

CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

Научно-практический рецензируемый журнал РосОКР

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

Взаимосвязь SYNTAX score и фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде у пациентов после изолированного коронарного шунтирования

Регуляторно-адаптивный статус в определении эффективности терапии бисопрололом и небивололом у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий и гипертонической болезнью

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Клиническая эффективность питавастатина

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Прогностическое значение коцептина в развитии тяжелой сердечной недостаточности у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST

Особенности структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы и их коррекция

у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с кардиопульмональной патологией

ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Системное воспаление как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний: обзор литературы

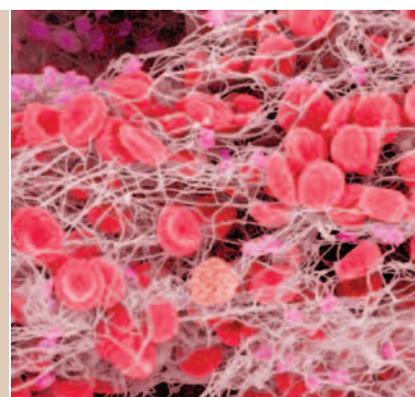
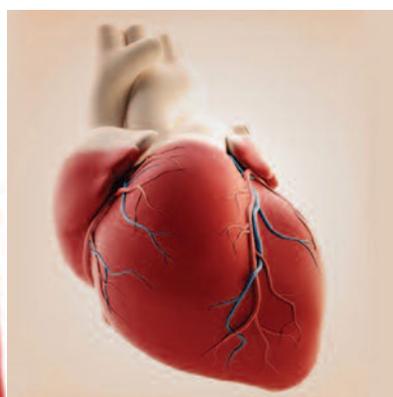
Роль неалкогольной жировой болезни печени в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Клинический случай: опыт применения ацетилсалициловой кислоты, фозиноприла и дилтиазема в терапии пациента с сердечно-сосудистой патологией

МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ

Основные аспекты регулярного самоконтроля уровня гликемии у пациентов с сахарным диабетом





CONSIQIUM 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 клиничко-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 лизинг-прила 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 анонсов 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 и архив прошедших медицинских мероприятий

ЛЕКАРСТВА



Белара®

Акушерство и гинекология

Компания: Гедеон Рихтер

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



Кардионат®

Кардиология

Компания: STADA CIS

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



Мидиана®

Акушерство и гинекология

Компания: Гедеон Рихтер

Мидиана® – комбинированный низкодозированный оральный контрацептив. В его состав входят этинилэстрадиол – 30 мкг и дроспиренон – 3 мг.

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

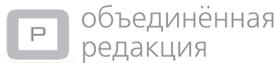
СМ-НАВИГАТОР

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 архиве 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.





объединённая
редакция

«Объединённая редакция»

«Об'єднана редакція»

Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83

E-mail: or@hrmp.ru

Медицинский директор:

Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научные редакторы:

М.Б. Капелювич, Д.А. Катаев,

Е.В. Наумова

Арт-директор:

Э.А. Шадзевский



MEDIA MEDICA

ММА «МедиаМедика»

ММА «MediaMedica»

Адрес: 115054, Москва,

Жуков проезд, стр. 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

E-mail: media@con-med.ru

Электронная версия: www.con-med.ru

Директор:

Т.Л. Скоробогат

(tatiana@con-med.ru)

Менеджер по работе с ключевыми
клиентами:

Н.А. Зуева (nelly@con-med.ru)

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

Т.А. Романовская, С.Ю. Шульгина,

Е.Д. Кандина, А.С. Барнинова, А.С. Спирина

Работа с подписчиками:

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

E-mail: subscribe@con-med.ru

Издатель: ЗАО «Консилиум Медикум»

Адрес издателя: 125167, Москва,

Новый Зыковский пр-д, 3, 40

Адрес типографии: 107023, Москва,

ул. Электрозаводская, 21

Общественная общероссийская организация

All-Russian Public Organization

«Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики»

«Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention»

CardioСоматика (КардиоСоматика)

Kardiosomatika (Cardiosomatics)

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Scientific-and-practical peer-reviewed medical journal

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Редакционная коллегия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Шестакова М.В. (Москва) – д-р мед. наук, проф.,
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 А.П. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

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

Никюлина 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., Associate Member
of Russian Academy (Moscow)

Editorial Council

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

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

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

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

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

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

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

Prof. Kukharчук V.V., MD, Associate Member
of Russian Academy (Moscow)

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

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

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, www.rosokr.ru и на сайте научной электронной библиотеки www.elibrary.ru

СОДЕРЖАНИЕ

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

- Взаимосвязь SYNTAX score и фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде у пациентов после изолированного коронарного шунтирования**
В.В.Базылев, Е.В.Немченко, Я.С.Сластин, В.А.Карнахин, А.А.Павлов 5

- Регуляторно-адаптивный статус в определении эффективности терапии бисопрололом и небивололом у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий и гипертонической болезнью**
М.А.Еремина, В.Г.Трегубов, В.М.Покровский 10

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

- Клиническая эффективность питавастатина**
Д.М.Аронов, М.Г.Бубнова 17

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

- Прогностическое значение коцептина в развитии тяжелой сердечной недостаточности у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST**
А.В.Жукова, Г.Г.Арабидзе 26

- Особенности структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы и их коррекция у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с кардиопульмональной патологией**
В.В.Евдокимов, Е.В.Коваленко, А.Г.Евдокимова, Т.А.Комиссарова, К.И.Темлюев, Г.В.Воронина 32

ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- Системное воспаление как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний: обзор литературы**
И.М.Марусенко, И.И.Польская 40

- Роль неалкогольной жировой болезни печени в развитии сердечно-сосудистых заболеваний**
Р.А.Еганян 47

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Клинический случай: опыт применения ацетилсалициловой кислоты, фозиноприла и дилтиазема в терапии пациента с сердечно-сосудистой патологией**
В.С.Задонченко, Г.Г.Шехян, А.А.Ялымов, А.М.Шчикота, С.А.Терпигорев, Т.Г.Кабанова, А.М.Никищенко 54

МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ

- Основные аспекты регулярного самоконтроля уровня гликемии у пациентов с сахарным диабетом**
Н.А.Петунина, Е.В.Гончарова, О.И.Панасенко 61

CONTENTS

ATRIAL FIBRILLATION

- The relationship between the SYNTAX score and atrial fibrillation in the early postoperative period in patients after isolated coronary artery bypass grafting**
V.V.Bazylev, E.V.Nemchenko, Ya.S.Slastin, V.A.Karnakhin, A.A.Pavlov 5

- Regulatory adaptive status in determining the effectiveness of treatment with bisoprolol and nebivolol in patients with paroxysmal atrial fibrillation and hypertension**
M.A.Eremina, V.G.Tregubov, V.M.Pokrovskii 10

LIPID-LOWERING THERAPY

- Clinical efficacy of Pitavastatin**
D.M.Aronov, M.G.Bubnova 17

HEART FAILURE

- Predictive value of copeptin in the development of severe heart failure in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation**
A.V.Zhukova, G.G.Arabidze 26

- Features of structural and functional changes in the cardiovascular system and their correction in patients with chronic heart failure in combination with cardiopulmonary pathology**
V.V.Evdokimov, E.V.Kovalenko, A.G.Evdokimova, K.I.Tebloev, T.A.Komissarova, G.V.Voronina 32

FACTORS OF DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES

- Systemic inflammation as a risk factor for cardiovascular disease: review of the literature**
I.M.Marusenko, I.I.Polskaya 40

- The role of non-alcoholic fatty liver disease in the development of cardiovascular diseases**
R.A.Eganian 47

CLINICAL CASE

- Clinical case: the experience of using acetylsalicylic acid, fosinopril and diltiazem in the therapy of a patient with cardiovascular pathology**
V.S.Zadonchenko, G.G.Shekhyan, A.A.Yalymov, A.M.Shchikota, S.A.Terpigorev, T.G.Kabanova, A.M.Nikishenkov 54

METHODS OF GLYCEMIA CONTROL

- Major aspects for constant self-monitoring of the level of glycemia in patients with diabetes**
N.A.Petunina, E.V.Goncharova, O.I.Panasenko 61

Взаимосвязь SYNTAX score и фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде у пациентов после изолированного коронарного шунтирования

В.В.Базылев[✉], Е.В.Немченко, Я.С.Сластин, В.А.Карнахин, А.А.Павлов
 ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России.
 440071, Россия, Пенза, ул. Стасова, д. 6
[✉]galana2004@mail.ru

Цель – выявить взаимосвязь между баллом SYNTAX score и развитием послеоперационной фибрилляции предсердий (ФП).
Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 156 пациентов (средний возраст 59±7 лет), подвергшихся изолированному коронарному шунтированию (КШ). Критериями исключения являлись: ФП в анамнезе, поражения клапанного аппарата сердца, диаметр левого предсердия более 50 мм, повторные оперативные вмешательства на сердце. Были оценены SYNTAX score, клинические, лабораторные и эхокардиографические параметры.

Результаты. Средний балл SYNTAX score составил 26,7; послеоперационная ФП выявлена у 23 (14,7%) пациентов. Статистически значимые отличия выявлены во времени искусственной вентиляции легких (10,6±5,9 в сравнении с 21,6±33,5, $p=0,001$) и SYNTAX score оценкой (25,7±8,7 против 32,7±11,4, $p=0,001$). SYNTAX score и время искусственной вентиляции легких являются независимыми предикторами возникновения послеоперационной ФП.

Вывод. Высокий балл SYNTAX score связан с более частым послеоперационным нарушением ритма по типу ФП у пациентов, подвергающихся изолированному КШ.

Ключевые слова: послеоперационная фибрилляция предсердий, SYNTAX score, аортокоронарное шунтирование.

Для цитирования: Базылев В.В., Немченко Е.В., Сластин Я.С. и др. Взаимосвязь SYNTAX score и фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде у пациентов после изолированного коронарного шунтирования. Кардиосоматика. 2018; 9 (1): 5–9.

The relationship between the SYNTAX score and atrial fibrillation in the early postoperative period in patients after isolated coronary artery bypass grafting

V.V.Bazylev[✉], E.V.Nemchenko, Ya.S.Slastin, V.A.Karnakhin, A.A.Pavlov
 Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation.
 440071, Russian Federation, Penza, ul. Stasova, d. 6
[✉]galana2004@mail.ru

The goal is to reveal the relationship between the score SYNTAX score and the development of postoperative atrial fibrillation (AF).
Materials and methods. Retrospective study included 156 patients (mean age 59±7 years) undergoing an isolated coronary bypass (CB). Exclusion criteria were: AF in the anamnesis, lesions of the valvular heart apparatus, diameter of the left atrium more than 50 mm, repeated surgical interventions on the heart. SYNTAX score, clinical, laboratory and echocardiographic parameters were evaluated.

Results. The average score of the SYNTAX score was 26.7; Postoperative AF was detected in 23 (14.7%) patients. Statistically significant differences were revealed during the time of mechanical ventilation (10.6±5.9 in comparison with 21.6 ± 33.5, $p=0.001$) and SYNTAX score (25.7±8.7 vs 32.7±11.4, $p=0.001$). SYNTAX score and time of artificial ventilation are independent predictors of postoperative AF.

Conclusion: a high score SYNTAX score is associated with a more frequent postoperative rhythm disturbance in the type of AF in patients undergoing an isolated CB.

Key words: postoperative atrial fibrillation, SYNTAX score, coronary artery bypass graft.

For citation: Bazylev V.V., Nemchenko E.V., Slastin Ya.S. The relationship between the SYNTAX score and atrial fibrillation in the early postoperative period in patients after isolated coronary artery bypass grafting. Cardiosomatics. 2018; 9 (1): 5–9.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией после коронарного шунтирования (КШ) и возникает с частотой 5–40% [1–6]. Несмотря на развитие методик защиты миокарда, анестезии и хирургической техники частота развития этого осложнения у больных после операций на сердце не уменьшается. ФП повышает смертность, риск тромбоэмблических осложнений, значительно снижает качество жизни пациента, увеличивает срок госпитализации, она связана с увеличени-

ем случаев повторного поступления в отделение интенсивной терапии, увеличивает затраты на лечение, а также является предиктором развития таких осложнений, как инсульт, почечная недостаточность, сердечная недостаточность, сепсис [4, 7].

Большинство случаев послеоперационной ФП приходится на 2–4-й день после кардиохирургического вмешательства с пиком проявления (примерно у 70% пациентов) в конце 4-х суток. К основным факторам риска ее возникновения относятся пожилой возраст, мужской пол, наличие гипертонической бо-

Число пациентов	156
Возраст, лет	59,8±7,1
Мужчины	120 (77%)
Артериальная гипертензия	141 (90,3%)
Сахарный диабет	31 (19,8%)
Курение	51 (32,6%)
ИМТ	29,9±4,8
ИМ в анамнезе	108 (69,2%)
Хроническая сердечная недостаточность	147 (94,2%)
Повышение креатинина	30 (19,2%)
Фракция выброса	54,8±12,7
Мультифокальный атеросклероз	138 (88,4%)
Послеоперационная ФП	23 (14,7%)
Sscore	26,7±9,4
ЛГ	30 (19,2%)
Операции с ИК/без ИК	143 (91,6%)/13 (8,4%)
Использовалась правая внутренняя грудная артерия	65 (41,6%)
Бимаммарное КШ	66 (42,3%)
ХОБЛ	25 (16,02%)

лезни, предшествующих пароксизмов ФП в анамнезе, застойной сердечной недостаточности и длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Дополнительными факторами риска остаются травма и ишемия миокарда, гипоксия, ацидоз, нарушение вегетативной регуляции, повышенная продукция катехоламинов, нарушение водно-электролитного баланса и послеоперационный перикардит [8, 9]. В данное исследование впервые включены новые, ранее не проанализированные факторы, по нашему мнению, имеющие важное прогностическое значение. В данном исследовании поставлена задача определить взаимосвязь поражения коронарного русла с развитием послеоперационной ФП.

SYNTAX score (Sscore) – это шкала балльной оценки поражений в коронарной ангиографии, которая является руководством по выбору оптимального метода реваскуляризации при сложных формах ишемической болезни сердца [10, 11]. Она разработана для выбора метода реваскуляризации между чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) и КШ [12–15]. Данные литературы свидетельствуют о том, что оценка коронарного поражения с помощью Sscore помогает прогнозировать осложнения после ЧКВ и КШ [16, 17]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) и Американской ассоциации по проблемам сердца (AHA) сформированы отдельные разделы, посвященные рискам развития и значению ФП у пациентов, подвергшихся реваскуляризации. Важность указанных факторов проанализирована и подробно описана рядом авторов, однако возможности шкалы Sscore в прогнозировании ФП не отражена. В доступной литературе есть единичные работы, указывающие на возможную взаимосвязь Sscore и послеоперационной ФП, но данные исследования нерепрезентативны, так как включают сравнительно небольшую выборку пациентов, а также остались неоцененными, по нашему мнению, важные, прогностические факторы. Статья является первым российским исследованием по данной проблеме. С помощью программы IBM SPSS Statistics проведен многофакторный анализ. Выявлена статистически значимая взаимосвязь между степенью пораже-

ния коронарного русла и развитием ФП после изолированного КШ.

Цели исследования

1. Выявить предикторы впервые возникшей послеоперационной ФП у пациентов после изолированного КШ.
2. Определить взаимосвязь между системой Sscore и риском возникновения ФП у пациентов, подвергшихся изолированному КШ.

Материалы и методы

Данное исследование разработано как нерандомизированное, ретроспективное и проведено с целью оценки взаимосвязи между предоперационным баллом Sscore и развитием послеоперационной ФП у пациентов после КШ. В исследование включены 156 пациентов. Клинико-демографические характеристики пациентов представлены в табл. 1. Средний возраст составил 59,8±7,1 года. Средний балл Sscore всех пациентов, включенных в исследование, составил 26,7±9,4.

Критерии исключения: наличие нарушений ритма по типу ФП в анамнезе; сопутствующая клапанная патология, в том числе ишемическая митральная недостаточность, требующая коррекции; диаметр левого предсердия более 50 мм; повторные операции на сердце.

Хирургическая реваскуляризация проводилась пациентам согласно рекомендациям ESC [18]. В исследование включены клинические и лабораторные характеристики пациентов: гипертоническая болезнь, характеризующаяся повышением артериального давления (АД) более 140 мм рт. ст., и/либо прием гипотензивной терапии; поражение сонных артерий, наличие мультифокального атеросклероза, повышенные уровни креатинина выше 115 мкмоль/л; индекс массы тела (ИМТ); пол; возраст; наличие легочной гипертензии (ЛГ); наличие зафиксированного инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе; наличие и время искусственного кровообращения (ИК), время окклюзии аорты; бимаммарное либо унимаммарное шунтирование; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в анамнезе (по данным спирометрии); время ИВЛ; выполненные рестернотомии; наличие инотропной терапии; гидроторакс, инфекционные и легочные осложнения в послеоперационном периоде. Легочные осложнения включали: респираторный дистресс синдром, дыхательную недостаточность, аспирационную пневмонию и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА). Инфекционные осложнения включали: бактериемию, септический шок, сепсис, катетерсвязанные инфекции, грибковые инфекции, медиастинит, раневую инфекцию и инфекцию мочевыводящих путей.

Пациентам до операции проводилось трансторакальное ультразвуковое исследование сердца (пациенты с размером левого предсердия более 50 мм исключались из исследования) [29]. Все клинические данные по пациентам были взяты из электронных историй болезни (Медиалог 7.10 В0119).

Анестезиологическое обеспечение у всех рассматриваемых пациентов было однотипным – фентанил 10–15 мг/кг, мидазолам 0,1–0,15 мг/кг, рокурония бромид 1,5–2 мг/кг, постоянная ингаляция севофлурана 1,2–3,0 МАК (минимальная альвеолярная концентрация). Операции были выполнены из стандартной срединной стернотомии. Преимущественно выполнялось бимаммарное шунтирование

Таблица 2. Сравнение переменных двух групп пациентов

	1-я группа, без ФП (n=133)	2-я группа, послеоперационная ФП (n=23)	P
Возраст, лет	59,3±7,3	63,1±5,2	0,17
Мужчины	101 (75,9%)	19(82,6%)	0,483
Артериальная гипертензия	121 (90,9%)	20 (86,95%)	0,546
Сахарный диабет	28 (21%)	3 (0,13%)	0,374
Курение	42 (31,5%)	9 (39,1%)	0,476
ИМТ	29,8±4,7	30,7±5,6	0,387
ИМ в анамнезе	91 (68,4%)	17 (73,91%)	0,632
Хроническая сердечная недостаточность	126 (94,7%)	21 (91,3%)	0,514
Фракция выброса	54,9±12,7	54,7±12,6	0,955
ХОБЛ	21 (15,7%)	4 (17,3%)	0,847
Интродная поддержка	29 (21,8%)	11 (47,8%)	0,08
Рестернотомия	1 (0,75%)	2 (8,69%)	0,010
Гидроторакс	13 (9,7%)	5 (21,7%)	0,97
ЛГ в анамнезе	26 (19,5%)	4 (17,3%)	0,808
Мультифокальный атеросклероз	120 (90,2%)	20 (86,9%)	0,633
Операции с ИК	122 (91,7%)	21 (91,3%)	0,94
Время окклюзии аорты	41,34±26,17	43,17±24,081	0,754
Бимаммарное КШ	55 (41,3%)	11 (47,8%)	0,562
Использовалась правая внутренняя грудная артерия	54 (40,6%)	11 (47,8%)	0,516
Повышение креатинина	23 (17,2%)	7 (30,4%)	0,140
Инфекционные осложнения	5 (3,7%)	4 (17,3%)	0,10
Sscore	25,7±8,7	32,7±11,4	0,001
Поражение сонных артерий	104 (78,1%)	19 (82,6%)	0,632
Время ИК	64,77±38,02	70,57±36,3	0,499
Время ИВЛ	10,6±5,9	21,6±33,5	0,001
Легочные осложнения	1 (0,75%)	4 (17,3%)	<0,001

бассейна левой коронарной артерии и аутовенозное шунтирование бассейна правой коронарной артерии. Перфузия проводилась в условиях нормотермии (36,5–36,6°C). Защита миокарда – антеградная кровяная кардиолегия с высоким содержанием уровня калия. После хирургической процедуры пациенты транспортировались в палату реанимации, где были экстубированы при гемодинамической стабилизации. Пациенты получали антикоагулянтную терапию в палате реанимации и пожизненную дезагрегантную терапию. Каждые 24 и 48 ч выполнялся ЭХО-контроль плевральных полостей (в палате реанимации и стационара соответственно). Наличие гидроторакса у пациентов включено в исследование.

После оперативного вмешательства проводился непрерывный мониторинг контроля сердечного ритма в 3 стандартных (I; II; III) и 3 усиленных (AVR; AVL; AVF) отведениях; Полный ЭКГ-мониторинг в 3 стандартных, 3 усиленных и 12 грудных (V₁–V₁₂) отведениях проводился каждые 12 и 24 ч в палате интенсивной терапии и в стационарном отделении соответственно. Дополнительный ЭКГ-контроль выполнялся, когда пациенты жаловались на одышку, сердцебиение или стенокардию. ЭКГ-мониторинг продолжался до выписки пациентов. ФП была описана как нерегулярные, быстрые колебания или волны фибрилляции вместо обычных P-зубцов на электрокардиограмме. Эпизод ФП длительностью более 5 мин был принят в качестве критерия включения пациентов во 2-ю группу [22]. Стандартное лечение пациентам с послеоперационной ФП проведено амиодароном (5 мг/кг) в течение 60 мин, а затем

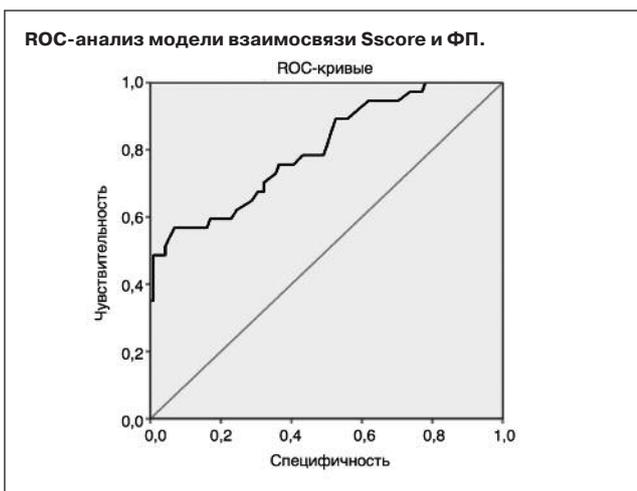
900 мг/сут. Систолическое АД менее 90 мм рт. ст. определялось как гемодинамически нестабильное состояние, что требовало перевода пациента в палату реанимации с возможной электрической кардиоверсией. Стандартная антикоагулянтная терапия достигалась низкомолекулярными гепаринами.

Sscore оценка рассчитана для каждого пациента по данным коронарографии с использованием Sscore калькулятора, версия 2.11 (www.syntax-score.com). Подсчет баллов проводился для каждого пациента в соответствии со следующими параметрами: тип коронарного русла; количество поражений; сегменты, участвующие в поражении; наличие окклюзии, трифуркации, бифуркации; тяжелая извитость, кальциноз, тромбоз, диффузное/небольшое поражение сосудов; длина поражения более 20 мм. Анализ выполнен опытными интервенционными хирургами.

