сахарным диабетом – докладчики профессор **М.Н.Мамедов** (Москва), профессор **О.А.Кошельская** (Томск), профессор **Г.А.Чумакова** (Барнаул), профессор **И.З.Бондаренко** (Москва) и др.

На конференции было проведено совместное заседание неврологов и кардиологов в рамках симпозиума «Ведение больного, перенесшего инсульт, в практике врача-терапевта», на котором выступили с докладами профессор **О.Д.Остроумова** (Москва), профессор **М.Г.Бубнова** (Москва), профессор О.А.Кисляк (Москва), профессор **В.А.Парфенов** (Москва), профессор **В.В.Захаров** (Москва), и научная сессия «Современный реабилитационный процесс при сочетанной кардиоцеребральной патологии» под председательством профессора **А.В.Кочеткова** (Москва), профессора **А.Н.Бритова** (Москва), профессора **Г.А.Чумаковой** (Барнаул), профессора **А.В.Фонякина** (Москва).

Большое внимание на конференции уделялось вопросам диспансеризации. С докладами по этой теме выступили профессор **А.М.Калинина** (Москва), профессор **И.М.Карамова** (Уфа), кандидат медицинских наук **Н.И.Остроушко** (Воронеж), кандидат медицинских наук **Л.Ю.Дроздова** (Москва), кандидат медицинских наук **В.А.Егоров** (Москва), кандидат медицинских наук **Е.В.Маногина** (Иваново). На конференции широко освещались вопросы образа жизни, коррекции факторов риска – курения, питания, ожирения и дислипидемий. С докладами по этой тематике выступали профессор **О.А.Кисляк** (Москва), кандидат медицинских наук **Р.А.Еганян** (Москва), профессор **И.В.Сергиенко** (Москва), кандидат медицинских наук **Н.М.Ахмеджанов** (Москва), профессор **М.Г.Бубнова** (Москва), профессор **В.П.Михин** (Курск), профессор **А.В.Стародубова** (Москва), кандидат медицинских наук **Н.С.Карамнова** (Москва), кандидат медицинских наук **О.В.Молчанова** (Москва) и др. В докладах профессора **В.М.Горбунова** (Москва), профессора **П.А.Лебедева** (Самара), профессора **С.В.Колбасникова** и соавт. (Тверь), профессора **Л.А.Гераскиной** и соавт. (Москва) и других авторов активно обсуждалась тема оценки сердечно-сосудистого риска и функциональной активности сосудистой стенки, а также проведения функциональных проб в кардиологии.

На научных сессиях конференции рассматривались вопросы психологической реабилитации. Результатами своей работы поделились профессор **А.Н.Репин** (Томск), доктор медицинских наук **С.А.Помешкина** и соавт. (Кемерово), кандидат психологических наук **Н.В.Фомина** (Нижний Новгород) и др.

В работе конференции приняли участие специалисты, занимающиеся вопросами детской кардиореабилитации, – профессор **Е.А.Дегтярева** (Москва), **Т.Т.Батышева** (Москва), **Л.А.Балыкова** (Саранск) и др. Несколько научных сессий было посвящено проблемам профилактики кардиальных осложнений у спортсменов (профессора **А.В.Смоленский**, Москва, **Е.А.Дегтярева**, Москва, **Н.П.Лямина**, Саратов и др.).

В рамках конференции проводилась образовательная школа клинического фармаколога при участии главного внештатного специалиста по клинической фармакологии Департамента здравоохранения г. Москвы профессора М.В.Журавлева, профессора А.Б.Прокофьева (Москва) и профессора Т.Е.Морозовой (Москва).

*Оргкомитет благодарит всех участников конференции.*



120  
лет

со дня рождения  
В.Х. Василенко

- 16-17 февраля, **Саратов**, 29-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ  
[www.saratov.rnmot.ru](http://www.saratov.rnmot.ru)
- 2-3 марта, **Курск**, 30-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ  
[www.kursk.rnmot.ru](http://www.kursk.rnmot.ru)
- 23-24 марта, **Великий Новгород**, 31-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ  
[www.vnovgorod.rnmot.ru](http://www.vnovgorod.rnmot.ru)
- 13-14 апреля, **Пермь**, 32-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ  
[www.perm.rnmot.ru](http://www.perm.rnmot.ru)
- 20-21 апреля, **Нижний Новгород**, IV Съезд терапевтов Приволжского федерального округа  
[www.nnovgorod.rnmot.ru](http://www.nnovgorod.rnmot.ru)
- 16-17 мая, **Москва**, I Всероссийская конференция молодых терапевтов  
[www.molodieterapevti.rnmot.ru](http://www.molodieterapevti.rnmot.ru)
- 25-26 мая, **Пятигорск**, 33-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ  
[www.pytigorsk.rnmot.ru](http://www.pytigorsk.rnmot.ru)
- Даты уточняются, **Саранск**, Конференция РНМОТ, посвященная 50-летию Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева
- 8-9 июня, **Владивосток**, I Съезд терапевтов Дальневосточного федерального округа  
[www.vladivostok.rnmot.ru](http://www.vladivostok.rnmot.ru)
- 22-23 июня, **Махачкала**, 34-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ  
[www.dagestan.rnmot.ru](http://www.dagestan.rnmot.ru)
- 14-15 сентября, **Владикавказ**, 35-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ  
[www.vladikavkaz.rnmot.ru](http://www.vladikavkaz.rnmot.ru)
- 21-22 сентября, **Казань**, Съезд терапевтов Республики Татарстан  
[www.kazan.rnmot.ru](http://www.kazan.rnmot.ru)
- 5-6 октября, **Ростов-на-Дону**, V Съезд терапевтов Южного федерального округа  
[www.rostov.rnmot.ru](http://www.rostov.rnmot.ru)
- 19-20 октября, **Тюмень**, 36-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ  
[www.tyumen.rnmot.ru](http://www.tyumen.rnmot.ru)
- 26-27 октября, **Вологда**, 37-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ  
[www.vologda.rnmot.ru](http://www.vologda.rnmot.ru)
- 22-24 ноября, **Москва**, XII Национальный Конгресс терапевтов  
[www.congress.rnmot.ru](http://www.congress.rnmot.ru)
- 14-15 декабря, **Уфа**, 38-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ  
[www.ufa.rnmot.ru](http://www.ufa.rnmot.ru)

2017

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

**Оргкомитет:**

117420, Москва, а/я 1  
телефон: +7 (495) 518-26-70  
электронная почта: [mail@interforum.pro](mailto:mail@interforum.pro)  
[www.rnmot.ru](http://www.rnmot.ru)

**Конгресс-оператор:**



ООО «КСТ Интерфорум»  
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57  
телефон: +7 (495) 722-64-20  
электронная почта: [mail@interforum.pro](mailto:mail@interforum.pro)  
[www.rnmot.ru](http://www.rnmot.ru)



# 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 янсагов 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.