Пациенты разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли больные, у которых не возникало пароксизмов ФП, во 2-ю группу – больные с послеоперационной ФП. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью программы IBM SPSS Statistics Version 21 (21.0.0.0). Данные представлены в виде M±SD. Значимость различий между непрерывными переменными определялась с помощью теста Манна–Уитни. Значимость различий между категориальными величинами определялась с помощью «Хи-квадрат» теста. Критический уровень значимости был принят за 0,05. Предикторы возникновения ФП после оперативного вмешательства выявляли с помощью множественной логистической регрессии. Чувствительность и специфичность модели изучали с помощью ROC-анализа.

Таблица 3. Множественный регрессионный анализ

Фактор	Отношение шансов	Доверительный интервал	p
Sscore	1,120	1,015–1,236	0,024
ИМТ	1,029	0,889–1,191	0,704
Возраст	1,115	0,988–1,257	0,078
Пол (мужской)	0,441	0,074–2,636	0,370
Курение	0,335	0,037–3,034	0,331
ХОБЛ	2,762	0,190–40,107	0,457
ЛГ в анамнезе	2,046	0,256–16,345	0,499
ИМ в анамнезе	0,492	0,071–3,420	0,474
Хроническая сердечная недостаточность	2,495	0,164–37,914	0,510
Артериальная гипертензия	2,495	0,280–25,969	0,391
Сахарный диабет	2,684	0,362–19,920	0,334
Сосудистые заболевания	1,483	0,201–10,930	0,699
Мультифокальный атеросклероз	4,359	0,076–250,707	0,476
Поражение сонных артерий	0,149	0,006–3,507	0,237
Высокий креатинин	0,462	0,079–2,711	0,393
Время ИК	0,988	0,948–1,029	0,565
Время окклюзии аорты	0,990	0,959–1,021	0,518
Использовалась правая внутренняя грудная артерия	3,774	0,017–833,390	0,630
Бимаммарное шунтирование	0,237	0,001–50,129	0,598
Фракция выброса	0,997	0,939–1,058	0,917
Инотропная терапия	0,317	0,064–1,558	0,157
Время ИВЛ	1,081	1,007–1,160	0,032
Гидроторакс	0,378	0,062–2,297	0,291
Инфекционные осложнения	0,153	0,010–2,309	0,175
Легочные осложнения	0,016	0,000–0,570	0,023



Результаты

Послеоперационная ФП наблюдалась у 23 (14,7%) пациентов. У одного из этих пациентов синусовый ритм был восстановлен электрической кардиоверсией в палате интенсивной терапии в связи с гемодинамической нестабильностью. В табл. 2 отражено сравнение клинических и лабораторных переменных пациентов двух групп (1-я группа – пациенты без развития ФП; 2-я группа – с развитием послеоперационной ФП).

Во 2-й группе – более длительное время ИВЛ ($21,6 \pm 33,5$ в сравнении с $10,6 \pm 5,9$, $p=0,001$), более высокий балл Sscore ($32,7 \pm 11,4$ против $25,7 \pm 8,7$, $p=0,001$), большее количество легочных осложнений [4 (17,3%) в сравнении с 1 (0,75%), $p<0,001$].

С целью определения предикторов ФП был выполнен множественный регрессионный анализ (табл. 3).

При увеличении времени ИВЛ на 1 ч шанс возникновения в послеоперационном периоде пароксизма ФП возрастает на 8%. При увеличении значения Sscore на 1 ед. шанс того, что у больного произойдет пароксизм ФП после операции увеличивается на 12%.

На ROC-кривой представлена взаимосвязь между Sscore-баллом и послеоперационной ФП (см. рисунок). Площадь под кривой составила 0,802.

Обсуждение

ФП является растущей глобальной проблемой здравоохранения, связанная с широким спектром медицинских осложнений, среди которых сердечная недостаточность, ишемический инсульт и смерть. Предполагается, что ФП может составлять от 10 до 15% всех инсультов, ассоциированных со смертельным исходом [22, 28].

G.Marisalco и соавт. определены процентные соотношения риска послеоперационной ФП: 22,9% – для изолированного КШ, 39,8% – для изолированной клапанной хирургии сердца, 45,2% – при сочетании КШ и клапанной хирургии соответственно [23]. По данным ряда авторов, частота возникновения ФП выше после операции на сердце, чем в несердечной хирургии [24]. В нашем исследовании процентная составляющая послеоперационной ФП составила 14,7%, что соответствует данным мировой литературы.

J.Mathew и S.Walsh в своих исследованиях показали, что частота послеоперационной ФП увеличилась до 43% при наличии у пациентов бронхообструктивных заболеваний, что явилось наиболее частой причиной сердечных аритмий [25, 26]. Тем не менее точный механизм, который вызывает развитие послеоперационной ФП у больных ХОБЛ остается неясным. Возможно, внутрилегочное шунтирование, нарушение вентиляционно-перфузионных отношений, уменьшение жизненной емкости легких ведет к гипоксии и/или ЛГ. Гипоксия – триггер, запускающий очаги эктопического возбуждения в стенке легочных вен, ведущие к развитию ФП.

Sscore отражает сложность поражения коронарного русла и является стандартом решения вопроса между ЧКВ и КШ. В мировой литературе отражена прогностическая значимость Sscore на краткосрочные и долгосрочные неблагоприятные события после реваскуляризации [12]. Однако взаимосвязь между баллом Sscore и ФП плохо изучена. Интересен тот факт, что Sscore оказался независимым предиктором послеоперационной ФП в нашем исследовании. Sscore был создан для определения степени анатомической сложности поражения коронарного русла и помощи в принятии решения о стратегии васкуляризации. Тем не менее данные доступной литературы о его связи с неблагоприятными кардиальными и цереброваскулярными событиями побудили нас разработать данное исследование [27]. Очевидно, что не представляется возможным объяснить рост заболеваемости послеоперационной ФП с единой системой подсчета баллов, но Sscore-счет был одним из независимых факторов в многомерном анализе. С помощью этого исследования мы обнаружили, что балл Sscore был независимым

прогностическими показателем послеоперационной ФП у пациентов, подвергающихся изолированному КШ. При увеличении значения Sscore на 1 ед. шанс того, что у больного произойдет пароксизм ФП после операции увеличивается на 12%. В данном исследовании выявлена статистически значимая взаимосвязь продолжительности ИВЛ с частотой развития ФП. При увеличении времени ИВЛ на 1 ч шанс того, что в послеоперационном периоде возникнет пароксизм ФП возрастает на 8%. В меру наших знаний, это первое Российское исследование, сообщающее, что оценка Sscore связана с послеоперационной ФП, по крайней мере, у данной когорты пациентов.

Недостатки исследования

Основными недостатками данного исследования являются сравнительно небольшой размер выборки и нерандомизированный характер исследования. Объем левого предсердия не был рассчитан долгосрочно. Регистрации электрокардиограммы в палате интенсивной терапии и блоке стационара проводилась ежедневно, но не исключается возможность пропуска некоторых пароксизмальных эпизодов ФП. Воспалительные и кардиотропные маркеры не были измерены в нашем исследовании, хотя их прогностическая роль для послеоперационной ФП была показана в предыдущих исследованиях мировой литературы. Кроме того, все операции КШ не были выполнены одним хирургом или хирургической бригадой, и это также может быть важным прогностическим фактором.

Выводы

1. При увеличении значения Sscore на 1 ед. шанс того, что у больного произойдет пароксизм ФП после операции увеличивается на 12%.
2. При увеличении времени ИВЛ на 1 ч шанс того, что в послеоперационном периоде возникнет пароксизм ФП возрастает на 8%.

Литература/References

1. Halpin LS, Barnett SD, Burton NA et al. National databases and clinical practice specialist: decrease in postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery. *Outcomes Manage* 2004; 8: 33–8.
2. Ad N, Barnett SD, Haan CK et al. Does preoperative atrial fibrillation increase the risk for mortality and morbidity after coronary artery bypass grafting? *Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 901–6.
3. Rogers CA, Angelini GD, Culliford LA et al. Coronary surgery in patients with preexisting chronic atrial fibrillation: early and midterm clinical outcome. *Thorac Surg* 2006; 81: 1676–82.
4. Maesen B et al. Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Europace* 2012; 14 (2): 159–74. DOI: 10.1093/eurpace/eur208
5. Funk M et al. Incidence, timing, symptoms, and risk factors for atrial fibrillation after cardiac surgery. *Am J Critical Care* 2003; 12 (5): 424–33.
6. Peretto G et al. Postoperative arrhythmias after cardiac surgery: incidence, risk factors, and therapeutic management. *Cardiol Res Pract* 2014; 2014: 615987.
7. Aranki SF, Shaw DP, Adams DH et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources. *Circulation* 1996; 94: 390–7.
8. Бокерия ОЛ, Канаметов ТН. Послеоперационная фибрилляция предсердий: роль воспалительных цитокинов и использование колхицина как профилактического средства. *Неинвазивная кардиология*. 2015; 3 (2): 141–51. / Bokeriya OL, Kanametov TN. Postoperatsionnaya fibrillatsiya predserdii: rol' vospalitel'nykh tsitokinov i ispol'zovanie kolchitsina kak profilakticheskogo sredstva. *Neinvazivnaya kardiologiya*. 2015; 3 (2): 141–51. [in Russian]

9. Tongtong Sb, Qijun Sb, Biao Yu et al. Predictors of post coronary artery bypass grafting atrial fibrillation. *NMU Natural Sciences* 2007; 3 (15): 139–142.
10. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *Euro Intervention* 2005; 1: 219–27.
11. Capodanno D. Syntax score: reaching optimal revascularization far complex coronary artery disease. *Syntax score: reaching optimal revascularization far complex coronary artery disease*. ESC Council Cardiology Practice 2009; 8 (5).
12. Valgimigli M, Serruys PW, Tsuchida K et al. Cypbering the complexity of coronary artery disease using the SYNTAX score to predict clinical outcome in patients with three-vessel lumen obstruction undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1072–81.
13. Lemesle G, Bonello L, de Labriolle A et al. Prognostic value of the SYNTAX score in patients undergoing coronary artery bypass grafting for three-vessel coronary artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 73: 612–7.
14. Capodanno D, Di Salvo ME, Cincotta G et al. Usefulness of the SYNTAX score for predicting clinical outcome after percutaneous coronary intervention of unprotected left main coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv* 2009; 2: 302–8.
15. Birim O, van Gameren M, Bogers AJ. Complexity of coronary vasculature predicts outcome of surgery for left main disease. *AP Ann Thorac Surg* 2009; 87: 1097–104.
16. Serruys PW, Onuma Y, Garg S et al. Assessment of the SYNTAX score in the SYNTAX study. *Euro Intervention* 2009; 5: 50–6.
17. Fukui T, Uchimuro T, Takanashi S. Euro SCORE II with SYNTAX score to assess risks of coronary artery bypass grafting outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 47: 66–71.
18. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet J. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2014; 35: 2541–619.
19. Ozaydin M, Dede O, Varol E et al. Effect of renin-angiotensin aldosterone system blockers on postoperative atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2008; 127: 362–7.
20. Sanjuan R, Blasco M, Carbonell N et al. Preoperative use of sotalol versus atenolol for atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 838–43.
21. Maisel WH, Klersy C, Zanobini M et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med* 2001; 135: 1061–73.
22. Mariscalco G. Atrial fibrillation after isolated coronary surgery affects late survival. *Circulation* 2008; 118: 1612–8.
23. Mariscalco G, Engstrom KG. Postoperative atrial fibrillation is associated with late mortality after coronary surgery, but not after valvular surgery. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 1871–6.
24. Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event? *Ann Surg* 1997; 226: 501–11.
25. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC et al. Investigators of the Ischemia Research and Education Foundation; Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA* 2004; 291: 1720–9.
26. Walsh SR, Fontes ML, Tudor IC et al. Postoperative arrhythmias in general surgical patients. *Ann R Coll Surg Engl* 2007; 89: 91–5.
27. Carnero-Alcazar M, Maroto Castellanos LC, Silva Guisasaola JA et al. SYNTAX Score is associated with worse outcomes after off-pump coronary artery bypass grafting surgery for three-vessel or left main complex coronary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142: 123–32.
28. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP et al. The SYNTAX score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *Euro Intervention* 2005; 1: 219–27.
29. Rodrigo R, Korantzopoulos P, Cereceda M et al. A randomized controlled trial to prevent postoperative atrial fibrillation by antioxidant reinforcement. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1457–65.

Сведения об авторах

Базылев Владлен Владленович – д-р мед. наук, гл. врач. ФГБУ ФЦССХ

Немченко Евгений Владимирович – д-р мед. наук, зав. кардиохирургическим отд-нием №1 ФГБУ ФЦССХ

Сластин Ярослав Сергеевич – врач-сердечно-сосудистый хирург ФГБУ ФЦССХ

Карнахин Вадим Александрович – врач-сердечно-сосудистый хирург ФГБУ ФЦССХ E-mail: vkhin@mail.ru

Павлов Александр Александрович – врач-сердечно-сосудистый хирург ФГБУ ФЦССХ

Регуляторно-адаптивный статус в определении эффективности терапии бисопрололом и небивололом у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий и гипертонической болезнью

М.А.Еремина[✉], В.Г.Трегубов, В.М.Покровский
 ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4
[✉]marina_eremina@inbox.ru

С фибрилляцией предсердий (ФП) ассоциируется увеличение смертности от сердечно-сосудистых причин, системных тромбоэмболий, хронической сердечной недостаточности, повышение частоты госпитализаций и ухудшение качества жизни. Гипертоническая болезнь (ГБ) – наиболее частая причина ФП. Для профилактики рецидивов ФП у больных ГБ могут применяться β-адреноблокаторы (β-АБ). Учитывая возможное разнонаправленное действие β-АБ на функциональное состояние организма, для определения эффективности их терапии целесообразно применять количественную оценку регуляторно-адаптивного статуса (РАС).

Цель – сравнить эффективность применения бисопролола и небиволола у пациентов с пароксизмальной ФП и ГБ, учитывая их влияние на РАС.

Материалы и методы. 50 пациентов с пароксизмальной ФП на фоне ГБ II–III стадий рандомизированы в две группы для лечения бисопрололом (5,4±1,8 мг/сут, n=25) или небивололом (5,6±1,6 мг/сут, n=25). В составе комбинированной терапии назначался лизиноприл (14,2±3,8 и 14,3±3,7 мг/сут), а при наличии показаний – аторвастатин (19,1±3,7 и 18,8±4,4 мг/сут), ацетилсалициловая кислота (90,0±4,6 и 91,2±4,1 мг/сут) соответственно. Исходно и через 6 мес проводились: количественная оценка РАС (посредством пробы сердечно-дыхательного синхронизма), эхокардиография, триплексное сканирование брахиоцефальных артерий, тредмилметрия, тест с 6-минутной ходьбой, суточное мониторирование артериального давления и электрокардиограммы, субъективная оценка качества жизни.

Результаты. Обе схемы комбинированной терапии сопоставимо подавляли аритмию, контролировали артериальную гипертензию, улучшали структурное и функциональное состояние сердца. Применение небиволола положительно влияло на РАС, в большей степени повышало толерантность к физической нагрузке и улучшало качество жизни.

Заключение. У пациентов с пароксизмальной ФП на фоне ГБ II–III стадий в составе комбинированной терапии применение небиволола может быть предпочтительней, ввиду положительного влияния на РАС, в сравнении с бисопрололом.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, бисопролол, небиволол, сердечно-дыхательный синхронизм, регуляторно-адаптивный статус.

Для цитирования: Еремина М.А., Трегубов В.Г., Покровский В.М. Регуляторно-адаптивный статус в определении эффективности терапии бисопрололом и небивололом у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий и гипертонической болезнью. CardioСоматика. 2018; 9 (1): 10–16.

Regulatory adaptive status in determining the effectiveness of treatment with bisoprololum and nebivololum in patients with paroxysmal atrial fibrillation and hypertension

М.А.Eremina[✉], V.G.Tregubov, V.M.Pokrovskii
 Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 350063, Russian Federation, Krasnodar, ul. Sedina, d. 4
[✉]marina_eremina@inbox.ru

Increase in mortality from cardiovascular causes, systemic thromboembolism, congestive heart failure, increased frequency of hospitalization and deterioration in quality of life is associated with atrial fibrillation (AF). Essential hypertension (EH) is the most common cause of AF. To prevent recurrence of AF in patients with hypertension β-blockers (β-AB) can be used. Taking into account the possible effect of multidirectional β-AB on the functional condition of the body, in order to determine the effectiveness of therapy, it is advisable to apply a quantitative assessment of the regulatory-adaptive status (RAS).

Goal – compare the effectiveness of bisoprololum and nebivololum in patients with paroxysmal AF and EH, given their impact on the RAS.

Materials and methods. 50 patients with AF against the background of EH of stages II–III were randomized into two groups for treatment with bisoprololum (5.4±1.8 mg/day, n=25) or nebivololum (5.6±1.6 mg/day, n=25). As part of combination therapy, patients were administered lisinoprilum (14.2±3.8 mg/day and 14.3±3.7 mg/day), when required also atorvastatinum (19.1±3.7 mg/day and 18.8±4.4 mg/day), acetylsalicylic acid (90.0±4.6 and 91.2±4.1 mg/day), respectively. Initially and in 6 months, the following was done: quantitative assessment of the RAS (cardio-respiratory synchronism test), echocardiography, triplex scanning of brachiocephalic arteries, treadmill test, six-minute walk test, daily monitoring of blood pressure and electrocardiogram, subjective assessment of the quality of life.

Results. Both drug regimens comparably suppressed arrhythmia, controlled hypertension, improved the structural and functional condition of the heart. The use of nebivololum positively affected the RAS, to a greater extent increased exercise capacity and improved the quality of life.

Conclusion. In patients with paroxysmal AF against the background of EH of stages II–III, the use of nebivololum as part of combination therapy may be preferable to bisoprololum due to its positive impact on the RAS.

Key words: atrial fibrillation, bisoprololum, nebivololum, cardiorespiratory synchronism, regulatory-adaptive status.

For citation: Eremina M.A., Tregubov V.G., Pokrovskii V.M. Regulatory adaptive status in determining the effectiveness of treatment with bisoprololum and nebivololum in patients with paroxysmal atrial fibrillation and hypertension. *Cardiosomatics*. 2018; 9 (1): 10–16.

Актуальность

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная форма сердечных аритмий [1]. В общей популяции ФП встречается около 2% случаев и с увеличением возраста риск ее развития повышается до 15% [2]. ФП ассоциируется с увеличением смертности от сердечно-сосудистых причин, системных тромбоэмболий, хронической сердечной недостаточности (ХСН), повышением частоты госпитализаций, значительным ухудшением качества жизни [3]. Известно, что наиболее частыми причинами ФП является гипертоническая болезнь (ГБ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС). Несмотря на применение современных антигипертензивных и антиаритмических препаратов и попытки проведения электрической кардиоверсии, ФП рецидивирует в 40–50% случаев [4].

Для профилактики рецидивов ФП у больных ГБ могут применяться β -адреноблокаторы (β -АБ) [5]. Предупреждая рецидивы ФП, они улучшают гемодинамику, повышают толерантность к физической нагрузке, уменьшают вероятность внезапной сердечной смерти [6]. В ряде случаев, подавляя аритмию, β -АБ отрицательно влияют на функциональное состояние организма. У более 20% пациентов применение β -АБ ограничивается их побочными эффектами – повышением тонуса бронхов и периферических артерий, нарушением физической и умственной работоспособности, эректильной дисфункцией [7]. Отрицательные хроно-, дромо- и инотропное действия лимитируют назначение β -АБ при брадикардиях, атриовентрикулярных блокадах, артериальной гипотензии, тяжелой систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [8]. Терапия β -АБ, изменяя электрофизиологические параметры сердца, может сопровождаться усугублением уже имеющейся аритмии. Проаритмические эффекты β -АБ являются причиной неблагоприятного исхода у 10–12% пациентов с ИБС [9]. Это обосновывает выбор препаратов, избирательно устраняющих аритмию и не ухудшающих функциональное состояние организма.

Предполагая возможное разнонаправленное действие β -АБ, контроль эффективности антиаритмической терапии должен осуществляться чувствительными методами диагностики, учитывающих не только антиаритмические и органопротективные эффекты фармакопрепаратов, но и функциональное состояние организма, его способность к регуляции и адаптации. Для объективной интегральной количественной оценки регуляторно-адаптивного статуса (РАС) применяется проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС), учитывающая взаимодействие двух важнейших функций вегетативного обеспечения – сердечной и дыхательной. Проба основана на тесной функциональной связи центральных механизмов ритмогенеза сердца и дыхания, возможности произвольного управления ритмом дыхания, участии многоуровневых афферентных и эфферентных структур центральной нервной системы [10].

Традиционные способы оценки функционального состояния, как правило, базируются на изучении динамики только одной вегетативной реакции с помо-

щью электрокардиографии (ЭКГ), контроля артериального давления (АД), variability сердечного ритма, функции внешнего дыхания, терморегуляции, кожно-гальванических тестов [11]. В литературе нет сведений об оценке влияния β -АБ на РАС пациентов с пароксизмальной ФП. Не исключено, что внутригрупповая гетерогенность β -АБ опосредует различные клинические, гемодинамические эффекты и воздействие на РАС. Следовательно, выбор оптимальных β -АБ, подавляющих аритмию, положительно воздействующих как на органы-мишени, так и на функциональное состояние больных ГБ с пароксизмальной ФП, представляется актуальным.

Цель исследования – сравнить эффективность применения бисопролола и небивола у пациентов с пароксизмальной ФП и ГБ, учитывая их влияние на РАС.

Материалы и методы

В исследование включены 50 человек с пароксизмальной ФП и ГБ. После рандомизации (методом случайной выборки) в 1-й группе (n=25) назначался бисопролол (Конкор, Никомед, Норвегия), во 2-й группе (n=25) – небивола (Небилет, Берлин-Хеми, Германия). Начальные дозы бисопролола и небивола составляли 2,5 мг/сут в 1 прием. Дозы титровались с интервалом 2–4 нед до 10 мг/сут с учетом субъективной индивидуальной переносимости (табл. 1). В составе комбинированной терапии применялись лизиноприл (Диротон, Геден Рихтер, Венгрия), а при наличии показаний – ацетилсалициловая кислота – Тромбо АСС, Ланнахер, Австрия (n=12 и n=14) и аторвастатин – Липримар, Пфайзер, США (n=9 и n=9) соответственно (см. табл. 1).

Критерии включения: пациенты в возрасте от 30 до 70 лет с неустойчивыми (продолжительностью менее 30 с) и малосимптомными пароксизмами ФП на фоне ГБ II–III стадий, ХСН I–II функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца с сохранной систолической функцией ЛЖ (фракция выброса – ФВ ЛЖ $\geq 50\%$), не принимавших в течение предшествующих 10 дней препараты тестируемых групп и давших письменное согласие на участие в исследовании после ознакомления с его протоколом.

Критерии исключения: артериальная гипертензия 3-й степени, алкогольная и наркотическая зависимость, перенесенные острые церебральные и коронарные события, все формы стенокардии, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, синоатриальная и атриовентрикулярная блокады, систолическая дисфункция ЛЖ (ФВЛЖ $< 50\%$), кардиохирургические и нейрохирургические вмешательства в анамнезе, дыхательная, почечная и печеночная недостаточность, злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания в фазе обострения, декомпенсированные эндокринные расстройства.

Исследование одобрено Этическим Комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ (протокол №34 от 27.02.2015).

Исходно и через 6 мес фармакотерапии выполнялись:

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов с пароксизмальной ФП и ГБ II–III стадий и дозы применяемых препаратов (M±SD)

Показатель	Бисопролол (n=25)	Небиволол (n=25)
Возраст, лет	54,5±11,2	54,2±12,7
Пол, мужчины/женщины	10/15	13/12
Анамнез ГБ, лет	7,2±2,6	6,9±2,5
Суточная доза β-АБ, мг	5,4±1,8	5,6±1,6
Суточная доза лизиноприла, мг	14,2±3,8	14,3±3,7
Суточная доза ацетилсалициловой кислоты, мг	90,0±4,6	91,2±4,1
Суточная доза аторвастатина, мг	19,1±3,7	18,8±4,4

Таблица 2. Основные параметры пробы СДС пациентов с пароксизмальной ФП и ГБ II–III стадий исходно и через 6 мес терапии бисопрололом или небивололом (M±SD)

Показатель	Бисопролол (n=25)		Небиволол (n=25)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
Длительность развития СДС на минимальной границе, кардиоциклы Δ	13,9±2,3	17,6±3,4*	18,5±3,1	15,3±3,0
Диапазон синхронизации, кардиореспираторные циклы в 1 мин Δ	7,2±1,4	5,8±0,9*	6,4±1,2	7,5±1,7*
Индекс PAC Δ	56,1±14,1	38,7±9,2*	43,3±9,5	49,7±10,9*

Здесь и далее в табл. 3–7: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ при сравнении с исходным значением показателя.

- Количественная оценка PAC посредством пробы СДС на аппарате ВНС-Микро (Россия) с системой для количественной оценки PAC организма и определения индекса PAC (индекс PAC = диапазон синхронизации/длительность развития СДС на минимальной границе × 100). Индекс PAC: 100 и более – PAC высокий, 99–50 – хороший, 49–25 – удовлетворительный, 24–10 – низкий, 9 и менее – неудовлетворительный [12].
 - Эхокардиография (ЭхоКГ) по стандартной методике в В- и М-режимах с оценкой диастолической функции ЛЖ при импульсно-волновой и тканевой доплерографии на ультразвуковом аппарате ALOKA SSD 5500 (Япония) датчиком с частотой колебаний 3,5 МГц для определения структурного и функционального состояния сердца.
 - Триплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА) на экстракраниальном уровне по стандартной методике на ультразвуковом аппарате Aloka-SSD-5500 (Япония) линейным датчиком с частотой 7–10 МГц, с количественной оценкой комплекса интима–медиа (КИМ) и степени стенозов.
 - Тредмилметрия по протоколу Bruce на аппарате Shiller Cardiovit-CS-200 (Швейцария), включавшая 4 ступени нагрузок по 3 мин каждая, для выявления скрытой коронарной недостаточности и оценки толерантности к физическим нагрузкам.
 - Тест с 6-минутной ходьбой по стандартному протоколу для подтверждения или исключения ХСН, определения ее ФК.
 - Суточное мониторирование АД (СМАД) – на аппарате МН-СДП-2 (Россия) для определения суточного профиля АД, контроля эффективности фармакотерапии.
 - Суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ) – на аппарате Миокард Холтер (Россия) по стандартному протоколу для выявления пароксизмальной ФП, контроля эффективности фармакотерапии.
 - Оценка качества жизни – на основании опросника для определения качества жизни больного с аритмией.
- Статистическая обработка проводилась методами вариационной статистики при помощи пакета Statis-

tica (версия 6.0) с расчетом средней арифметической (M), стандартного отклонения средней арифметической (SD) и t-критерия Стьюдента после оценки выборки по критерию Колмогорова–Смирнова. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализировались данные пациентов, полностью выполнивших протокол исследования.

Результаты

По данным пробы СДС на фоне терапии бисопрололом увеличивалась длительность развития СДС на минимальной границе диапазона синхронизации (на 26,6%); уменьшались диапазон синхронизации (на 19,4%), индекс PAC (на 31%). Полученные изменения демонстрировали снижение PAC. В результате терапии небивололом увеличивались диапазон синхронизации (на 17,2%), индекс PAC (на 14,8%); уменьшилась длительность развития СДС на минимальной границе диапазона синхронизации (на 17,3%). Указанные сдвиги демонстрировали повышение PAC (табл. 2). Следовательно, в сравнении с бисопрололом, небиволол позитивно влиял на PAC.

По данным ЭхоКГ на фоне терапии бисопрололом увеличивались: пиковая скорость трансмитрального диастолического потока E (V_E) – на 4,4%, отношение VE и пиковой скорости трансмитрального диастолического потока A (V_A) – V_E/V_A – на 25%, пиковая скорость подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу (V_c') – на 36,5%, пиковая скорость подъема основания ЛЖ в позднюю диастолу (V_a') – на 17,2%, отношение V_c' и V_a' – на 18,2%, время замедления трансмитрального диастолического потока E (DT_E) – на 46,3%; уменьшались: конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ – на 2,4%, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) – на 7,1%, переднезадний размер левого предсердия (ЛП) – на 1,9%, толщина задней стенки (ЗС) – на 8%, отношение V_E и V_c' (V_E/V_c') – на 20,2%, V_A – на 8,2%; существенно не изменялись: ФВЛЖ, время изоволюметрического расслабления (IVRT) ЛЖ. Перечисленные изменения демонстрируют улучшения структурных и функциональных показателей сердца. В результате терапии небивололом увеличивались: V_E – на 8%, V_E/V_A – на 27,3%, DT_E – на 20,1%, V_c' –

Таблица 3. Показатели ЭхоКГ и триплексного сканирования БЦА пациентов с пароксизмальной ФП и ГБ II–III стадий исходно и через 6 мес терапии бисопрололом или небивололом (M±SD)

Показатель	Бисопролол (n=25)		Небиволол (n=25)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
КДР ЛЖ, мм	46,0±5,2	44,9±2,9*	46,9±3,3	43,1±2,7*
Δ		-1,1±0,3		-3,8±1,1
ЗС ЛЖ, мм	8,8±1,2	8,1±1,3	8,9±1,4	8,7±0,9*
Δ		-0,7±0,1		-0,2±1,2
МЖП, мм	9,9±1,3	9,2±1,4	10,2±1,7	9,5±1,3
Δ		-0,7±0,2		-0,7±0,2
ФВЛЖ, %	66,5±5,2	66,9±5,1	65,3±4,2	69,3±4,7
Δ		0,4±0,1		4,0±1,1
ЛП, мм	36,6±4,1	35,9±4,2*	34,3±2,4	34,0±3,1*
Δ		-0,7±0,2		-0,3±0,1
V _E , см/с	75,5±17,1	78,8±15,5*	87,4±16,7	94,4±16,6*
Δ		3,3±0,9		7,0±1,1
V _A , см/с	65,7±14,3	60,3±14,5*	71,7±20,5	69,6±22,1*
Δ		-5,4±1,2		-2,1±0,7
V _E /V _A	1,2±0,4	1,5±0,5**	1,1±0,5	1,4±0,5**
Δ		0,3±0,4		0,3±0,5
DT _E , мс	246,8±65,5	361,0±73,7**	220,5±63,1	264,9±69,9**
Δ		114,2±3,1		44,4±11,7
IVRT ЛЖ, мс	78,6±17,3	79,1±21,3	89,3±19,7	90,3±27,2
Δ		0,5±0,1		1,0±0,2
V _e , см/с	7,4±2,3	10,1±1,6**	8,3±1,8	10,2±2,2**
Δ		2,7±0,5		1,9±0,3
V _a , см/с	6,4±1,6	7,5±2,3*	7,1±1,9	7,6±2,0*
Δ		1,1±0,2		0,5±0,1
V _e /V _a	1,1±0,2	1,3±0,5**	1,1±0,2	1,4±0,4**
Δ		0,2±0,1		0,3±0,1
V _E /V _e	9,4±2,5	7,5±1,3**	8,9±2,3	7,5±2,1**
Δ		-1,9±0,3		-1,4±0,2
КИМ общей сонной артерии, мм	0,82±0,10	0,80±0,11	0,87±0,16	0,81±0,17
Δ		-0,02±0,01		-0,05±0,01

на 22,9%, V_a – на 7%, V_e/V_a – на 27,3%; уменьшались: КДР ЛЖ – на 8,1%, толщина ЗС ЛЖ – на 2,2%, толщина МЖП – на 6,9%, V_E/V_e – на 15,7%, V_A – на 2,9%; увеличилась ФВЛЖ на 6,1%; существенно не изменялись переднезадний размер ЛП, IVRT ЛЖ. Указанные сдвиги отражали регресс сердечного ремоделирования, сопоставимый с применением бисопролола.

При триплексном сканировании БЦА существенной динамики толщины КИМ общей сонной артерии у пациентов обеих групп не наблюдалось (табл. 3).

По результатам тредмилметрии на фоне терапии бисопрололом увеличивались максимальная нагрузка (на 11,2%) и дистанция теста с 6-минутной ходьбой (на 16,5%), уменьшалось двойное произведение (на 11,8%); у 32% пациентов уменьшался ФК ХСН со II до I, в 8% случаев ХСН не регистрировалась. В результате терапии небивололом увеличивались максимальная нагрузка (на 27,5%), дистанция теста с 6-минутной ходьбой (на 26,6%), уменьшалось двойное произведение (на 13%); у 44% пациентов уменьшался ФК ХСН от II к I, в 12% случаев ХСН не регистрировалась (табл. 4). Следовательно, в сравнении с бисопрололом, применение небиволола приводило к более выраженному увеличению толерантности к физической нагрузке.

В соответствии с данными СМАД на фоне терапии бисопрололом уменьшались показатели систоличе-

ского АД (САД) днем (на 18,3%) и ночью (на 13,6%), диастолического АД (ДАД) днем (на 14,7%) и ночью (на 14,1%), индекс времени (ИВ) САД днем (на 61,9%) и ночью (на 47,7%), ИВ ДАД днем (на 56,4%) и ночью (на 61,7%) (табл. 5). На фоне терапии с применением небиволола достоверно уменьшались показатели САД днем (на 23%) и ночью (на 15,9%), ДАД днем (на 13,4%) и ночью (на 15,8%), ИВ САД днем (на 54,5%) и ночью (52,8%), ИВ ДАД днем (на 56,5%) и ночью (на 46,6%); табл. 6. Полученные данные свидетельствуют об адекватном контроле артериальной гипертензии у пациентов обеих групп.

По данным СМЭКГ, на фоне терапии бисопрололом уменьшались средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) на 14,9%, количество пароксизмов ФП – на 82,6%, наджелудочковых экстрасистол – на 79,6%. На фоне терапии небивололом уменьшались средняя ЧСС на 14,8%, количество пароксизмов ФП – на 84,8%, наджелудочковых экстрасистол – на 79,2%. Полученные результаты демонстрировали сопоставимую антиаритмическую активность в обеих группах.

По данным опросника качества жизни пациентов с аритмией, сумма негативных баллов уменьшалась на фоне терапии бисопрололом на 26,9%, небивололом – на 33,3% (табл. 7).

Таблица 4. Показатели тредмилметрии и теста с 6-минутной ходьбой пациентов с пароксизмальной ФП и ГБ II–III стадий исходно и через 6 мес терапии бисопрололом или небивололом (M±SD)

Показатель	Бисопролол (n=25)		Небиволол (n=25)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
Двойное произведение Δ	278,5±21,9	245,7±50,9*	281,2±45,5	244,7±37,9**
Максимальная нагрузка, METs Δ	8,9±1,5	9,9±2,7* 1,0±0,3	8,0±2,1	10,2±2,8** 2,2±0,7*
Дистанция (тест с 6-минутной ходьбой), м Δ	433,7±54,4	505,2±45,6* 71,5±8,8	421,5±57,7	533,8±55,7* 112,3±22,1*

Таблица 5. Показатели СМАД пациентов с пароксизмальной ФП и ГБ II–III стадий исходно и через 6 мес терапии бисопрололом (M±SD)

Показатель	Исходно (n=25)		Через 6 мес (n=25)	
	день	ночь	день	ночь
САД, мм рт. ст.	161,4±4,9	138,6±5,6	131,9±5,5*	119,7±5,2*
ДАД, мм рт. ст.	99,2±5,9	93,7±5,7	84,6±5,3*	80,5±4,9*
ИВ САД, %	59,7±5,3	45,7±6,1	22,7±2,4*	23,9±2,8*
ИВ ДАД, %	61,5±4,8	54,6±7,2	26,8±3,1*	20,9±3,3**

Таблица 6. Показатели СМАД пациентов с пароксизмальной ФП и ГБ II–III стадий исходно и через 6 мес терапии небивололом (M±SD)

Показатель	Исходно (n=25)		Через 6 мес (n=25)	
	день	ночь	день	ночь
САД, мм рт. ст.	167,1±6,3	144,3±5,1	128,7±5,8*	121,4±3,8*
ДАД, мм рт. ст.	102,2±4,8	92,4±4,8	88,5±4,7**	77,8±3,7*
ИВ САД, %	62,4±6,2	58,9±5,9	28,4±1,6*	27,8±1,9*
ИВ ДАД, %	57,7±2,6	49,8±6,4	25,1±2,4**	26,6±2,2*

Обсуждение

После публикации национальных британских (NICE) [13] и канадских (CNER) [14, 15] рекомендаций позиции β-АБ как препаратов 1-й линии пошатнулись. В рекомендациях Европейского общества кардиологов отмечено, что β-АБ и тиазидные диуретики не должны рассматриваться как препараты 1-й линии у пациентов с метаболическим синдромом. Однако это положение не относится к вазодилатирующим β-АБ, таким как небиволол, карведилол, поскольку им не присущи дополнительные дисметаболические эффекты [15]. Работа по созданию препаратов с большей β₁-селективностью давно является одним из приоритетных направлений в эволюции β-АБ. Это расширяет возможности их применения при заболеваниях бронхолегочной системы и расстройствах периферического кровообращения.

Избирательно ингибируя β₁-адренорецепторы сердца и уменьшая стимулированное катехоламинами образование циклического аденозинмонофосфата из аденозинтрифосфата, β-АБ снижают внутриклеточный ток ионов кальция, угнетают проводимость, возбудимость миокарда, обладают антиаритмическим, антиишемическим и гипотензивным действием. Биспролол – классический кардиоселективный β-АБ, не обладающий внутренней симпатомиметической активностью и не оказывающий мембраностабилизирующего эффекта. Благодаря своим липофильным свойствам биспролол легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Клинические исследования TIBBS, MIRSA, BISOMET, VIMS и их метаанализы продемонстрировали улучшение прогноза у больных ГБ и ИБС, принимавших биспролол [16].

Основные фармакологические свойства небиволола схожи с таковыми у биспролола. Благодаря потенцированию высвобождения оксида азота (NO) из эндотелия сосудов, небиволол снижает общее периферическое сопротивление сосудов и сопротивление коронарных артерий, практически не оказывая отрицательного инотропного действия. В клинических исследованиях SENIORS, NEBIS, MR NOED наряду с высокой антиаритмической, антиангинальной, гипотензивной активностью, небиволол продемонстрировал позитивное влияние на функцию эндотелия, липидный, углеводный обмены, удовлетворительную индивидуальную переносимость и отсутствие негативного воздействия на эректильную функцию [17]. Эти клинические эффекты выгодно отличают небиволол от других классических представителей группы β-АБ.

Изучена зависимость РАС человека от пола и возраста, типологических особенностей личности и уровня тревожности [18]. У пациентов с ХСН на фоне ГБ II–III стадий и/или ИБС по мере увеличения ФК от I ко II и от II к III выявлялось достоверное снижение РАС. Полученные данные были сопоставимы с результатами общепринятых лабораторных и инструментальных тестов [19]. У больных с ХСН I–II ФК на фоне ГБ II стадии сравнивалась эффективность комбинированной терапии с применением квинаприла или метопролола сукцината. Квинаприл при ХСН с сохранной систолической функцией ЛЖ не только в большей степени улучшал структурные и функциональные кардиальные нарушения, но и положительно влиял на РАС [20].

Из нашего исследования очевидно, что подавление пароксизмов ФП и положительное влияние на органы-мишени могут не являться залогом успеха и окон-

Таблица 7. Показатели СМЭКГ и опросника качества жизни пациентов с пароксизмальной ФП и ГБ II–III стадий исходно и через 6 мес терапии бисопрололом или небивололом (M±SD)

Показатель	Бисопролол (n=25)		Небиволол (n=25)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
Средняя ЧСС, в 1 мин	78,0±10,2	66,4±7,2**	77,0±9,8	65,6±6,6**
Δ		-11,6±8,7		-11,4±7,8
Эпизоды наджелудочковой экстрасистолии	861,1±202,2	175,9±73,2*	823,7±261,3	171,3±50,7*
Δ		-685,2±171,4		-652,4±157,3
Неустойчивые пароксизмы ФП	13,8±2,1	2,4±0,7*	12,5±1,8	1,9±0,4*
Δ		-11,4±3,3		-10,6±3,1
Качество жизни, баллы	34,2±8,2	25,0±5,0*	21,6±7,1	14,4±4,6*
Δ		-9,2±7,4		-7,2±6,4*

чательной целью фармакотерапии. При лечении бисопрололом вместе с улучшением структуры и функции миокарда, суточного профиля АД, повышением толерантности к физической нагрузке и улучшением качества жизни, наблюдалось снижение PAC. Этот феномен, вероятно, обусловлен меньшей кардиоселективностью и отсутствием дополнительных фармакологических свойств. В группе пациентов, принимавших небиволол, отмечались сопоставимые антиаритмические, гемодинамические и органопротективные эффекты, в большей степени повышалась толерантность к физической нагрузке и улучшалось качество жизни. При этом небиволол положительно влиял на PAC.

Полученные в работе результаты требуют дальнейшего изучения в клинических исследованиях. Мы полагаем, что такие свойства, как сверхселективность и периферическая вазодилатация за счет NO-модулирующего влияния нивелируют одностороннее угнетающее (антиадренергическое) действие небиволола на вегетативную нервную систему.

Выводы

1. Обе схемы комбинированной терапии (с применением бисопролола и небиволола) оказывали сопоставимые антиаритмические, гипотензивные и органопротективные эффекты.
2. Небиволол, в сравнении с бисопрололом, оказывал позитивное воздействие на PAC, в большей степени повышал толерантность к физической нагрузке и улучшал качество жизни.
3. Учитывая положительное влияние на PAC пациентов с пароксизмальной ФП и ГБ II–III стадий, применение небиволола, в сравнении с бисопрололом, может быть предпочтительней.

Литература/References

1. Fuster V, Ryden LE, Cannon DS et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *JACC* 2006; 48 (6): 854–906.
2. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)*. *Eur Heart J* 2010; 31 (8): 2369–429.
3. Wann S, Curtis AB, January CT et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline). *A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. *Circulation* 2011; 123 (5): 104–23.

4. Оганов Р.Г., Салимов В.А., Бокерия Л.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий. *Вестн. аритмологии*. 2010; 59: 53–77. / Oganov R.G., Salimov V.A., Bokeryia L.A. et al. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu patsientov s fibrillatsiei predserdii*. *Vestn. aritmologii*. 2010; 59: 53–77. [in Russian].
5. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference "Research perspectives in AF". *Eur Heart J* 2009; 30 (24): 2969–77.
6. CIBIS III trial: bisoprolol treatment for CHF leads to 46% reduction in sudden death after one year. *Cardiovascular J South Africa* 2006; 17 (5): 278.
7. Bristow MR. β -adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101 (5): 558–69.
8. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J et al. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers: the task force on β -blockers of the European Society of cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25 (15): 1341–62.
9. Тарасов А.В. Вопросы безопасности антиаритмической терапии. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (10): 44–9. / Tarasov AV. *Voprosy bezopasnosti antiaritmicheskoi terapii*. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (10): 44–9. [in Russian].
10. Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. Краснодар: Кубань-Книга, 2010. / Pokrovskiy V.M. *Serdечно-dykhatelnyy sinkhronizm v otsenke regul'yatorno-adaptivnykh vozmozhnostey organizma*. *Krasnodar: Kuban-Kniga*, 2010. [in Russian].
11. Ломакин А.И., Шнайдер Н.А., Садыкова А.В., Стручков П.В. Актуальные вопросы функциональной диагностики. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2011; 4 (38): 111–8. / Lomakin AI, Schneider NA, Sadykova AV, Struchkov PV. *Aktualnye voprosi funktsionalnoy diagnostiki*. *Meditsina ekstremalnykh situatsiy*. 2011; 4 (38): 111–8. [in Russian].
12. Умрюхин Е.А., Быкова Е.В., Климина Н.В. Вегетативный тонус и энергозатраты у студентов в процессе результативной учебной деятельности. *Вестн. РАМН*. 1999; 6: 47–51. / Umryubin EA, Bykova EV, Klimina NV. *Vegetativnyy tonus i jenergozatraty u studentov v processe rezul'tativnoj uchebnoj dejatel'nosti*. *Vestn. RAMN*. 1999; 6: 47–51. [in Russian].
13. Krause T, Lovibond K, Caulfield M et al. Management of hypertension: summary of NICE guidelines. *Brit Med J* 2011; 343. DOI: 10.1136/bmj.d4891
14. Houle SK, Padual R, Tsuyuki RT. The 2012–2013 Canadian Hypertension Education Program (CHEP) guidelines for pharmacists: An update. *Canadian Pharma J* 2013; 146 (3): 146–50.
15. Недогода С.В., Ледеяева А.А., Чумачок Е.Г. и др. β -Адреноблокатор небиволол с позиции решения проблем лечения артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики. *Справочник поликлинического врача*. 2012; 1: 10–4. / Nedogoda S.V., Ledyayeva A.A., Chumachok E.G. et al. *β -Adrenoblokator nebiwolol s pozitsii resheniya problem lecheniya*

- arterialnoy gipertenzii v usloviyakh realnoy klinicheskoy praktiki. Handbook for Practitioners Doctors. 2012; 1: 10–4. [in Russian].*
16. Минушкина Л.О. Бисопролол: возможности в лечении артериальной гипертензии. *Кардиология*. 2012; 52 (6): 80–5. / Minusheina L.O. Bisoprolol: vozmozhnosti v lechenii arterialnoy gipertonii. *Kardiologiya*. 2012; 52 (6): 80–5. [in Russian].
 17. Sule SS, Frishman W. Nebivolol: new therapy update. *Cardiol Rev* 2006; 14 (5): 259–64.
 18. Покровский В.М., Потягайло Е.Г., Абушкевич В.Г., Похотько А.Г. Сердечно-дыхательный синхронизм: выявление у человека, зависимость от свойств нервной системы и функциональных состояний организма. *Успехи физиологических наук*. 2003; 34 (3): 68–77. / Pokrovskiy V.M., Potyagaylo E.G., Abushekich V.G. Pokhotko A.G. Serdechno-dykhatelnyy sinkhronizm: vyyavlenie u cheloveka, zavisimost ot svoystv nervnoy sistemy i funktsionalnykh sostoyaniy organizma. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2003; 34 (3): 68–77. [in Russian].
 19. Трегубов В.Г., Покровский В.М., Канорский С.Г. Количественная оценка регуляторно-адаптивного статуса в определении тяжести хронической сердечной недостаточности. *Клин. медицина*. 2012; 8: 32–5. / Tregubov V.G., Pokrovskiy V.M., Kanorskiy S.G. Kolichestvennaya otsenka regulyatorno-adaptivnogo statusa v opredelenii tyazhesti khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti. *Klin. meditsina*. 2012; 8: 32–5. [in Russian].
 20. Канорский С.Г., Трегубов В.Г., Покровский В.М. Преимущества терапии квинаприлом у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью I–II функционального класса и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология*. 2012; 52 (4): 31–8. / Kanorskiy S.G., Tregubov V.G., Pokrovskiy V.M. Preimushchestva terapii kvinaprilom u pacientov s arterial'noy gipertenziej i hronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu I–II funktsional'nogo klassa i sobranennoj frakciej vybrosa levogo zheludochka. *Kardiologiya*. 2012; 52 (4): 31–8. [in Russian].

Сведения об авторах

Еремина Марина Александровна – аспирант каф. нормальной физиологии ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: marina_eremina@inbox.ru

Трегубов Виталий Германович – д-р мед. наук, ассистент каф. терапии №2 ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: vgtregubov@mail.ru

Покровский Владимир Михайлович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. нормальной физиологии ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: pokrovskiyvm@gmail.com

*
—————

Клиническая эффективность питавастатина

Д.М.Аронов, М.Г.Бубнова✉

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

✉ mbubnova@gnicPM.ru

В обзорной статье рассматриваются антигиперлипидемические эффекты нового синтетического статина – питавастатина в сравнении с подобными эффектами других статинов. Обращается внимание на способность препарата значительно увеличивать концентрацию холестерина липопротеидов высокой плотности (на 19,3%). Рассматривается ряд важных, в том числе ранее неизвестных плеiotропных эффектов препарата.

Ключевые слова: питавастатин, статины, атеросклероз.

Для цитирования: Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Клиническая эффективность питавастатина. CardioSomatika. 2018; 9 (1): 17–25.

Clinical efficacy of Pitavastatin

D.M.Aronov, M.G.Bubnova✉

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

✉ mbubnova@gnicPM.ru

In the review article, anti-hyperlipidemic effects of a new synthetic statin, pitavastatin, are compared with similar effects of other statins. Attention is drawn to the ability of the drug to significantly increase the concentration of high-density lipoprotein cholesterol (by 19.3%). A number of important, including previously unknown, pleiotropic effects of the drug are considered.

Key words: Pitavastatin, statins, atherosclerosis.

For citation: Aronov D.M., Bubnova M.G. Clinical efficacy of Pitavastatin. CardioSomatics. 2018; 8 (1): 17–25.

Считается, что после открытия пенициллина наиболее важной фармакотерапевтической разработкой являются статины. Их создание и внедрение в практику – это выдающееся достижение фармакотерапии атеросклеротических заболеваний. Дальнейшее освоение статинов показало, что их гиполлипидемический и антиатеросклеротические эффекты являются только частью терапевтических свойств. Вскоре после начала применения статинов выяснились их многочисленные клинические эффекты не только при кардиологических заболеваниях, но и при патологических состояниях некардиоваскулярного происхождения. Оказалось, что у статинов имеется целый ряд важнейших свойств, направленных на другие органы и системы организма – так называемые плеiotропные (дополнительные) свойства, воздействующие при целом ряде заболеваний и синдромов, не связанных с сердечно-сосудистой патологией.

Начало этой группе лекарств было положено открытием в 1976 г. грибковых метаболитов, ингибирующих 3-гидрокси-3-метил-глутарил коэнзим-А редуктазу. Исходным соединением, которое было открыто японским исследователем А.Эндо, явился компактин. Его аналог, созданный через 4 года американскими учеными М.Браун и Дж.Голдштейн (1986 г.), был мевинолин. На базе мевинолина в 1987 г. было зарегистрировано первое лекарственное средство ловастатин.

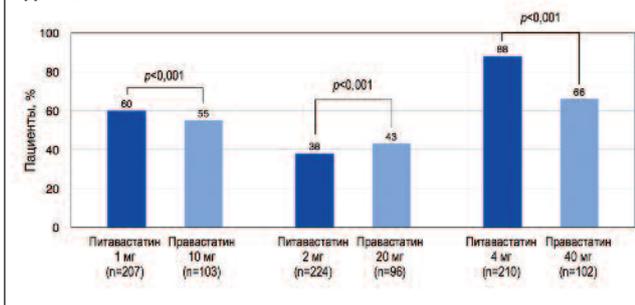
В настоящее время в России к шести уже хорошо знакомым нам статинам (ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин и розувастатин) присоединился японский препарат питавастатин (зарегистрированный в России в 2015 г. как препарат Ливазо, компания «Рекордати»). Следует добавить, что японцы – первые разработчики статинов. А.Эндо, открывший первым компактин, понимал, что он сделал очень важное открытие, которое может победить атеросклероз – основу распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Он обра-

тился к руководству крупной японской фирмы с предложением создать на основе компактина противоатеросклеротическое средство. Но руководство фирмы отказалось от его предложения, сославшись на то, что у японского народа достаточно низкий уровень холестерина (ХС) и атеросклероз у них не является значимой проблемой. Через много лет, поняв, что они упустили возможность стать первооткрывателями, японцы создали правастатин и в 2003 г. – питавастатин.

Фармакокинетические и фармакодинамические свойства питавастатина отличают его от большинства других статинов. Он является синтетическим липофильным препаратом, что позволяет ему проникать в разные ткани организма и взаимодействовать с ними. Питавастатин в неизменном виде быстро выводится из печени с желчью, но подвергается энтеропеченочной рециркуляции, что обуславливает длительность его действия. Через почки выводится не более 3% вещества. В клинических исследованиях доказана нейтральность питавастатина в отношении воздействия на функцию почек. У пациентов с нарушенной функцией почек именно питавастатин, наряду с аторвастатином и флувастатином, рассматривается в качестве препарата выбора [1, 2].

В отличие от большинства статинов в метаболизме питавастатина минимальное участие принимает CYP2C9 и совсем не участвует CYP3A4, в основном он подвергается лактонированию при помощи фермента уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы [2]. Это обеспечивает низкую частоту взаимодействия данного статина с другими лекарственными препаратами. Важной особенностью питавастатина, отличающей его от других статинов, является отсутствие взаимодействия с антиретровирусными препаратами и азоловыми антимикотиками. Это дает основание рассматривать его в качестве препарата выбора при лечении гиперлипидемии (ГЛП) у пациентов с иммунодефицитным состоянием. Нет также межлекарственного взаимодействия питавастатина с эзе-

Рис. 1. Частота достижения целевого уровня ХС ЛПНП под влиянием питавастатина и правастатина в сопоставимых дозах.



тимибом, интраконазолом, грейпфрутовым соком и дигоксином [3].

В клинических исследованиях III и IV фазы установлена эквивалентность питавастатина в снижении уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) по отношению к симвастатину, правастатину, аторвастатину и розувастатину. При этом сопоставимый клинический эффект наблюдался при назначении питавастатина в более низких терапевтических дозах [4].

Для окончательной оценки эффективности любого статина учитывают следующие важные свойства:

- 1) степень положительного влияния на липиды и липопротеиды крови, что является главным в лечении атеросклеротического процесса;
- 2) наличие дополнительных (плейотропных) свойств, направленных на нелипидные факторы развития атеросклероза и атеротромбоза: сопутствующий ему воспалительный процесс, нарушение эндотелиальной функции, антитромботические и антиоксидантные свойства;
- 3) тип метаболизма активного действующего вещества, имеющий значение во взаимодействии препарата с другими лекарствами и экскреции его из организма;
- 4) безопасность препарата.

Сумма всех этих качеств статинов дает возможность влиять на течение болезни и сокращать так называемые конечные клинические точки: смерть кардиальную, смерть от общих причин, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, крупные сердечно-сосудистые осложнения (ССО), госпитализации, особенно при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Все перечисленное составляет меру эффективности статинов.

Питавастатин широко используется практически во всех странах мира. С 2010 г. препарат стал применяться в США, а с 2011 г. – в Европе. За короткий срок своего существования он прошел интенсивное исследование по эффективности и безопасности. Особое значение ученые придавали детальной сравнительному анализу его эффективности в сопоставлении со «старыми» статинами. Другая особенность состояла в том, что японские исследователи интенсивно изучают особенности реакции азиатских народов на лечение, в первую очередь, у японцев. Национальные и этнические различия при фармакотерапии с применением многих лекарственных средств существовали всегда.

Влияние питавастатина на липидный спектр крови

К настоящему времени накоплен большой опыт по изучению благоприятного влияния питавастатина не

только на уровне общего ХС и ХС ЛПНП, но и на другие липидные параметры – ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ) и некоторые аполипопротеины (Апо), коррекция которых вносит свой вклад в уменьшение остаточного сердечно-сосудистого риска, фиксируемого после снижения уровня ХС ЛПНП. Установлено, что питавастатин – достаточно эффективное и хорошее лекарство при лечении больных с первичной ГЛП и комбинированной дислипидемией (ДЛП) [5]. Этот препарат особенно необходим при лечении указанных больных с низким уровнем ХС ЛПВП и/или повышенным риском межлекарственных взаимодействий в случае назначения многокомпонентного лечения.

Питавастатин зарегистрирован в дозах 1, 2 и 4 мг. Снижение уровня ХС ЛПНП при его назначении в дозе 2 мг составляет 38,2% и в дозе 4 мг – 46,5%, ТГ – 17,4 и 21,2% соответственно, и основного белка ЛПНП – АпоВ – 30,4 и 36,1%, и повышение содержания ХС ЛПВП – на 9,0 и 8,3% [4, 5]. Следует отметить сравнимую динамику фармакокинетических и липидных параметров у японцев и европейцев, получавших питавастатин [6, 7].

Питавастатин прошел сравнение с разными статинами. Производилась количественная оценка его влияния на все липидные и липопротеидные показатели, а также на нелипидные факторы, участвующие в атероматозе и атеротромбозе. Уверенно можно констатировать, что питавастатин в сопоставимых дозах с другими статинами либо превосходил, либо был равноценен им.

Например, это касается снижения уровня общего ХС, ХС ЛПНП, ХС липопротеидов очень низкой плотности, ТГ и АпоВ в сопоставимых дозах 1, 2, 4 мг питавастатина и 10, 20, 40 мг правастатина. Число включенных в исследование больных равно 832. На рис. 1 видно, что в сопоставимых дозах уровень ХС ЛПНП снижается в большей степени на терапии питавастатином, чем при применении правастатина [8]. Значительное снижение уровня ХС ЛПНП произошло за непродолжительный срок наблюдения (всего 12 нед). Питавастатин также сильнее уменьшает уровень ТГ ($p < 0,001$) и достоверно увеличивает концентрацию ХС ЛПВП ($p < 0,05$). Отмечается, что во всех использованных дозах двух статинов переносимость их хорошая, в том числе у лиц старше 65 лет.

У больных с ГЛП и ДЛП в 12-недельном исследовании показано, что 2 мг питавастатина ($n=307$) превосходят 20 мг симвастатина ($n=107$) в снижении уровня общего ХС и ХС ЛПНП ($p < 0,05$), а 4 мг питавастатина ($n=319$) и 40 мг симвастатина ($n=110$) имеют схожий гипохолестеринемический эффект [5]. Лечение питавастатином в дозе 4 мг приводило к сопоставимому с аторвастатином 20 мг снижению уровней общего ХС, ХС ЛПНП и ТГ, но с большим процентом повышения концентрации ХС ЛПВП на питавастатине [9].

Эффективность и безопасность питавастатина

При оценке нового фармпрепарата особую ценность представляют работы по изучению клинической эффективности в крупных продолжительных исследованиях. Такие крупные исследования позволяют более точно определить клиническую эффективность, безопасность и переносимость изучаемого препарата. В исследовании LIVES-study (Livazo Effectiveness and Safety Study) в течение 1 года наблюдали за

20 279 больными с ДЛП, а после этого срока установили наблюдение за 6605 больными из этой когорты до 5 лет [7, 10]. Ставилась цель изучить эффективность и безопасность питавастатина по признакам кардиальной и цереброваскулярной патологии. Наблюдалось комплексное улучшение липидного спектра крови через 12 и 104 нед: снижение уровня ХС ЛПНП на 29 и 31,3% соответственно, ТГ на 6,1 и 6,1% (при ТГ>1,7 ммоль/л на 22,7 и 24,2%) и повышение концентрации ХС ЛПВП на 3,8 и 5,9%, но особенно у лиц с исходно низким (<1,0 ммоль/л) уровнем (на 19,3 и 24,6%). Такой высокий процент роста ХС ЛПВП редко встречается в клинической практике. ХС ЛПВП и взаимодействующий с ним АпоА1 имеют конкурентные отношения с ХС ЛПНП и АпоВ. Нарушение соотношения уровней этих липидных субстанций формирует атеросклероз и его многие клинические осложнения. У значительного числа больных за 2 года был достигнут целевой уровень ХС ЛПНП: у 88,2% лиц с низким сердечно-сосудистым риском (n=796), у 82,7% лиц среднего риска (n=7729) и в меньшем проценте случаев у лиц высокого (n=4713) и очень высокого (n=1107) – у 66,5 и 50,3% пациентов соответственно.

Большой контингент больных (более 20 тыс.) в исследовании LIVES позволяет более точно определить безопасность и переносимость питавастатина. Нежелательные явления (НЯ) или случаи непереносимости препарата в сравнении с осложнениями от других статинов оказались самыми низкими как при учете более коротких сроков наблюдения (до 1 года), так и при продолжительных (до 5 лет). Многовариантный анализ (6582 больных) с учетом возраста (старше 65 лет), пола, наличия артериальной гипертензии, сахарного диабета (СД), перенесенных коронарных инцидентов, уровней ХС ЛПНП и ХС ЛПВП показал, что комплекс указанных факторов является хорошим предиктором патологии сердечно-сосудистой и цереброваскулярной систем. Но самое главное заключается в том, что питавастатин обладает весьма ценными клиническими эффектами – возможностью комплексного подхода к лечению сочетанных нарушений липидного спектра крови как за счет снижения атерогенных липидов, так и за счет достаточного сильного воздействия на низкий уровень ХС ЛПВП – показатель повышался на 24,6%! [7]

В исследовании LIVES показано, что питавастатин не способствует развитию гипергликемии и СД, напротив, он умеренно снижает уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) на 0,28% ($p<0,001$) у больных СД, получавших гипогликемические препараты (n=922) [11]. Также установлено, что у больных с хроническими заболеваниями почек терапия питавастатином увеличивает скорость клубочковой фильтрации (на 10,5%, $p<0,001$) [12].

Хорошая эффективность и безопасность питавастатина в лечении больных СД типа 2 была продемонстрирована в ряде клинических исследований. Есть все основания рекомендовать применение питавастатина больным СД типа 2 с нарушениями липидного обмена. В рандомизированном исследовании T.Motomura и соавт. (n=65) при приеме в течение 6 мес 2 мг/сут питавастатина было установлено достаточно хорошее воздействие на нарушенный липидный обмен у больных с СД типа 2, а также благоприятное влияние на уровень С-реактивного белка (СРБ), исследованного высокочувствительным методом [13]. Результаты 6-летнего проспективного крупного (n=1120) рандомизированного исследования

ЛИВАЗО
питаваcтaтин

ДОСТИГАТЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ,
ОБХОДЯ ПРЕПЯТСТВИЯ



Ливазо¹⁻⁸:

- ✓ эффективное снижение ЛПНП-ХС и низкий риск межлекарственных взаимодействий
- ✓ хорошая переносимость и низкое число НЯ*

* НЯ - нежелательные явления

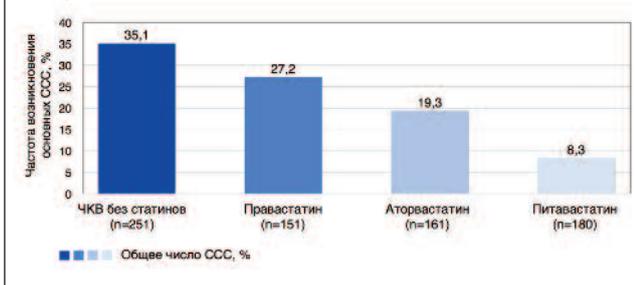
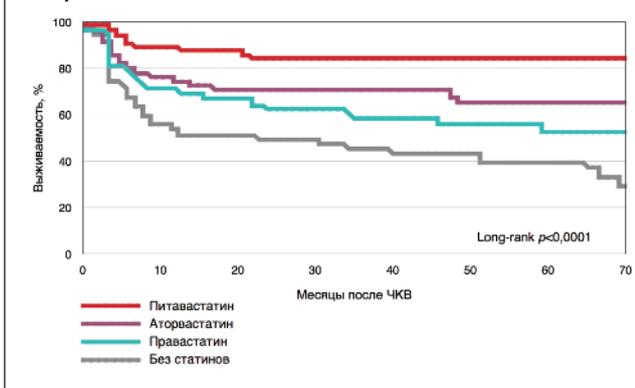
Краткая инструкция по применению Ливазо

Ливазо. МНН: питаваcтaтин. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: активное вещество: питаваcтaтин кальция, эквивалентно питаваcтaтину 1 мг, 2 мг или 4 мг. **Показания к применению:** первичная гиперхолестеринемия, включая гетерозиготную семейную гиперхолестеринемия (гиперлипидемия III типа по классификации Фредриксона) или смешанная гиперхолестеринемия (гиперлипидемия III типа по классификации Фредриксона), гипертриглицеридемия (гиперлипидемия IV типа по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к питаваcтaтину, вспомогательным компонентам препарата и другим ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы (статины); тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или класс С по классификации Чайлд-Пью; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН)); непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; миопатия; одновременный прием циклоспорина; беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции у женщин детородного возраста; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **С осторожностью:** при наличии риска развития миопатии/рабдомиолиза – почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов, чрезмерное употребление алкоголя, возраст старше 70 лет, заболевания печени в анамнезе. **Побочное действие:** бессонница; головная боль; миалгия, артралгия; запор, диарея, диспепсия, тошнота. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. **Владелец регистрационного удостоверения:** Рекордати Ирландия Лтд, Рахинс Ист, Рингаскидди, Ко. Корк, Ирландия. **Производитель:** Пьер Фабр Медикамент Продакшн Плошадка Продажифарм, Рю дю Лисе, 45500, Гиен, Франция. **Зарегистрировано** МЗ РФ, РУ ЛП-002855 от 09.02.2015. Более подробные сведения о препарате, особенностях применения, побочных действиях и др. – см. инструкцию по применению.

Информация для специалистов здравоохранения

Организация, принимающая претензии:
ООО «Русфик», Россия 123610 г. Москва, Краснопресненская наб., д. 12.
Телефон: +7 (495) 225-80-01; факс: +7 (495) 258-20-07, e-mail: info@rusfic.com

RECORDATI
GROUP

Рис. 2. Питавастатин предотвращает усиление тромбоцитарной реактивности.**Рис. 3. Частота развития основных ССС у больных, принимавших разные статины, и у лиц, перенесших ЧКВ и не принимавших статины.****Рис. 4. Кривые выживаемости Каплана–Мейера у больных, принимавших разные статины, и у лиц, перенесших ЧКВ и не принимавших статины.**

J-PREDICT (Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance) свидетельствуют, что прием питавастатина (1–2 мг/сут) пациентами с нарушенной толерантностью к глюкозе сопряжен с достоверным снижением относительного риска (ОР) развития СД (0,82; 95% доверительный интервал – ДИ 0,68–0,99, $p=0,041$) против изменения образа жизни [14].

Доказательства низкого диабетогенного эффекта высокой дозы питавастатина (4 мг/сут) у больных с метаболическим синдромом и ДЛП были подтверждены в исследованиях CAPITAIN (Chronic and Acute effects of PITAvastatin on monocyte phenotype, endothelial dysfunction and HDL atheroprotective function in patients with metabolic syndrome) и PREVAIL-US (Pitavastatin compaREd with praVastatin In Lowering LDL-C in the USA) [15]. В исследовании C.Huang и соавт. показано, что 6-месячное лечение больных СД типа 2 питавастатином снижает уровень HbA_{1C} , в том числе у пациентов, у которых предшествующий прием аторвастатина провоцировал ухудшение гликемического профиля [16].

Y.Wang и соавт. изучали влияние интенсивной терапии питавастатином (в дозе 4 мг) на углеводный обмен больных с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST и успешным чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) в сравнении с терапией аторвастатином (в дозе 20 мг/сут [19]. Через 6 мес при сопоставимом снижении уровней общего ХС, ХС ЛПНП, ТГ, АпоВ достоверное ($p<0,05$) снижение показателей углеводного обмена (уровня глюкозы, показателя инсулинорезистентности – НОМА-IR и HbA_{1C}) произошло только на фоне питавастатина, но не в группе аторвастатина. Сегодняшние данные исследований указывают на наименьшую вероятность питавастатина инициировать развитие диабета. Механизмы, снижающие риск диабетогенеза на терапии питавастатином, активно обсуждаются. Недавние исследования указывают на потенциальную роль в этом процессе ЛПВП, обеспечивающих выведение ХС из клеток поджелудочной железы, что может улучшать секрецию инсулина [19].

Имеются сообщения о том, что низкий уровень АпоА1 (наряду с повышенным индексом массы тела и гликемией натощак) является независимым предиктором развития новых случаев СД типа 2 (по данным 4-летнего исследования). Снижение АпоА1 на одно стандартное отклонение (SD, на 0,25 ммоль/л) увеличивает риск развития СД типа 2 на 97% ($p<0,002$) среди городских жителей Китая [18]. Известно, что АпоА1 влияет на метаболизм глюкозы через многие механизмы, включая повышение секреции инсулина, увеличение инсулиннезависимого поглощения глюкозы в мышцах и жировой ткани, улучшение чувствительности к инсулину периферических тканей, предотвращение дисфункции адипоцитов и восстановление экспрессии адипонектина.

Клиническую пользу при ОКС и ЧКВ может иметь наблюдаемое в исследовании Y.Wang и соавт. достоверное ($p<0,05$) снижение агрегации тромбоцитов в большей степени на питавастатине, чем на аторвастатине [19]. В краткосрочном исследовании PORTO при ОКС на фоне стандартной антиагрегантной терапии (клопидогрел 75 мг + ацетилсалициловая кислота 100 мг) перекрестным способом с интервалом в 1 нед больным назначали аторвастатин или питавастатин на 30 дней с целью изучения реактивности тромбоцитов [20].

Оказалось, что реактивность тромбоцитов после курса приема 20 мг аторвастатина была достоверно выше, чем после приема 4 мг питавастатина (рис. 2). Особенно это было заметно у пациентов с исходно высокой активностью тромбоцитов: на аторвастатине она достоверно росла (с 232 до 258 ед, $p<0,004$), а на питавастатине стабилизировалась и не изменялась. По результатам этого исследования авторы делают вывод, что при высокой степени реактивности тромбоцитов возможен вариант переключения больного на прием питавастатина.

T.Maruyma и соавт. представили эффективность правастатина, аторвастатина, питавастатина в сравнении с отсутствием приема статинов у больных, прошедших ЧКВ (рис. 3) [21]. Видно, что в сравнении с отсутствием приема статинов частота серьезных сердечно-сосудистых событий (ССС) у лиц, принимавших статины, достоверно ниже, а выживаемость достоверно выше (рис. 4). Наименьшее число ССС отмечено у больных, принимавших питавастатин.

N.Nagiwara и соавт. исследовали проблему снижения атерогенных липопротеидов крови с помощью монотерапии питавастатином (в дозе 1–4 мг) в

Частота НЯ в исследовании REAL-CAD			
Случаи, n (%)	Питавастатин 1 мг (n=6,428)	Питавастатин 4 мг (n=6,390)	p
Рабдомиолиз	1 (0,0)	2 (0,0)	0,62
Мышечные жалобы	45 (0,7)	121 (1,9)	<0,001
Новый случай СД	279 (4,3)	285 (4,5)	0,76
Рост печеночных ферментов ≥3 раз	174 (2,7)	187 (2,9)	0,46
Рост креатинфосфокиназы ≥5 раз	40 (0,6)	42 (0,7)	0,83
Прекращение лечения	503 (8,1)	610 (9,8)	<0,001

сравнении с комбинированием его с эзетимибом в дозе 10 мг (исследование HJ-PROPER) [22]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании участвовали 1734 больных с ОКС и ДЛП из 19 японских больниц. Медиана наблюдения составила 3,86 года. Больные на комбинированной терапии достигли снижения ХС ЛПНП до 1,68 ммоль/л (на -51,7% при средней дозе питавастатина 2,36±0,90 мг/сут и эзетимиба 10,0±0,61 мг/сут) и на монотерапии до 2,19 ммоль/л (на -37,6% при средней дозе питавастатина 2,02±0,91 мг/сут). Разница между достигнутыми уровнями ХС ЛПНП составила 0,5 ммоль/л ($p<0,001$). Изучение конечных клинических точек показало, что питавастатин в сочетании с эзетимибом против монотерапии снизил ОР госпитализации из-за ХСН на 53% (95% ДИ 0,27–0,81, $p=0,006$), а также развитие первичной комбинированной точки (любой смерти, основных ССС или нефатального инсульта) на 29% (95% ДИ 0,56–0,91, $p=0,010$), но только у больных с повышенной абсорбцией ХС в кишечнике (с исходно высоким уровнем ситостерола 2,2 мг/мл и более).

В проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании REAL-CAD (Randomized Evaluation of Aggressive or moderate Lipid lowering therapy with pitavastatin in Coronary Artery Disease) изучалась эффективность разных доз питавастатина в снижении риска ССО при стабильном течении ишемической болезни сердца (ИБС) [23]. Когорта состояла из 14 774 больных в 733 медицинских центрах Японии, а после рандомизации в ней остались 13 074 пациента. Одна группа принимала 1 мг питавастатина ($n=6214$), другая – 4 мг питавастатина ($n=6199$). Средняя продолжительность наблюдения в обеих группах была одинаковой – по 3,9 года.

Средний возраст включенных в исследование больных в обеих группах составил 68 лет, они имели почти идеальную массы тела – 24,6 кг/м² (в каждой группе), курящих было всего лишь по 16% в каждой группе. Это перечисление явно положительных характеристик. А теперь нежелательные характеристики: у 75–76% больных была артериальная гипертензия, у 40% – СД, 72% имели в анамнезе ОКС. 91% больных прошел реваскуляризацию миокарда до включения в исследование. Ацетилсалициловую кислоту принимали 93–92% больных, статины до госпитализации – 91% больных в каждой группе. Основные показатели липидов крови во всех случаях значительно изменились на 4 мг питавастатина: ХС ЛПНП с 87,7 снизился до 76,6 мг/дл ($p<0,0001$), ТГ с 127 до 114,5 мг/дл ($p<0,0001$). Важные различия выявлены со стороны ХС ЛПВП. Их уровень возрос в обеих группах, но более значительно – в группе с интенсивной терапией. Содержание высокочувствительного СРБ достоверно и значительно снизилось у больных, получавших высокую дозу питавастатина (с 0,59 до 0,49 мг/дл, $p<0,0001$).

Особенно важны первичные и вторичные конечные точки исследования. На фоне интенсивной ста-

Рис. 5. Кумулятивная заболеваемость (первичная конечная точка) на терапии разными дозами питавастатина у больных со стабильной ИБС в исследовании REAL-CAD.

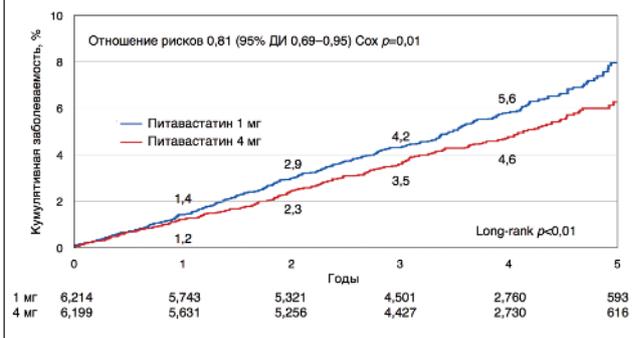
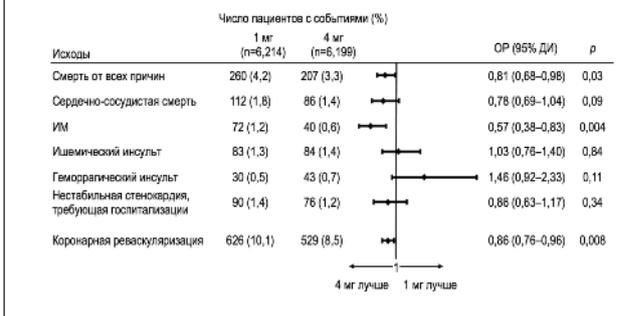


Рис. 6. Вторичные конечные клинические точки в исследовании REAL-CAD.



тинотерапии отмечалось снижение ОР развития комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ, нефатального ишемического инсульта или нестабильной стенокардии, требующей срочной госпитализации) на 19% (ОР=0,81, 95% ДИ 0,69–0,95, $p=0,01$). Количество ССС было меньше на питавастатине в дозе 4 мг (4,6%), чем при приеме 1 мг препарата (5,6%); рис. 5.

Вторичные конечные точки были значительно выше в группе больных с малоинтенсивной терапией (1 мг). Так, ОР развития основной вторичной конечной точки (первичная конечная точка + коронарная реваскуляризация) снижался под влиянием интенсивной терапии на 17% (ОР=0,83; 95% ДИ 0,73–0,93, $p=0,002$) с развитием событий у 7,9% пациентов на дозе 4 мг и у 9,7% пациентов на дозе 1 мг. Интенсивная статинотерапия сопровождалась снижением ОР развития ИМ на 43% (0,6% против 1,2% на малоинтенсивной терапии, $p=0,004$), всех коронарных реваскуляризий на 16% (8,5% против 10,1%, $p=0,008$) и смерти от всех причин на 19% (рис. 6).

Авторы исследования подчеркивают, что речь идет о японских больных. Действительно, у японцев имеется достаточно отличий от других народов. У них значительно ниже холестеринемия, значительно ниже общая смертность и смертность от сердечно-со-

судистых заболеваний и самая высокая продолжительность жизни.

В большинстве случаев больные, находившиеся на лечении большей дозой препарата, оказывались в выигрыше по результатам клинического сравнения. Другое дело – ожидание возможных НЯ при большей дозировке препарата. Результаты изучения числа НЯ и побочных действий в исследовании REAL-CAD особенно важны, поскольку когорта больных (12 818) и срок наблюдения за ними (5 лет) дают возможность получить наиболее точные данные, особенно относительно редко встречающихся побочных явлений (см. таблицу).

Важным является практически отсутствие случаев развития рабдомиолиза (1 и 2 случая во всей когорте при 1 и 4 мг лекарства). Мышечные жалобы встречались редко (у 0,7% пациентов на дозе 1 мг/сут vs 1,9% пациентов на дозе 4 мг/сут), что не выходит за рамки подобных жалоб при использовании любых других статинов в максимальной дозе. Прерывание лечения произошло у 8,1% пациентов на интенсивной терапии и у 9,8% пациентов на малоинтенсивной терапии ($p < 0,001$).

В последние 15 лет мы становились свидетелями возрастания числа НЯ при намерении некоторых компаний увеличить максимальную дозу своего препарата в расчете на больший лечебный эффект. Например, при увеличении дозы симвастатина с 40 до 80 мг, ивабрадина с 15 до 20 мг и т.д. В обоих случаях компании были вынуждены отказаться от такой идеи. При применении питавастатина даже в максимальной дозе увеличения числа и видов НЯ не произошло, за исключением несколько большего числа миалгий у принимавших препарат в дозе 4 мг. К счастью, миалгии не сопровождалась ростом креатинфосфокиназы.

Мы указывали, что авторы исследования наблюдали за переносимостью и эффективностью питавастатина у лиц азиатского происхождения. Считалось, что им не показаны максимальные дозы лекарства. Тем не менее, по мнению авторов, когорта больных перенесла максимальную дозу данного препарата вполне удовлетворительно, что подтверждает высокую безопасность питавастатина. Они полагают, что больные азиатского происхождения при клинической необходимости спокойно могут лечиться питавастатином даже в максимально разрешенной дозе (4 мг/сут) в течение многих лет.

Интересными оказались результаты рандомизированного исследования PEARL (Pitavastatin Heart Failure Study), оценивающие эффекты питавастатина у японцев ($n=288$) с ХСН и фракцией выброса левого желудочка, равной или менее 45% против группы контроля ($n=286$) [24]. ИБС была диагностирована у 28% пациентов в группе статина и у 26,7% больных в группе контроля, дилатационная кардиомиопатия – у 52,1 и 55,9%, соответственно. Только у пациентов с фракцией выброса левого желудочка в пределах 30% и более и 45% и менее на терапии питавастатином наблюдалось достоверное снижение ОП развития первичной конечной точки – кардиальной смерти и госпитализации из-за ухудшения ХСН на 42,5% (95% ДИ 0,308–0,896, $p=0,018$), госпитализации из-за ХСН на 40,8% (95% ДИ 0,282–0,915, $p=0,024$) и смерти от всех причин на 38,5% (95% ДИ 0,238–0,989, $p=0,046$).

Клиническая польза предоперационного назначения питавастатина в дозе 4 мг изучалась в исследовании EPOCH-CAS (Effect of Pitavastatin On preventing isChemic complications with Carotid artery stenting) у

пациентов ($n=61$) с уровнем ХС ЛПНП ≥ 120 мг/дл ($\geq 3,1$ ммоль/л), подвергнутых каротидному стентированию (из-за стеноза сонной артерии 50% и более просвета при наличии симптомов или 80% и более при их отсутствии) через 4 нед от начала статинотерапии [25]. Пациенты в группе контроля с уровнем ХС ЛПНП < 120 мг/дл ($< 3,1$ ммоль/л) не получали статин. Новые ишемические повреждения после стентирования сонных артерий были идентифицированы у 8 (25,8%) пациентов из группы питавастатина против 16 (53,3%) пациентов из группы контроля ($p=0,028$), а цереброваскулярные события – у 0 пациентов против 3 (10%) пациентов соответственно ($p=0,071$). Многофакторный анализ показал, что лечение питавастатином является независимым фактором для снижения риска развития ишемических повреждений в послеоперационный период ($b=0,74$, 95% ДИ 0,070–1,48, $p=0,042$).

Морфофункциональные эффекты питавастатина

T.Nakamura и соавт. продемонстрировали возможность стабилизации «нестабильной» каротидной бляшки под влиянием 4 мг питавастатина, принимаемого в пределах 1 мес [26]. K.Nattori и соавт. показали, что питавастатин в такой дозе инициирует благоприятные морфологические изменения в атероме, связанные с увеличением толщины фиброзной покрышки у больных со стабильной ИБС [27].

В проспективном рандомизированном исследовании JAPAN-ACS (Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome) с участием 33 центров у 307 пациентов с ОКС, подвергнутых успешной ЧКВ, посредством внутрисосудистого ультразвукового исследования оценивалось (через 8–12 мес) влияние терапии 4 мг питавастатина и 20 мг аторвастатина на атероматоз [28]. Был выявлен сопоставимый эффект 2 препаратов в отношении степени регресса атеромы: средний процент изменения ее объема составлял – $16,9 \pm 13,9\%$ на питавастатине и – $18,1 \pm 14,2\%$ на аторвастатине ($p=0,05$).

В исследовании Extended JAPAN-ACS изучалась взаимосвязь между регрессом атеромы и клиническими исходами [29]. Многофакторный анализ позволил выяснить, что хорошим предиктором конечных клинических точек являются 2 показателя: исходный уровень ХС ЛПВП (он должен быть 1,2 ммоль/л и более) и объем (%) наружной эластической мембраны (степень его регресса должна составлять $< 6,56\%$) стенки коронарной артерии. Интенсивная терапия максимальной дозой питавастатина в течение 3 лет, приведшая к разной степени регрессирования атероматоза, сама по себе не служит ориентиром в возможности развития серьезных ССО. Прогностическую роль играет степень случившегося регресса бляшки. Причем исследователям удалось выяснить, что значимым показателем прогнозирования, ведущего к меньшему числу осложненного течения заболевания, является величина регресса бляшки не менее чем на 18% от исходного уровня.

Итак, клинические и экспериментальные данные показывают, что питавастатин задерживает прогрессирование атеросклероза за счет высокой гиполипидемической активности и существенного повышения уровня ХС ЛПВП, т.е. осуществляет антилипидемическую защиту. Этот эффект сопоставим по эффективности с действием аторвастатина и симвастатина, но превышает эффективность правастатина. Большое значение в достижении клинической по-

лезности и регрессе атеромы играют плейотропные эффекты питавастатина.

Плейотропные эффекты питавастатина

У питавастатина, как и у других статинов, выявлены многочисленные свойства, которые не имеют отношения к гиполипидемической активности препарата. Ввиду многообразия этих свойств целесообразно остановиться на наиболее важных из них:

- восстановление дисфункции артериального эндотелия;
- подавление воспалительного процесса в сосудистой стенке;
- подавление оксидативного стресса;
- предупреждение тромбообразования.

Установлено, что разные плейотропные эффекты питавастатина вносят свой вклад в сокращение летальности и заболеваемости вне зависимости от его основного действия – гиполипидемического [30]. Из большого ряда разных плейотропных эффектов питавастатина следует обратить внимание на результаты работы M.Katsumoto и соавт. [31]. Авторы с помощью разных новых и сложных методов исследования пришли к выводу, что питавастатин имеет возможность влиять на ангиогенез через два разных механизма в метаболизме мевалоната. В частности, питавастатин усиливает процесс миграции, пролиферации и живучести эндотелиальных клеток микрососудистого русла, но угнетает эту активность при большей концентрации препарата. 1 мкмоль/л питавастатина подавляет ангиогенез, а меньшая концентрация (0,3 мкмоль/л), напротив, его усиливает.

По данным K.Sakabe и соавт., восстановление эндотелиальной функции при сравнении питавастатина и аторвастатина в сопоставимых дозах происходило раньше и в большей степени при питавастатине [32]. Следует отметить, что улучшение эндотелийзависимой вазодилатации после терапии питавастатином наблюдается и у курящих пациентов [33].

В исследовании H.Ohbayashi 25 больных с выраженной гиперхолестеринемией получали в течение 6 мес питавастатин в дозе 2 мг/сут [34]. Было установлено, что он нормализовал уровень пентраксина-3 (нового маркера воспалительного процесса при атерогенезе). За счет противовоспалительного эффекта питавастатин снижает активность воспалительного процесса и тем самым уменьшает жесткость аортальной стенки. Сравнение уровня СРБ с показателями пентраксина-3 выявило более значительную чувствительность к воспалению со стороны пентраксина-3.

Этот клинический опыт хорошо согласуется с экспериментальной работой K.Umeji и соавт. [35]. Авторы воспроизвели у белых кроликов атеросклероз путем кормления их однопроцентным ХС. Другая группа кроликов получала антиоксидант пробукол, третья была на обычном питании. Эксперимент длился 14 нед. Основным методом оценки развития атеросклероза заключался в изучении толщины интимы–медии аорты с помощью ультразвукового исследования с высокой разрешающей способностью; уровня супероксиддисмутазы (СОД) плазмы и СРБ. По окончании срока наблюдения за животными их условно выделили в группы с низким, средним и высоким уровнями СОД плазмы. Были выделены кролики, у которых уровень СОД плазмы снизился в наибольшей степени. Эти животные как раз находились в группе, принимавшей питавастатин или пробукол. Поскольку в группе кроликов, принимавших

антиоксидант, пробукол, СРБ и СОД плазмы снизились в достаточной степени, как и в группе питавастатина, авторы пришли к выводу, что питавастатин произвел снижение уровня СОД плазмы за счет своего плейотропного действия, что привело к предотвращению утолщения стенки аорты. Жесткость стенки аорты кроликов зависит от толщины стенки аорты, авторы полагают, что питавастатин, как и пробукол, имеет свойство предохранять стенку аорты кроликов от большей жесткости за счет плейотропного противовоспалительного эффекта.

В эксперименте с крысами с ожирением и тощими крысами породы Zucker японские исследователи K.Shinozaki и соавт. установили, что сокращение клеток изолированной аорты крыс с ожирением под воздействием ангиотензина II происходит сильнее, чем у крыс той же породы, но тощих [36]. Пероральное введение питавастатина в течение 8 нед у жирных крыс нормализовало эндотелиальную дисфункцию, способствовало увеличению выработки оксида азота (NO) в 2 раза, нормализовало эндотелиальную функцию и на 60% снизило выработку эндотелием O₂- (активной формы кислорода, ведущей к оксидативному стрессу). Экспериментальными исследованиями J.Wang и соавт. установлено, что малые дозы питавастатина активируют в эндотелиальных клетках оксида нитрата синтазу и увеличивают продукцию NO со всеми ее положительными последствиями [37]. Причем усиление процесса происходит через фосфорилирование Ser 1177. Этот процесс может быть подавлен либо мевалоновой кислотой, либо геранилгеранилфосфатом.

Вырисовывается весьма интересная перспектива применения питавастатина в предупреждении и лечении аневризмы мозговых артерий. Экспериментальные исследования показывают, что эндотелиальные клетки стенки мозговых артерий чувствительны к воздействию на них питавастатина. Определено, что при моделировании аневризмы мозговой артерии у крыс питавастатин предупредил ее прогрессирование, ингибируя нуклеарный фактор NF-κB [38]. Питавастатин, кроме этого, ингибирует активность хемотаксического протеина-1, адгезивной молекулы-1 сосудистой клетки, интерлейкина-1β и металлопротеиназы-9. Кстати, металлопротеиназа-9 играет сильную отрицательную роль, она разрушает покрывку стабильной атеромы и запускает процесс тромбообразования. Питавастатин – наиболее вероятный лидер в лечении намечающейся начальной фазы в развитии аневризмы мозговой артерии.

Среди других плейотропных эффектов питавастатина можно выделить следующие: его способность подавлять поглощение окисленных ЛПНП макрофагов за счет повышения экспрессии скавенджер-рецепторов типа В, повышать концентрацию адипонектина, снижать гиперагрегационную активность тромбоцитов, повышать экспрессию тромбомодулина на эндотелии сосудов, редуцировать экспрессию тканевого фактора коагуляции и ингибитора тканевого активатора плазминогена 1-го типа, увеличивать экспрессию тканевого активатора плазминогена и тем самым обеспечивать атеротромбогенный и антитромботический эффекты [39, 40].

Таким образом, питавастатин имеет хороший гиполипидемический эффект за счет сильного влияния на весь липидный профиль крови (общий ХС, ХС ЛПНП, ТГ, АпоВ) и уникального влияния на возрастание антиатерогенного ХС ЛПВП (на 23%). Этот сильный антидислипидемический эффект в сочетании с

отличным спектром положительных плейотропных свойств значительно усиливают антиатерогенное действие препарата и обеспечивают дополнительную возможность предупреждать и лечить атеросклероз и улучшать морфофункциональное состояние жизненно важных артерий. Все изложенное позволяет (согласно заключению международных и российских экспертов) рекомендовать препарат для лечения пациентов любой категории сердечно-сосудистого риска, включая очень высокий риск и случаи осложнений при применении высоких доз или непереносимости традиционно используемых статинов.

Литература/References

1. Kajinami K, Takekoshi N, Saito Y. Pitavastatin: efficacy and safety profiles of a novel synthetic HMG-CoA reductase inhibitor. *Cardiovasc Drug Rev* 2003; 21: 199–215.
2. Catapano AL. Pitavastatin: a different pharmacological profile. *Clin Lipidol* 2012; 7 (3): 3–9.
3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ливазо, РУ ЛП-002855–090215. / Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ливазо, РУ ЛП-002855–090215. [in Russian]
4. Катапано А, Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Питава-статин – современный статин для коррекции дислипидемии и риска сердечно-сосудистых осложнений. Резолюция экспертного совета. Атеросклероз и дислипидемии. 2017; 2: 104–6. / Katapano A, Kukharchuk V.V., Sergienko I.V. et al. Pitavastatin – sovremennyyi statin dlia korrektsii dislipidemii i riska serdechno-sosudistykh oslozhenii. Rezoliutsiia ekspertnogo soveta. Ateroskleroz i dislipidemii. 2017; 2: 104–6. [in Russian]
5. Ose L, Budinski D, Hounslow N, Arneson V. Comparison of pitavastatin with simvastatin in primary hypercholesterolaemia or combined dyslipidaemia. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2755–64.
6. Warrington S, Nagakawa S, Hounslow N. Comparison of the pharmacokinetics of pitavastatin by formulation and ethnic group: an open-label, single-dose, two-way crossover pharmacokinetic study in healthy Caucasian and Japanese men. *Clin Drug Investig* 2011; 31: 735–43.
7. Kastelein JJ, Braamskamp M. Pitavastatin: an overview of the LIVES study. *Clin Lipidol* 2012; 7 (3sup1): 25–31.
8. Stender S, Budinski D, Gosho M, Hounslow N. Pitavastatin shows greater lipid-lowering efficacy over 12 weeks than pravastatin in elderly patients with primary hypercholesterolaemia or combined (mixed) dyslipidaemia. *Eur J Prev Cardiol* 2013; 20 (1): 40–53.
9. Budinski D, Arneson V, Hounslow N, Gratsiansky N. Pitavastatin compared with atorvastatin in primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia. *Clin Lipidol* 2009; 4 (3): 291–302.
10. Teramoto T. Pitavastatin: clinical effects from the LIVES Study. *Atheroscler Suppl* 2011; 12: 285–8.
11. Teramoto T, Shimano H, Yokote K, Urashima M. New evidence on pitavastatin: efficacy and safety in clinical studies. *Exp Opin Pharmacother* 2010; 11: 817–28.
12. Kimura K, Shimano H, Yokote K et al. Effects of pitavastatin (LIVALO tablet) on the estimated glomerular filtration rate (eGFR) in hypercholesterolemic patients with chronic kidney disease. Sub-analysis of the LIVALO Effectiveness and Safety (LIVES) Study. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17: 601–9.
13. Motomura T, Okamoto M, Kitamura T et al. Effects of pitavastatin on serum lipids and high sensitivity C-reactive protein in type 2 diabetic patients. *J Atheroscler Thromb* 2009; 16 (5): 546–52.
14. J-PREDICT Study Group: Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance (J-PREDICT) <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00301392>.
15. Chapman MJ, Orsoni A, Robillard P et al. Effect of high-dose pitavastatin on glucose homeostasis in patients at elevated risk of new-onset diabetes: insights from the CAPTAIN and PREVAIL-US studies. *Curr Med Res Opin* 2014; 1–10.
16. Huang C, Huang Y, Hsu B. Pitavastatin improves glycated hemoglobin in patients with poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Investig* 2016; 7: 769–76.
17. Drew BG, Rye KA, Duffy SJ et al. The emerging role of HDL in glucose metabolism. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8: 237–45.
18. Wu X, Yu Z, Su W et al. Low levels of ApoA1 improve risk prediction of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Lipidol* 2017. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
19. Wang Y, Fu X, Gu X et al. Effects of intensive pitavastatin therapy on glucose control in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiovasc Dis* 2017; 7 (4): 89–96.
20. Pelliccia F et al. Pharmacodynamic comparison of pitavastatin versus atorvastatin on platelet reactivity in patients with coronary artery disease treated with dual antiplatelet therapy. *Circ J* 2014; 78 (3): 679–84.
21. Maruyama T, Takada M, Nishibori Y et al. Comparison of preventive effect on cardiovascular events with different statins. The CIRCLE study. *Circ J* 2011; 75 (8): 1951–9.
22. Hagiwara N, Kawala-Wayanabe E, Koyanagi R et al. Low-density lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin + ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidemia: the HIJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial. *Eur Heart J* 2017; 38 (29): 2264–76.
23. Randomized Evaluation of Aggressive or Moderate Lipid Lowering Therapy With Pitavastatin in Coronary Artery Disease (REAL-CAD). *ClinicalTrials.gov*, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01042730>.
24. Takano H, Mizuma H, Kuwabara Y et al on behalf of the PEARL Study Investigators Effects of Pitavastatin in Japanese Patients With Chronic Heart Failure. The Pitavastatin Heart Failure Study (PEARL Study). *Circ J* 2013; 77: 917–25.
25. Takayama K, Taki W, Toma N et al. Effect of Pitavastatin on Preventing Ischemic Complications with Carotid Artery Stenting: A Multicenter Prospective Study—EPOCH-CAS Study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014; 37: 1436–43.
26. Nakamura T, Obata JE, Kitta Y et al. Rapid stabilization of vulnerable carotid plaque within 1 month of pitavastatin treatment in patients with acute coronary syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; 51: 365–71.
27. Hattori K, Ozaki Y, Ismail TF et al. Impact of statin therapy on plaque characteristics as assessed by Serial OCT, grayscale and integrated backscatter-IVUS. *JACC Imag* 2012; 5: 169–77.
28. Hiro T, Kimura T, Morimoto T et al for the JAPAN-ACS Investigators. Effect of Intensive Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Coronary Syndrome A Multicenter Randomized Trial Evaluated by Volumetric Intravascular Ultrasound Using Pitavastatin Versus Atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome] Study). *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 293–302.
29. Miyauchi K, Daida H, Morimoto D et al and Japan-ACS Investigators. Reverse vessel remodeling but not coronary plaque regression could predict future cardiovascular events in ACS patients with intensive statin therapy – the extended JAPAN-ACS study. *Circ J* 2012; 76 (4): 825–32.
30. Davignon J. Pleiotropic effects of pitavastatin. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 73 (4): 518–35.
31. Katsumoto M, Shingu T et al. Biphasic effect of HMG-CoA reductase inhibitor; pitavastatin, on vascular endothelial cells and angiogenesis. *Circ J* 2005; 69 (12): 1547–55.
32. Sakabe K, Fukuda N, Fukuda Y et al. Comparisons of short- and intermediate-term effects of pitavastatin versus atorvastatin on lipid profiles, fibrinolytic parameter, and endothelial function. *Int J Cardiol* 2008; 125 (1): 136–8.
33. Yoshida O, Kondo T, Kureishi-Bando Y et al. Pitavastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor ameliorates endothelial function in chronic smokers. *Circ J* 2010; 74 (1): 195–202.

34. Obbayashi H, Miyazawa C, Miyamoto K. Pitavastatin improves plasma pentraxin 3 and arterial stiffness in atherosclerotic patients with hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2009; 16 (4): 490–500.
35. K Umemoto S, Itoh S, Tanaka M et al. Comparative effects of pitavastatin and probucol on oxidative stress, Cu/Zn superoxide dismutase, PPAR-gamma, and aortic stiffness in hypercholesterolemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291 (5): H2522–32.
36. Shinozaki K, Nishio Y, Ayajiki K et al. Pitavastatin restores vascular dysfunction in insulin-resistant state by inhibiting NAD (P) H oxidase activity and uncoupled endothelial nitric oxide synthase-dependent superoxide production. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 49 (3): 122–30.
37. Wang J, Tokoro T, Matsui K et al. Pitavastatin at low dose activates endothelial nitric oxide synthase through PI3K-AKT pathway in endothelial cells. *Life Sci* 2005; 76 (19): 2257–68.
38. Aoki T, Kataoka H, Isibashi R et al. Pitavastatin suppresses formation and progression of cerebral aneurysms through inhibition of the nuclear factor kappaB pathway. *Neurosurgery* 2009; 64 (2): 357–65.
39. Masamura K, Oida K, Kanebara H et al. Pitavastatin-induced thrombomodulin expression by endothelial cells acts via inhibition of small G proteins of the Rho family. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 512–7.
40. Markle RA, Han J, Summers BD et al. Pitavastatin alters the expression of thrombotic and fibrinolytic proteins in human vascular cells. *J Cell Biochem* 2003; 90: 23–32.

Сведения об авторах

Аронов Давид Меерович – д-р мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ, руководитель лаборатории ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины»
Бубнова Марина Геннадьевна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины». E-mail: mbubnova@gnicPM.ru

*

Прогностическое значение копептина в развитии тяжелой сердечной недостаточности у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента *ST*

А.В.Жукова^{1,2}, Г.Г.Арабидзе¹

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

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н.И.Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы. 119049, Россия, Москва, Ленинский пр-т, д. 8

✉ anyutka1002@yandex.ru

В проведенном исследовании оценили прогностическое значение показателей копептина в оценке риска развития тяжелой сердечной недостаточности (СН) в краткосрочный период наблюдения (30 дней) у пациентов, госпитализированных с диагнозом «острый коронарный синдром без подъема сегмента *ST*» в первые 3 ч от манифестации болевого синдрома, в сравнении с тропонином Т.

Материалы и методы. В исследовании представлена группа из 128 пациентов (из них 52 человека с верифицированным диагнозом «острый инфаркт миокарда без подъема сегмента *ST*», 58 человек с диагнозом «нестабильная стенокардия», 18 человек с неподтвержденным коронарным событием), получивших информацию об исследовании и давших добровольное письменное согласие на свое участие в исследовании, отобранных по критериям включения и исключения. За время госпитализации всем больным проводились лечебно-диагностические обследования, лабораторно-диагностические исследования, медикаментозная терапия, предусмотренные стандартами оказания медицинской помощи, включавшие: сбор анамнеза и анализ медицинской документации, регистрацию электрокардиограммы, эхокардиографию, суточное мониторирование электрокардиограммы, клинический и биохимический анализы крови, определение липидного спектра, определение уровня количественного тропонина Т, оценку левожелудочковой недостаточности по шкале Killip, а также дополнительное специфическое определение количественного уровня человеческого пептида копептина.

Результаты. Выявлена прямая корреляционная связь ($r=0,76$) между значениями копептина при поступлении и усугублением тяжести СН по классификации Killip у пациентов с развившимся острым инфарктом миокарда в период стационарного лечения и в 30-дневный срок наблюдения. Среднее значение копептина у данных пациентов составило 2,99 нг/мл (95% доверительный интервал – ДИ 1,89–4,09) для СН III класса, для пациентов с СН IV класса – 5,57 нг/мл (95% ДИ 5,08–6,06) соответственно. Определено пороговое значение копептина как предиктора развития тяжелой СН в краткосрочный период наблюдения, равное 2,95 нг/мл. Показатели копептина 2,95 нг/мл и более достоверно ($p<0,0001$) увеличивали риск развития тяжелой СН в 11 раз (относительный риск 11,4; 5,64–22,9) по сравнению с пациентами, у которых показатели копептина были ниже диагностического среза (относительный риск 0,15; 0,04–0,56) с отрицательным прогностическим значением, равным 98% (95% ДИ 93,00–99,45), специфичностью 92,45% (95% ДИ 85,81–96,13), точностью 91,67% (95% ДИ 84,99–95,53), чувствительностью 85,71% (95% ДИ 60,06–95,99).

Выводы. Уровень копептина 2,95 нг/мл и более, определенный в первые 3 ч от начала болевого синдрома, является важным прогностическим маркером риска развития тяжелой сердечной недостаточности и независимым прогностическим фактором исхода у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента *ST*.

Ключевые слова: копептин, острый коронарный синдром без подъема сегмента *ST*, острый инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, тропонин Т.

Для цитирования: Жукова А.В., Арабидзе Г.Г. Прогностическое значение копептина в развитии тяжелой сердечной недостаточности у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента *ST*. CardioСоматика. 2018; 9 (1): 26–31.

Predictive value of copeptin in the development of severe heart failure in patients with acute coronary syndrome without *ST*-segment elevation

A.V.Zhukova^{1,2}, G.G.Arabidze¹

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

²N.I.Pirogov City Clinical Hospital №1 of the Department of Health of Moscow. 119049, Russian Federation, Moscow, Leninskiy pr-t, d. 8

✉ anyutka1002@yandex.ru

The authors present data on the role of new biochemical marker copeptin as the C-end part of the pro-vasopressin, in assessing the risk of severe heart failure in short observation period (30 days) in patients with acute coronary syndrome (ACS) without *ST*-segment elevation the first 3:00 from the manifestation of pain combined with the definition of the levels of troponin T.

Materials and methods. Prospective single center study included 128 patients (including 52 persons with acute myocardial infarction (AMI) diagnosis, 58 persons with unstable angina pectoris and 18 people with unconfirmed coronary event) with suspected ACS without *ST*-segment elevation with risk factors for coronary heart disease, selected according to criteria of

inclusion/exclusion, received information on the study and gave their written consent to participate. Within the framework of the study, levels of troponin T and copeptin were determined for every patient at the admission, a diagnostic test of troponin T was repeated in 12–72 hours. During hospitalization, all patients were subjected to medical diagnostic examination, laboratory diagnosis, drug therapy, prescribed by standards of care, including medical history and analysis of the medical records, registration of ECG, echocardiography, quantitative determination of troponin T, assessment of left ventricular failure on a scale Killip and level of copeptin.

Results. The level of copeptin during the early 3 hours since the manifestation of pain identified a direct correlation ($r=0.76$) between the values of the Copeptin upon receipt and the exacerbation of severity of congestive heart failure (HF) Killip classification established in patients with AMI in the period of hospital treatment and 30-day observation period. The level of copeptin during the early 3 hours since the manifestation of pain was 2.99 ng/ml (95% confidence interval – CI 1.89–4.09) for patients with HF class Killip 3 and 5.57 ng/ml (95% CI 5.08–6.06) for patients with HF class Killip 4 respectively. The level of copeptin ≥ 2.95 ng/ml significantly increase the risk of severe HF in 11 times – relative risk 11.4 (5.64–22.9, $p<0.0001$) compared with patients who have level of copeptin below the diagnostic slice – relative risk 0.15 (0.04–0.56), with negative prognostic value of 98% (95% CI 93.00–99.45), specificity 92.45% (95% CI 85.81–96.13, precision 91.67% (95% CI 84.99–95.53) and sensitivity 85.71% (95% CI 60.06–95.99).

Conclusions. The level of copeptin ≥ 2.95 ng/ml, which is defined the first 3:00 from the manifestation of pain syndrome is an important prognostic marker for risk of severe congestive heart failure and an independent prognostic factor in outcome in patients with ACS without ST-segment elevation.

Key words: copeptin, acute coronary syndrome without ST-segment elevation, acute myocardial infarction, heart failure, troponin T.

For citation: Zhukova A.V., Arabidze G.G. Predictive value of copeptin in the development of severe heart failure in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation. *Cardiosomatics*. 2018; 9 (1): 26–31.

Введение

Биомаркеры играют важную роль в диагностике и прогнозировании рисков неблагоприятных событий у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST) и влияют на выбор диагностических и терапевтических стратегий ведения пациента. Несмотря на огромные возможности использования биомаркеров в диагностике и стратификации рисков, вряд ли будет найден один идеальный маркер, который будет строго специфичен для каждого конкретного заболевания и не подвержен влиянию других патофизиологических процессов. Комбинированная стратегия использования нескольких биомаркеров одновременно, где каждый биомаркер дает представление о разных путях нейрогуморальной регуляции, может стать мощным инструментом для прогнозирования рисков развития острой сердечной недостаточности (СН) в краткосрочный период наблюдения и разработки индивидуальной и целенаправленной терапии у каждого пациента [1]. Нейроэндокринная активация играет ключевую роль в патофизиологии развития СН, которая может приводить к повреждению миокарда и смерти пациента [2–4]. При развитии СН происходит повышение уровня нейрогормонов, одним из которых является аргинин-вазопрессин, который выделяется гипоталамусом в ответ на изменения осмолярности плазмы и артериальной гиповолемии. Показатели аргинин-вазопрессина при СН связаны с тяжестью течения заболевания, а при хронической СН имеют взаимосвязь с повышением смертности в долгосрочной перспективе [5–7]. Копептин – пептид, состоящий из 39 аминокислот, фрагмент пре-про-вазопрессина, который синтезируется и секретируется в эквивалентных количествах совместно с вазопрессинем в задней доле гипофиза [8]. В отличие от аргинин-вазопрессина копеппин является стабильным пептидом и может быть легко измерен в лабораторных условиях [9]. В проведенном исследовании было оценено прогностическое значение показателей копеппина в развитии СН у пациентов с ОКСбпST.

Материалы и методы

В исследование включены 128 пациентов, поступивших в приемное отделение с направительным диагнозом ОКСбпST в первые 3 ч от манифестации бо-

левого синдрома, имеющие факторы риска развития ишемической болезни сердца, давшие письменное информированное согласие на участие. Пациенты разделены в ходе исследования на группы в зависимости от исхода ОКС: развитие острого инфаркта миокарда (ОИМ), нестабильная стенокардия, исключенная коронарная патология. Статистически значимых различий между возрастом в группах не обнаружено ($p>0,05$), средний возраст обследуемой выборки составил $64,4 \pm 10,8$ года. Распределение по полу в группах было примерно одинаковое, женщины составили 42,3% в 1-й группе, 51,7% – во 2-й и 33,3% – в 3-й, однако статистически значимых различий между женщинами и мужчинами в группах не обнаружено ($p>0,05$). Все группы обследованы по рекомендованным стандартам с определением уровня копеппина и тропонина Т в момент поступления, с повторным тестированием на тропонин Т через 12–72 ч в случаях отрицательных или сомнительных значений. Анализ риска возникновения острой левожелудочковой недостаточности проводили в 30-дневный период наблюдения во всех группах. Левожелудочковая недостаточность оценивалась по шкале Killip с помощью методов эхокардиографии, данных рентгенографии, клинической симптоматики. Для количественного определения уровня сердечного тропонина Т использовали диагностический набор TnT Test Kit, предназначенный для использования с анализатором AQT90 FLEX фирмы Radiometer. Исследование образцов плазмы крови на копеппин проводили с помощью набора реагентов производства Phoenix Pharmaceuticals согласно инструкции и протоколу производителя методом конкурентного иммуноферментного анализа.

Статистический анализ

Для статистического анализа данных использовали программу SPSS, версия 10/11, Statistica 10. Количественные переменные выражались как средняя (стандартное отклонение) или в виде медианы, в зависимости от распределения, качественные переменные, как частоты, абсолютные и относительные. Две независимые выборки и определение значимости различий между ними оценивали с помощью критерия Манна–Уитни и Т-теста Стьюдента. Для сравнения двух независимых выборок по качествен-

Рис. 1. Значения показателей копептина при поступлении (нг/мл) и распределение по группам в зависимости от класса СН по классификации Killip ($p < 0,05$ при сравнении групп в каждом классе СН).

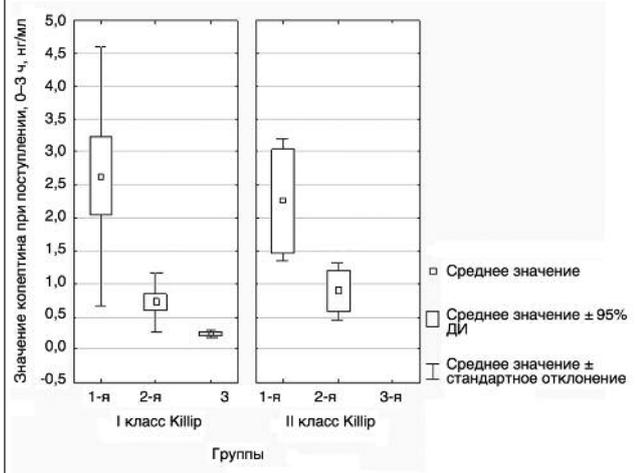


Рис. 3. Значения копептина (нг/мл) и класс СН по классификации Killip по группам, $p < 0,05$.

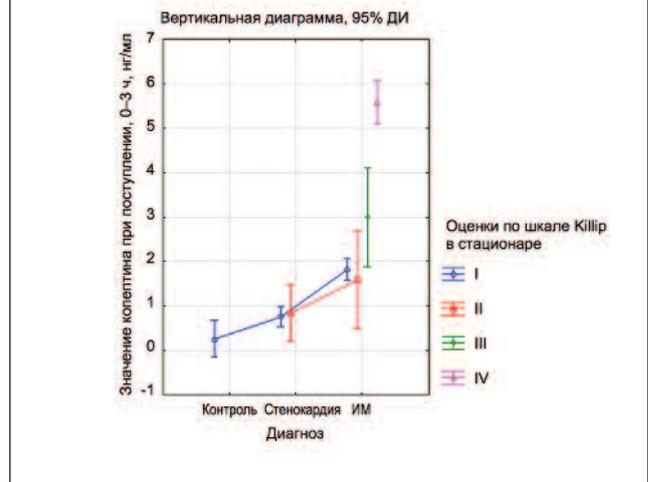


Рис. 2. Корреляция между значениями копептина и классом СН по классификации Killip.

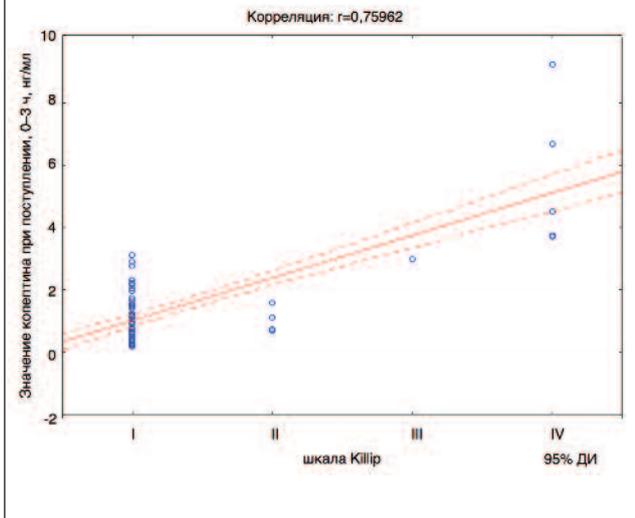
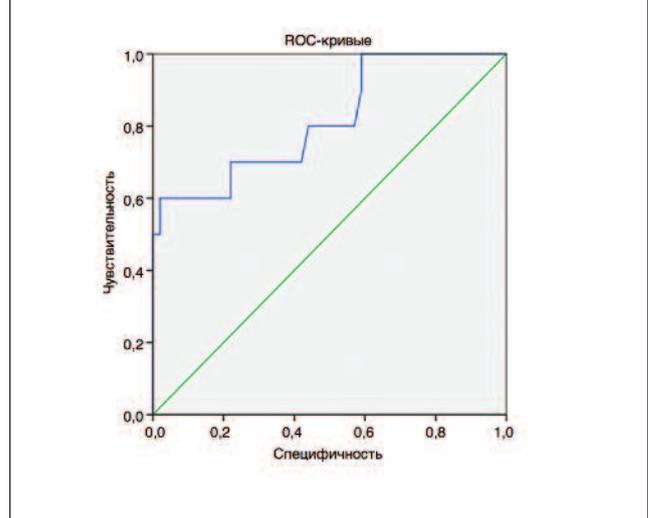


Рис. 4. ROC-анализ предикторных возможностей копептина в развитии СН ($p < 0,0001$).



ным признакам использовали критерий χ^2 . Анализ взаимосвязи признаков проводили с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 , корреляционного регрессионного анализа. Корреляционную связь между копептином и непараметрическими переменными оценивали с помощью ранговой корреляции Спирмена. Анализ функции выживаемости цензурированных данных осуществлялся с применением процедуры Каплана–Мейера. Оценка чувствительности, специфичности, положительной прогностической и отрицательной ценности проводилось путем анализа площади под кривой Receiver Operating Characteristics (AUC ROC); точка отсечения для расчета эффективности копептина в прогнозировании риска развития СН определена с помощью AUC ROC при анализе всех групп. Уровень значимости считался достоверным при $p < 0,05$.

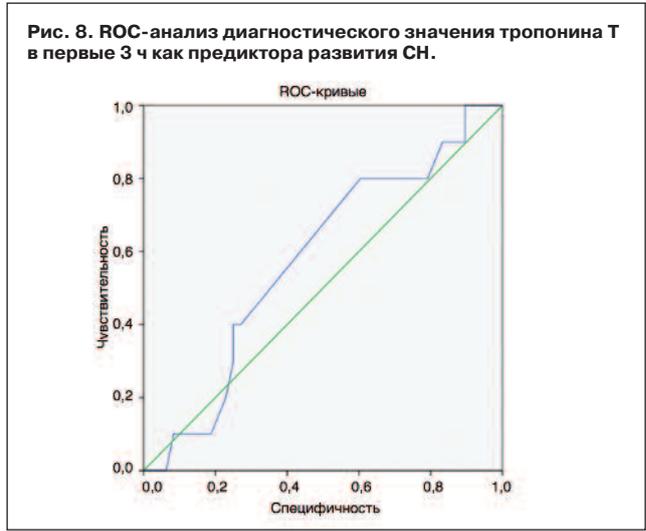
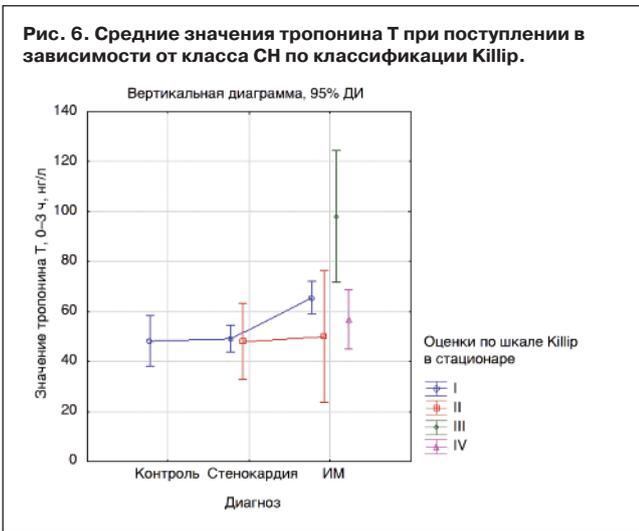
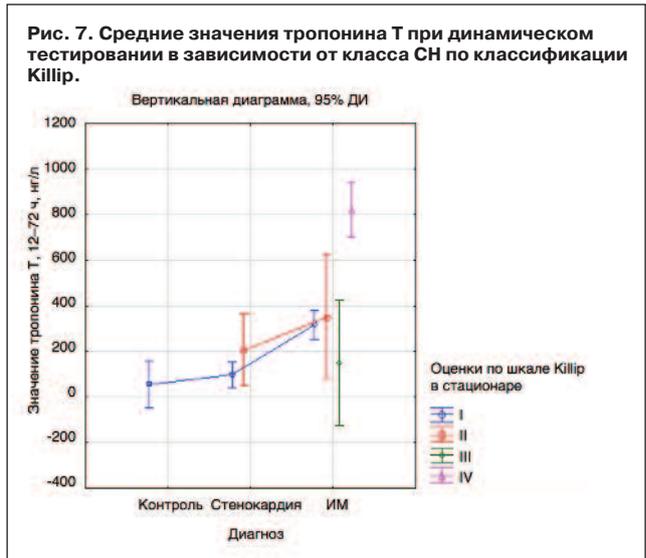
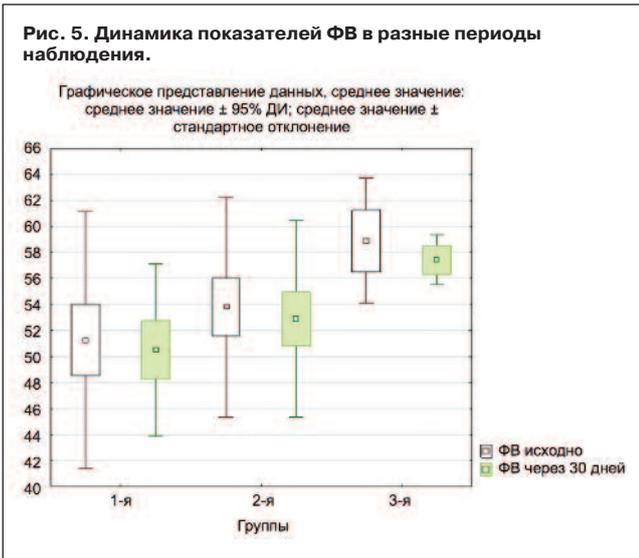
Результаты

Клинические проявления застойной СН анамнестически имели 28,1% (36) обследуемых, частота встречаемости в группах составила 38,5% (20 человек) в 1-й группе, во 2-й – 27,6% (16 человек), в 3-й – пациентов с явлениями застойной СН не выявлено. Статистически значимое снижение фракции выбро-

са (ФВ) по данным эхокардиографии при поступлении отмечалось в 1 и 2-й группах по сравнению с 3-й группой ($p < 0,05$). На момент госпитализации СН II класса по классификации Killip была диагностирована у 14,1% (18) пациентов, у оставшихся 85,9% обследуемых явления СН соответствовали I классу по классификации Killip или вовсе отсутствовали. В первые часы наблюдения не отмечено зависимости между классом СН и показателями копептина. Показатели копептина у пациентов с I классом СН по классификации Killip при поступлении варьировали в широких пределах, среднее значение 2,66 нг/мл (95% доверительный интервал – ДИ 0,71–4,51); рис. 1.

При динамическом наблюдении выявлена прямая корреляционная связь ($r = 0,76$) между значениями копептина при поступлении и усугублением тяжести СН по классификации Killip у пациентов с развившимся ОИМ в период стационарного лечения и в отдаленные сроки наблюдения (рис. 2).

Обследуемые группы значительно различались между собой по тяжести развития СН в период госпитализации, а также по показателям копептина в момент поступления ($p < 0,05$). Развитие СН III и IV класса по классификации Killip за время стационарного лечения выявлено у 12 обследуемых, при этом среднее



значение копептина у данных пациентов определено на уровне 2,99 нг/мл (95% ДИ 1,89–4,09) для СН III класса, а для пациентов с СН IV класса среднее значение составило 5,57 нг/мл (95% ДИ 5,08–6,06) соответственно. Отмечено, что все 12 пациентов относились к 1-й группе с диагностированным ОИМ, в то время как во 2 и 3-й группе пациентов с СН выше II класса по классификации Killip за период госпитализации не выявлено, средние значения копептина в данных группах составили 0,84 нг/мл (95% ДИ 0,20–1,48) для 2-й группы и 0,26 нг/мл (95% ДИ 0,16–0,68) для 3-й соответственно (рис. 3).

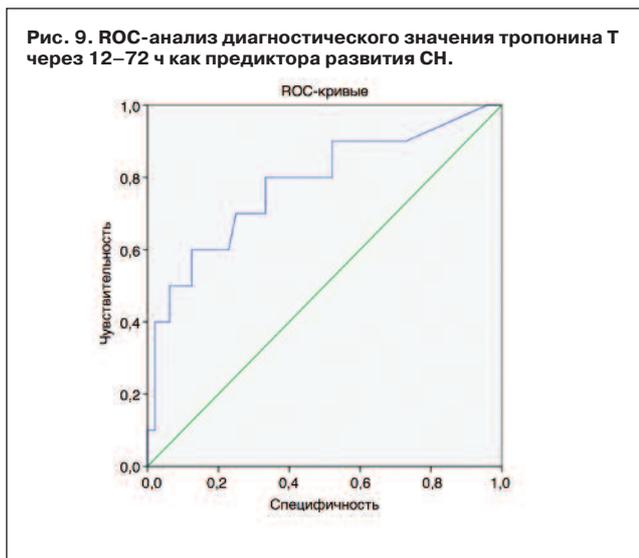
С помощью ROC-анализа было определено пороговое значение копептина как предиктора развития тяжелой СН в краткосрочный период наблюдения, которое составило 2,95 нг/мл. Площадь под кривой (ROC) для копептина равна 0,82 (95% ДИ 0,70–0,93). Полученные значения позволили правильно предсказать развитие тяжелой СН у 12 обследуемых из 14 и отнести их к группе высокого риска. Ошибочно 2 пациента, имеющих показатели копептина 2,95 нг/мл и более, были отнесены к группе высокого риска по развитию СН, однако за весь период наблюдения тяжесть СН у данных пациентов не превышала II класса, а столь высокие значения копептина были обусловлены обширностью ОИМ и в дальнейшем коррелировали с развитием повторных острых сердечно-сосудистых осложнений в отдаленные сроки

наблюдения. Показатели копептина 2,95 нг/мл и более достоверно ($p < 0,0001$) увеличивали риск развития тяжелой СН в 11 раз (относительный риск – ОР 11,4; 5,64–22,9) по сравнению с пациентами, у которых показатели копептина были ниже диагностического среза (ОР 0,15; 0,04–0,56) с отрицательным прогностическим значением, равным 98% (95% ДИ 93,00–99,45), специфичностью 92,45% (95% ДИ 85,81–96,13), точностью 91,67% (95% ДИ 84,99–95,53), чувствительностью 85,71% (95% ДИ 60,06–95,99); рис. 4.

Для стратификации пациентов в группу низкого риска в группе пациентов, у которых отсутствовали признаки СН выше I класса, с помощью ROC-анализа были определены пороговые значения копептина. Точкой отсечения было определено значение копептина, равное 1,41 нг/мл. На основании ROC-анализа по уровню копептина пациенты могут быть стратифицированы в группы низкого (показатели копептина ниже порогового значения 1,41 нг/мл), промежуточного (значения копептина варьируют в диапазоне 1,41–2,93 нг/мл) и высокого риска развития тяжелой СН у пациентов с ОКСбпСТ (уровень копептина 2,95 нг/мл и выше; $p < 0,0005$).

При оценке ФВ по данным эхокардиографии на 30-й день наблюдения отмечено значимое снижение показателей в 1-й группе по сравнению с пациентами из 2 и 3-й групп ($p < 0,05$). Среднее значение пока-

Рис. 9. ROC-анализ диагностического значения тропонина Т через 12–72 ч как предиктора развития СН.



зателей ФВ для пациентов 1-й группы составило $51 \pm 6,6\%$, 2-й – $53 \pm 7,5\%$, 3-й – $57 \pm 1,9\%$ соответственно (рис. 5).

При сопоставлении расчетных рисков развития СН в краткосрочный и долгосрочный периоды наблюдения у пациентов, включенных в исследование, выявлено, что, единственным различием, достигавшим степени статистической значимости в сформированной выборке, был риск развития тяжелой СН в период стационарного лечения пациентов.

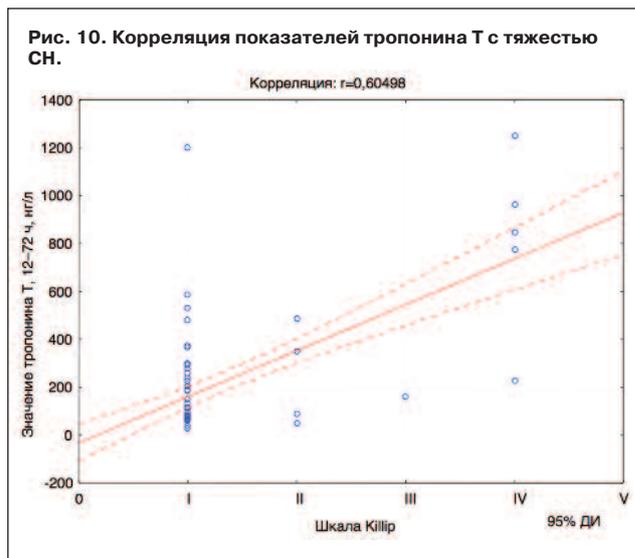
Анализ предсказательной ценности значений тропонина Т в развитии СН оценивали в те же временные сроки наблюдения, что и копептина. Сравнение проводили по таким показателям, как: чувствительность, специфичность, точность, прогностическое положительное и отрицательное значение.

Средние значения тропонина Т при поступлении в стационар в 1-й группе при СН I класса по классификации Killip составили $50,0$ нг/л (95% ДИ $23,7-76,3$) и $65,6$ нг/л (95% ДИ $59,2-71,9$) для СН II класса, во 2-й – $49,2$ нг/л (95% ДИ $43,8-54,5$) и $48,0$ нг/л (95% ДИ $32,8-63,2$), в 3-й – $48,3$ (95% ДИ $38,3-58,2$) соответственно (пациенты с СН II класса и выше в 3-й группе отсутствовали). Прогрессирование СН до III–IV класса в период стационарного лечения отмечено у 12 пациентов, которые имели средние показатели тропонина Т при поступлении $98,0$ нг/л (95% ДИ $71,7-124,3$) при СН III класса и $56,8$ нг/л (95% ДИ $45,0-68,6$) – при СН IV класса (рис. 6).

Исследование тропонина Т в динамике (через 12–72 ч от поступления) показало значительное повышение его значений у тех пациентов, у которых в период стационарного лечения были наиболее неблагоприятное течение явлений СН, ее прогрессирование вплоть до кардиогенного шока и худший прогноз по сравнению с другими пациентами, уровни тропонина которых были значительно ниже. Средние значения тропонина Т у пациентов с СН IV класса по классификации Killip составили $819,0$ нг/л (95% ДИ $697,1-941,0$), III класса – $137,7$ нг/л (95% ДИ $123,4-422,8$). Самые высокие показатели тропонина Т были отмечены в группе пациентов, у которых впоследствии был диагностирован ОИМ (рис. 7).

Проведенный ROC-анализ для тропонина Т показал неинформативность его значений в качестве предиктора развития СН у пациентов, поступивших в стационар с направительным диагнозом ОКСбпST в первые 3 ч от манифестации заболевания (рис. 8).

Рис. 10. Корреляция показателей тропонина Т с тяжестью СН.



Площадь под кривой для тропонина Т составила $0,58$ (95% ДИ $0,45-0,71$), пороговые значения определены на уровне $49,5$ нг/л. На основании полученных показателей на момент поступления ни один пациент не был стратифицирован в группу высокого или промежуточного риска.

При динамическом исследовании тропонина Т через 12–72 ч отмечено значительное увеличение его предсказательной ценности как маркера развития СН и неблагоприятного прогноза. С помощью ROC-анализа определено пороговое значение тропонина Т на уровне 324 нг/л, показатели которого выше данной точки отсечения у пациентов были сопряжены с увеличением риска развития СН практически в 6 раз (ОР $5,81$; $2,68-12,6$, $p < 0,0002$). Таким образом, при динамическом исследовании на основании значений тропонина Т все 12 пациентов были правильно стратифицированы в группы высокого и промежуточного риска с высокой специфичностью ($92,1\%$; 95% ДИ $85,1-95,9$) и точностью до 84% (95% ДИ $75,8-89,8$) для данного метода. Площадь под кривой для тропонина составила $0,78$ (95% ДИ $0,66-0,90$), положительное прогностическое значение $60,00\%$ (95% ДИ $38,66-78,12$), отрицательное прогностическое значение $88,57\%$ (95% ДИ $81,1-93,3$) с чувствительностью 50% (95% ДИ $31,4-68,6$); рис. 9.

Полученные результаты свидетельствуют о низкой значимости тропонина Т в первые часы от момента манифестации заболевания как предиктора в отношении риска развития СН и неблагоприятного прогноза по сравнению с копептином в те же временные сроки наблюдения. При динамическом тестировании значения тропонина Т коррелировали с тяжестью СН и были сопоставимы со значением копептина в стратификации пациентов на группы высокого, промежуточного и низкого риска и отмечается увеличение его прогностического значения в более поздние часы наблюдения (рис. 10).

Обсуждение результатов

Стратификация риска развития СН на ранней стадии ОИМ по-прежнему имеет крайне важное значение и может быть полезной для выбора схемы лечения в будущем. Стратегия мультимаркерного подхода после ОИМ с использованием независимых биомаркеров имеет преимущества в том, что она объединяет разные пути нейроэндокринной регуляции и учитывает временные параметры активации и циркуляции

каждого биомаркера, что в совокупности может значительно повысить диагностическое и прогностическое значение в оценке развития неблагоприятных событий [7, 10].

В раннем постинфарктном периоде активация системы аргинин-вазопрессина может способствовать развитию СН вследствие увеличения постнагрузки и напряжения стенки левого желудочка за счет периферического сосудосуживающего действия, повышения синтеза белка в миоцитах, что приводит к развитию гипертрофии миокарда, увеличению преднагрузки за счет повышения реабсорбции воды в почечных канальцах, и может быть связана с плохим исходом после ОИМ [7, 11].

В проведенном исследовании установлено, что уровень копептина является важным прогностическим маркером риска развития тяжелой СН и является независимым прогностическим фактором исхода у пациентов с ОКСбпСТ. Измерение концентрации копептина у больных с ОКСбпСТ и явлениями СН независимо или в сочетании с широким диапазоном биомаркеров, в том числе и с тропонином Т, играет важную роль в прогнозировании исходов у таких пациентов. Значения копептина 2,95 нг/мл и более были ассоциированы с 11-кратным увеличением риска развития тяжелой СН ($p < 0,0001$) по сравнению с пациентами, у которых показатели копептина были ниже диагностического среза (отрицательное прогностическое значение 98%; 95% ДИ 93,00–99,45) и достоверно имели взаимосвязь с риском развития СН и смертности в результате развития острой СН в краткосрочный период наблюдения.

ROC-анализ показал, что исследования тропонина Т в динамике и копептина были одинаково точны в предсказании смерти или развития тяжелой СН в краткосрочный период наблюдения (площадь под кривой для тропонина Т через 12–72 ч составила 0,78; площадь под кривой для копептина равна 0,82 соответственно).

Выводы

Уровень копептина 2,95 нг/мл и более, определенный в первые 3 ч от начала болевого синдрома, является важным прогностическим маркером риска развития тяжелой СН и независимым прогностиче-

ским фактором исхода у пациентов с ОКСбпСТ, а комбинированная стратегия определения копептина и тропонина Т в стратификации риска обеспечивает большую точность прогноза у пациентов с ОКСбпСТ.

Литература/References

1. Maisel AS, Choudhary R. Biomarkers in acute heart. *Nat Rev Cardiol* 2012; 9: 478–90.
2. Rouleau JL, Packer M, Moye L et al. Prognostic value of neurohumoral activation in patients with an acute myocardial infarction: effect of captopril. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 583–91.
3. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2148–59.
4. Fiore G, Suppress P, Triggiani V et al. Neuroimmune activation in chronic heart failure. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2013; 13: 68–75.
5. Friedmann AS, Malott KA, Memoli VA et al. Products of vasopressin gene expression in small-cell carcinoma of the lung. *Br J Cancer* 1994; 69: 260–3.
6. Jia J et al. Comparative evaluation of copeptin and NT-proBNP in patients with severe acute decompensated heart failure, and prediction of adverse events in a 90-day follow-up period: A prospective clinical observation trial. *Exp Ther Med* 2017; 13 (4): 1554–60.
7. Voors AA, von Haehling S, Anker SD et al. OPTIMAAL Investigators. C-terminal pro-vasopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study. *Eur Heart J* 2009; 30: 1187–94.
8. Land H, Schütz G, Schmale H, Richter D. Nucleotide sequence of cloned cDNA encoding bovine arginine vasopressin-neurophysin II precursor. *Nature* 1982; 295: 299–303.
9. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem* 2006; 52: 112–9.
10. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002; 105: 1760–3.
11. Maisel A, Xue Y, Shab K et al. Increased 90-day mortality in patients with acute heart failure with elevated copeptin: Secondary results from the Biomarkers in Acute Heart Failure (BACH) study. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 613–20.

Сведения об авторах

Жукова Анна Владимировна – врач-кардиолог ГБУЗ «ГКБ №1 им Н.И.Пирогова», аспирант каф. госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: anyutka1002@yandex.ru

Арабидзе Григорий Гурамович – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: arabidze@mail.ru

— * —

Особенности структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы и их коррекция у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с кардиопульмональной патологией

В.В.Евдокимов¹, Е.В.Коваленко¹, А.Г.Евдокимова¹, Т.А.Комиссарова², К.И.Теблов¹, Г.В.Воронина¹
¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;
²ГБУЗ Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения г. Москвы. 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3
 ✉ vevdokimov@rambler.ru

В статье обсуждаются вопросы лечения сочетанной патологии сердечно-сосудистой и респираторной систем, приводятся результаты собственного исследования по оценке структурно-функциональных изменений миокарда левых и правых отделов сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких и возможности их коррекции с применением небиволола и эналаприла или лозартана в составе комплексной терапии.

Ключевые слова: кардиопульмональная патология, хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, небиволол, эналаприл, лозартан.

Для цитирования: Евдокимов В.В., Коваленко Е.В., Евдокимова А.Г. и др. Особенности структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы и их коррекция у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с кардиопульмональной патологией. CardioСоматика. 2018; 9 (1): 32–39.

Features of structural and functional changes in the cardiovascular system and their correction in patients with chronic heart failure in combination with cardiopulmonary pathology

V.V.Evdokimov¹, E.V.Kovalenko¹, A.G.Evdokimova¹, K.I.Teblov¹, T.A.Komissarova², G.V.Voronina¹
¹A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;
²City Clinical Hospital №52 of the Department of Health of Moscow. 123182, Russian Federation, Moscow, ul. Pekhotnaia, d. 3
 ✉ vevdokimov@rambler.ru

The article discusses the treatment for combined pathology of cardiovascular and respiratory systems, contains the results of authors own study on structural and functional changes in the myocardium of the left and right parts of the heart in patients with chronic heart failure and concomitant chronic obstructive pulmonary disease and results of their correction with the use of nebivolol and enalapril or losartan in the complex therapy.

Key words: cardiopulmonary disorders, chronic heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, nebivolol, enalapril, losartan.

For citation: Evdokimov V.V., Kovalenko E.V., Evdokimova A.G. et al. Features of structural and functional changes in the cardiovascular system and their correction in patients with chronic heart failure in combination with cardiopulmonary pathology. Cardiosomatics. 2018; 9 (1): 32–39.

В последние годы остро стоит вопрос о взаимосвязи ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), которые представляют собой коморбидные заболевания [1–3]. Согласно эпидемиологическим исследованиям сочетание ИБС и ХОБЛ, особенно у курильщиков, в структуре заболеваемости старших возрастных групп составляет 62,5%, и число больных продолжает расти [4–7].

По мнению ряда авторов, сочетание ИБС и ХОБЛ приводит к синдрому взаимного отягощения и требует особого подхода в лечении этой кардиопульмональной патологии, конечным этапом которой является развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН), приводящее к смертности более чем в 50% случаев [8–11]. Прогрессирование гипок-

семии, приводящей к активации симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС), способствует развитию эндотелиальной дисфункции, нарастанию легочной гипертензии. Наряду с этим развиваются расстройства легочно-сердечной гемодинамики и процессы ремоделирования сердца, которые в свою очередь влияют на неблагоприятный прогноз больных ХСН с кардиопульмональной патологией [11–14].

В настоящее время не представляется полноценной медикаментозная терапия ХСН у пациентов с ИБС в сочетании с ХОБЛ без оценки структурно-функционального состояния сердца [15, 16].

Однако на современном этапе структурно-функциональные изменения сердца, развивающиеся у больных с кардиопульмональной патологией, недо-

статочны изучены и не определено их место в общем процессе ремоделирования при развитии ХСН.

Лечение ИБС и ХОБЛ в отдельности рассматривалось в международных клинических исследованиях, поэтому у клиницистов имеются четкие представления о принципах терапии указанных заболеваний. Но наличие взаимоотношающихся заболеваний создает определенные трудности, так как лекарственные препараты, применяемые при терапии ХОБЛ, могут оказывать негативное воздействие на течение ИБС.

Известно, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и β -адреноблокаторы (β -АБ) являются базисной терапией ХСН (степень доказанности А) [17]. Однако существует мнение, что ИАПФ приводят к блокаде разрушения брадикинина, и его накопление может приводить к развитию трахеобронхиальной дискинезии [18]. Применение β -АБ при ХОБЛ также ограничено из-за возможного снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФV_1$) у больных с ХСН и ХОБЛ [19]. Однако ряд пульмонологов и кардиологов считают необходимым применять селективные β -АБ у пациентов с ХСН и ХОБЛ, начиная с минимальных доз с постепенным титрованием и обязательным контролем функции внешнего дыхания (ФВД) по данным спирометрии [20, 21].

Таким образом, в современной литературе нет убедительных данных о влиянии β -АБ в сочетании с блокаторами РААС на клиническую эффективность, структурно-функциональные особенности правых и левых отделов сердца, состояние легочной вентиляции у больных с кардиопульмональной патологией и ХСН. В этой связи представляется актуальным изучение данного вопроса.

Цель работы: оценка структурно-функциональных изменений миокарда левых и правых отделов сердца у пациентов с ХСН II–III функционального класса (ФК) ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ 2–3-й степени и возможности их коррекции с применением небиволола и эналаприла или лозартана в составе комплексной терапии.

Характеристика обследованных больных

В исследование включали мужчин и женщин в возрасте 45–75 лет, имеющих ХСН II–III ФК на фоне ИБС и постинфарктного кардиосклероза, страдающих ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения с дыхательной недостаточностью 1–2-й степени. Легочный процесс был вне обострения. Фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) у всех больных была менее 45%.

Для оценки тяжести ХСН использовали классификацию Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association – NYHA).

Диагноз ХОБЛ ставился на основании рекомендаций международной программы «Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease» (GOLD, 2013) и отечественных стандартов по диагностике и лечению больных ХОБЛ (2013 г.).

Количественную оценку выраженности дыхательной недостаточности определяли с помощью шкалы диспноэ Medical Research Council Dyspnea Scale (MRC) – модификация шкалы Флетчера.

В исследование не включали пациентов с ХСН IV ФК по NYHA, диабетической нефропатией III стадии, острым инфарктом миокарда в течение 6 мес, предшествовавших включению в исследование; врожденными или приобретенными пороками сердца; дилатационной и гипертрофической кардиомиопатией;

артериальной гипотензией (систолическое артериальное давление – САД, менее 90 мм рт. ст.); артериальной гипертензией (АГ) 3-й степени, обострением ХОБЛ; бронхиальной астмой без формирования ХОБЛ; стенозом почечных артерий; выраженными нарушениями функции печени и почек.

Всего обследованы 158 больных, средний возраст которых составил $63,5 \pm 2,5$ года. Из них 128 (78,8%) мужчин и 30 (21,2%) женщин. Средний балл одышки по шкале MRS составил $1,9 \pm 0,4$. Средний ФК ХСН (по NYHA) – $2,6 \pm 0,8$. Курильщиками были 125 (79%) больных. Стенокардию II–III ФК определили у 43 (27,2%) пациентов. АГ была у 106 (67%) больных. Сердечные гликозиды по поводу тахисистолической формы мерцательной аритмии получали 52 (33%) больных. Ингаляционные кортикостероиды в стабильно низких дозах получали 36 (23%) пациентов.

Исследование проводилось в несколько этапов.

На первом этапе, проходившем в условиях стационара, проводили терапию, направленную на прекращение приступов сердечной астмы, уменьшение отеков и одышки, достижение положительного диуреза и появления возможности эффективной пероральной и ингаляционной терапии.

После подписания информированного согласия пациентов распределяли случайным образом на 3 группы.

Больные всех групп наблюдения получали базисную терапию ХСН с использованием диуретиков, пролонгированных нитратов, дезагрегантов (по показаниям), сердечных гликозидов (при наличии у больных тахисистолической формы мерцательной аритмии) и ХОБЛ – титропиума бромид 18 мкг/сут однократно и ингаляционные кортикостероиды (ИГКС) в стабильно низкой дозе, по меньшей мере, в течение 3 мес, предшествовавших исследованию.

В 1-ю группу вошли 60 пациентов (48 мужчин; 12 женщин), средний возраст составил $64,4 \pm 3,3$ года, из них 81% являлись курильщиками. Больные этой группы в дополнение к указанной терапии получали ИАПФ эналаприл и β_1 -АБ небиволол (Берлиприл и Небилет, Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп, ФармаГмбх, Италия-Германия). Средняя доза эналаприла составила $8,1 \pm 1,8$ мг/сут, небиволола – $4,4 \pm 1,3$ мг/сут. Сердечные гликозиды назначались 22 (36,7%) больным с тахисистолической формой мерцательной аритмии в дозе 250 мкг/сут 5 дней в неделю. Стенокардия II–III ФК была определена у 21 (35%) больного, АГ 1–2-й степени – у 43 (70%) больных. ИГКС в низких дозах получали 13 (22%) больных.

Вторая группа состояла из 40 больных (30 мужчин; 10 женщин), средний возраст составил $63,7 \pm 4,2$ года, из них 79,7% – курильщики. Все пациенты этой группы получали β_1 -АБ небиволол в средней дозе $4,5 \pm 1,1$ мг/сут и блокатор рецепторов ангиотензина II – лозартан (Козаар, MSD, Нидерланды) в средней дозе $44,5 \pm 3,5$ мг/сут. Дигоксин в дозе 250 мкг/сут 5 дней в неделю назначался 14 (32,5%) больным с тахисистолической формой мерцательной аритмии. Стенокардию II–III ФК имели 13 (32,5%) человек. АГ 1–2-й степени была у 30 (75%) больных. ИГКС получали 10 (25%) пациентов.

Больные 3-й группы – 58 человек (50 мужчин; 8 женщин), средний возраст составил $62,9 \pm 4,2$ года, из них 45 (77,6%) пациентов – курящие, получали стандартную терапию ХСН без добавления небиволола, средняя доза эналаприла составила $8,4 \pm 2,4$ мг/сут. Необходимость в приеме дигоксина была у 17 (29,3%) больных. Стенокардия II–III ФК определена у

Таблица 1. Клиническая характеристика групп наблюдения (n=158)

Признак	1-я группа (n=60)	2-я группа (n=40)	3-я группа (n=58)
Возраст, лет	64,4±3,3	63,7±4,2	62,9±4,2
Пол, мужчины/женщины	48/12	30/10	50/8
Курильщики, n (%)	48 (80%)	31 (77,5%)	45 (75,9%)
Индекс курящего человека	17,5±4,5	18,3±4,9	16,7±6,3
ХСН II ФК, n (%)	38 (63%)	24 (60%)	37 (63,7%)
ХСН III ФК, n (%)	22 (37%)	16 (40%)	21 (36,3%)
Средняя величина ФК	2,7±0,5	2,6±0,4	2,6±0,5
Одышка 1-й степени, n (%)	21 (35%)	14 (35%)	21 (36,2%)
Одышка 2-й степени, n (%)	39 (65%)	26 (65%)	37 (63,8%)
Средняя величина одышки	1,9±0,5	1,8±0,4	1,9±0,3
Мерцательная аритмия, n (%)	22 (36,7%)	14 (35%)	20 (34,5%)
Стенокардия II ФК, n (%)	14 (23,3%)	9 (22,5%)	13 (22,4%)
Стенокардия III ФК, n (%)	7 (11,7%)	4 (10%)	7 (12,1%)
Прием ИГКС, n (%)	13 (21,7%)	10 (25%)	13 (22,4%)
Проба с 6-минутной ходьбой, м	314±35	322±38	318±47
Средний балл по MLHFQ	57,6±6,2	58,3±5,1	57,7±5,3
Средний балл по SGRQ	68,6±5,4	70,2±6,4	71,1±5,2
ХОБЛ II стадии, n (%)	35 (58%)	24 (60%)	36 (62%)
ХОБЛ III стадии, n (%)	25 (42%)	16 (40%)	22 (38%)
Длительность ХСН, лет	28,3±6,8	30,5±5,7	29,1±4,6
ФВЛЖ, %	36,2±4,2	37,2±1,9	37,1±4,1
ШОКС	6,6±1,1	6,8±1,2	6,7±1,4

20 (34,5%) пациентов. АГ 1–2-й степени была у 43 (74%) человек. ИГКС получали 13 (22,4%) больных.

Таким образом, группы наблюдения исходно не отличались по основным клиническим характеристикам, что позволило сравнивать их в дальнейшем.

Подбор дозы изучаемых препаратов проводился методом титрования. Так, небиволол назначался в условиях стационара в начальной дозе 1,25 мг/сут под тщательным контролем клинического состояния больного, показателей ФВД. Этапы титрования составляли 2 нед. Целевой была доза 5 мг/сут.

Эналаприл назначался по 2,5 мг/сут (в случае исходной артериальной гипотонии начальная доза была снижена до 1,25 мг/сут). При этом оценивалась динамика клинического состояния больных с учетом уровня артериального давления (АД) и суточного диуреза. В процессе титрования достигалась наибольшая переносимая доза; максимально переносимая доза составила 20 мг/сут.

Подбор дозы лозартана также проводился в стационарных условиях методом титрования. Начальная доза составила 12,5 мг/сут; максимальная доза – 50 мг/сут.

В ходе титрования дозы препаратов удваивались каждые 2 нед после клинического осмотра больных. При этом учитывалась динамика самочувствия пациентов за истекший период, выраженность одышки, слабости, утомляемости, суточный диурез, кратность приема диуретиков, появление или нарастание отеков, масса тела больного, динамика уровня АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и т.д. Во время подбора дозы препаратов контрольные явки больных после выписки из стационара назначались каждые 2 нед, в дальнейшем – 1 раз в месяц.

Больные наблюдались в течение 6 мес. После окончания исследования пациенты, нуждавшиеся в госпитализации, проходили обследование в стационаре, остальные – в амбулаторных условиях.

Методы исследования

Всем больным проводили комплексное клинико-инструментальное обследование. Оценку клинической эффективности терапии проводили по динамике симптомов ХСН и ХОБЛ с определением наличия и степени выраженности застойных явлений по малому и большому кругам кровообращения, явлений бронхообструкции. Ключевыми моментами в оценке клинического состояния были определение ФК ХСН (по NYHA), степени выраженности одышки по MRS, степени выраженности ХОБЛ. Толерантность к физической нагрузке изучали с помощью пробы с 6-минутной ходьбой. Оценка качества жизни пациентов проводилась с использованием опросника Миннесотского университета (Minnesota Livingwith Heart Failure Questionnaire – MLHFQ) для больных с ХСН, шкалы оценки клинического состояния (ШОКС; модификация В.Ю.Мареева) и анкеты госпиталя Святого Георгия (ST-George Respiratory Questionnaire – SGRQ). Исследование параметров внутрисердечной гемодинамики, функционального состояния миокарда, степени легочной гипертензии оценивали с помощью ЭхоКГ с применением доплерографии по стандартной методике. Для сравнения использовали индексированные показатели массы миокарда, систолического и диастолического объемов, представляющие собой отношение соответствующего показателя к площади поверхности тела. Исследование ФВД проводилось на спирометре открытого типа. Для оценки профиля АД и выявления эпизодов ишемии миокарда применяли суточное мониторирование АД (СМАД) с одновременной регистрацией электрокардиограммы (ЭКГ). Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6,0 (StatSoft, США). Использовали модуль описательной статистики: средние арифметические показатели, стандартные отклонения и др.; модуль непараметрического статистического анализа с ис-

Таблица 2. Динамика клинических показателей у больных с ХСН II–III ФК на фоне разных схем комплексной терапии (Δ, %)

Показатель	1-я группа (n=40)	2-я группа (n=40)	3-я группа (n=58)	P ₁₋₂	P ₂₋₃
Средняя величина ФК ХСН	-25,9**	-26,5**	-20,4**	>0,05	<0,05
Средний балл по шкале одышки MRS	-21,3*	-23,5*	-15,3*	>0,05	<0,05
Проба с 6-минутной ходьбой, м	+38,9**	+37,8**	+276*	>0,05	<0,05
Средний балл качества жизни по MLHFQ	-39,8**	-44,2**	-31,6*	>0,05	<0,05
Средний балл по шкале ШОКС	-46,0**	-48,1**	-35,4*	>0,05	<0,05
Средний балл качества жизни по SGRQ	-8,8*	-12,2*	-11,8*	<0,05	>0,05

*p<0,05; **p<0,01 – достоверность различий относительно исходных показаний.

Таблица 3. Исходные показатели СМАД с одновременной регистрацией ЭКГ у больных с ИБС и ХОБЛ с ХСН II–III ФК (n=158)

Показатель	1-я группа (n=60)	2-я группа (n=40)	3-я группа (n=58)
Среднесуточное САД/ДАД, мм рт. ст.	142,5/81,7±15,1/12,4	138,3/82,5±14,3/10,8	139,7/82,2±14,9/11,4
Временной гипертонический индекс САД/ДАД, %	64,6/53,3±17,3/8,4	63,2/48,5±21,2/12,4	59,7/47,8±19,3/12,5
Вариабельность САД/ДАД, мм рт. ст.	14,1/12,2±2,5/2,3	13,7/9,1±2,8/2,6	11,8/8,6±2,6/2,7
Суточный индекс САД/ДАД, %	3,9/3,2±2,3/0,8	4,4/3,8±2,9/3,2	3,9/3,3±3,4/3,1
Среднесуточная ЧСС, уд/мин	87,4±8,6	84,9±4,1	86,0±3,2
Пациенты с ББИМ, % (n)	63% (38)	55% (22)	57% (33)
Количество эпизодов ББИМ, %	14,7±7,5	15,8±6,2	16,9±5,4
Длительность ББИМ, мин	37,1±11,2	36,7±15,2	38,4±16,3

пользованием критериев Манна–Уитни, Уилкоксона. За величину значимости различий принято $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В исследование были включены 158 больных с ХСН II–III ФК с ИБС и постинфарктным кардиосклерозом, имевших низкую (менее 45%) ФВЛЖ в сочетании с ХОБЛ II–III стадии (по GOLD, 2013). Клиническая характеристика групп наблюдения представлена в табл. 1.

У больных всех групп на фоне комплексной терапии отмечалось улучшение клинического течения заболевания, качества жизни, что выражалось в уменьшении ФК ХСН, степени выраженности одышки и увеличении толерантности к физической нагрузке.

При сравнении динамики средней величины ФК ХСН как интегрального показателя улучшения клинического состояния больных ХСН с кардиопульмональной патологией, а также среднего балла одышки по шкале MRS, качества жизни по опроснику MLHFQ, шкале ШОКС и результатам пробы в тесте с 6-минутной ходьбой статистически значимых различий в 1 и 2-й группах наблюдения нами получено не было ($p>0,05$), что указывает на одинаковую эффективность применения небиволола с эналаприлом или лозартаном. Различия между изменениями во 2-й группе и 3-й (контрольной, где пациенты в составе комплексной терапии не получали небиволола) в пробе с 6-минутной ходьбой и среднего балла качества жизни по SGRQ не достигли статистической значимости ($p<0,05$), что указывает на повышение эффективности лечения при включении в схему терапии небиволола. Динамика изучаемых клинических показателей представлена в табл. 2.

Максимально позитивные изменения в клиническом статусе в 1 и 2-й группах наблюдения, по-видимому, получены не только благодаря базисной терапии ХСН и ХОБЛ, но и при включении небиволола с эналаприлом (1-я группа) или небиволола с лозартаном (2-я группа). За счет их вазопротективных, органопротективных эффектов, приводящих к уменьшению эндотелиальной дисфункции, благоприятной

реакции сердечно-сосудистой системы, уменьшению холинергического тонуса дыхательных путей. Конечным результатом является улучшение клинического статуса больного с кардиопульмональной патологией, проявляющееся уменьшением одышки, повышением толерантности к физической нагрузке и улучшением качества жизни больных.

Динамика показателей СМАД с одновременной регистрацией ЭКГ на фоне разных схем терапии ХСН II–III ФК с ИБС в сочетании с ХОБЛ

Исходные показатели СМАД с одновременной регистрацией ЭКГ у больных с ИБС и ХОБЛ с ХСН II–III ФК представлены в табл. 3.

Динамика показателей СМАД с одновременной регистрацией ЭКГ у больных с ХСН II–III ФК на фоне ИБС и ХОБЛ в конце 6-месячной терапии представлена в табл. 4.

Снижение уровня САД и диастолического АД (ДАД) при изучаемых схемах лечения требует определенной осторожности в подборе оптимальных доз препаратов. Однако путем постепенного увеличения дозы исследуемых препаратов и медленного титрования доз небиволола, эналаприла и лозартана во всех случаях удалось избежать клинически значимой гипотонии, а средние цифры АД не снизились ниже нормальных значений, что и было подтверждено при проведении СМАД. У всех больных проводилось СМАД с одновременной регистрацией ЭКГ с целью оценки суточного профиля АД и выявления эпизодов ишемии миокарда, характерных при сочетанной патологии ИБС и ХОБЛ [10]. По результатам СМАД было отмечено исходное повышение АД до 1–2-й степени у 106 больных. На фоне терапии улучшился исходно нарушенный профиль АД во всех трех группах, произошло уменьшение среднесуточного АД, ЧСС, индекса времени гипертензии (ВГИ), суточного индекса (СИ) и вариабельности АД (ВАД). Во всех трех группах наблюдения на фоне разных схем лечения отмечалось достоверное уменьшение частоты и общей длительности эпизодов ишемии на 47,1% и 45,2% в 1-й группе, на 46,9% и 47,1% – во 2-й группе, на

Таблица 4. Динамика показателей СМАД с одновременной регистрацией ЭКГ у больных с ХСН II–III ФК на фоне ИБС и ХОБЛ в конце 6-месячной терапии (n=158)

Показатель	1-я группа (n=60)	2-я группа (n=40)	3-я группа (n=58)	P_{1-2}	P_{2-3}
Среднесуточное АД САД/ДАД, мм рт. ст.	-16,5/-12,3	-16,4/-12,3	-7,8/-5,8	>0,05>0,05	<0,05<0,05
ВГИ САД/ДАД, %	-52,4/-53,5	-47,0/-51,5	-39,5/-48,1	>0,05>0,05	>0,05>0,05
ВАД САД/ДАД, мм рт. ст.	-19,8/-12,5	-20,5/-9,9	-12,1/-8,9	>0,05>0,05	<0,05>0,05
СИ САД/ДАД, %	-15,8/-12,1	-9,3/-10,8	-7,7/-3,8	<0,05>0,05	>0,05<0,05
Среднесуточная ЧСС, уд/мин	-23,9	-18,0	-12,4	<0,05	>0,05
Пациенты с ББИМ, % (n)	-63,5	-58	-38	>0,05	<0,05
Эпизоды ББИМ, %	-47,1	-46,9	-29,9	>0,05	<0,05
Длительность ББИМ, мин	-45,2	-47,1	-34,8	>0,05	<0,05

Таблица 5. Исходные средние показатели центральной и внутрисердечной гемодинамики по группам у больных с ХСН и ИБС в сочетании с ХОБЛ (M±sd)

Показатель	1-я группа (n=60)	2-я группа (n=40)	3-я группа (n=58)
Левое предсердие, мм	43,5±1,4	42,5±1,2	44,3±0,9
КДР _{лж} , мм	54,7±2,21	55,2±1,8	55,4±2,14
КСР _{лж} , мм	42,4±0,23	42,8±0,18	43,1±0,25
ИКДО _{лж} , мл/м ²	121,3±7,2	123,7±7,6	121,8±7,6
ИКСО _{лж} , мл/м ²	84,1±8,3	82,9±5,4	83,4±5,5
ФВЛЖ, %	36,2±4,2	37,2±1,9	37,3±4,1
ИММЛЖ, г/м ²	134,2±8,3	132,8±9,2	129,9±8,1
Индекс сферичности, ед.	0,84±0,02	0,82±0,06	0,84±0,03
Миокардиальный стресс, дин/см ²	225,1±51,1	218,4±52,3	226,5±39,1
ИОТ, ед.	0,36±0,05	0,42±0,06	0,36±0,07
MV IVRT, мс	72±6,1	74,2±4,2	75,2±2,4
MV DT, мс	177,2±18,3	176,1±16,5	169,3±18,5
MV E/A	1,78±0,02	1,83±0,03	1,85±0,01
ОПСС, динхсхсм ⁻⁵	1590±181	1654±167	1680±89
Правое предсердие, мм	43,2±0,6	42,4±0,3	43,2±0,4
КДР _{пж} , мм	30,7±0,8	29,2±0,8	29,8±0,7
КСР _{пж} , мм	23,9±0,3	22,6±0,6	18,7±0,4
Толщина передней стенки, мм	5,2±0,7	4,85±0,3	5,3±0,1
ФВ ПЖ, %	50,2±3,1	52,1±2,4	47,7±4,4
S, %	23,3±2,4	23,2±2,1	25±2,2
СрДЛА, мм рт. ст.	25,6±0,8	24,8±0,7	23,9±0,6
КДР правого предсердия, мм	35,3±1,3	34,8±1,5	36,2±1,2
PV V _{max} , м/с	0,73±0,01	0,69±0,02	0,72±0,01
TV DT, м/с	234±4,4	221±3,4	219±3,7
TV IVRT, мс	118,7±1,75	116,2±2,7	109,6±1,8
TV E/A	1,56±0,01	1,73±0,02	1,69±0,01

Примечание. ИКДОЛЖ – индекс конечно-диастолического объема ЛЖ. ИКСОЛЖ – индекс конечно-систолического объема ЛЖ. IVRT – время изоволюмического расслабления. MV – митральный клапан. DT (deceleration time) – время замедления кровотока раннего диастолического наполнения. PV – клапан легочной артерии. Vmax – максимальная линейная скорость. TV – трикуспидальный клапан. ИОТ –

29,9% и 34,8% – в 3-й, что можно расценивать как более выраженное проявление антиишемического действия небиволола в сочетании с эналаприлом или лозартаном. Достоверных различий между 1 и 2-й группами наблюдения не получено ($p>0,05$). При сравнении с результатами, полученными в 3-й группе больных, принимавших только эналаприл без β -АБ, достоверно эффективнее контролируется безболеванная ишемия миокарда (ББИМ) в 1 и 2-й группах как по количеству эпизодов, так и по длительности ($p<0,05$).

Таким образом, по сравнению с контрольной группой (3-я группа, пациенты которой получали эналаприл), комбинированная терапия блокатора РААС (эналаприла или лозартана) с селективным β -АБ неби-

вололом достоверно лучше ($p<0,05$) контролирует эпизоды ишемии как по количеству эпизодов, так и по их длительности. Подобные результаты исследования подтверждают ранее полученные данные [11, 21].

Исходное состояние структурно-функциональных показателей сердца у больных с ХСН II–III ФК и ИБС в сочетании с ХОБЛ

У больных всех трех групп наблюдения при II ФК ХСН наблюдались изменения в процессах ремоделирования сердца, обусловленные в основном адекватным ремоделированием с вовлечением компенсаторных механизмов поддержания сердечной деятельности и относительно сохранной ФВЛЖ. Однако по не-

Таблица 6. Динамика структурно-функциональных параметров левых и правых отделов сердца (, %) у больных с ХСН II–III ФК с ИБС и ХОБЛ на фоне терапии

Показатели	1-я группа (n=54)	2-я группа (n=35)	3-я группа (n=48)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Левое предсердие, мм	-7,4*	-6,2*	-5,8*	>0,05	>0,05	>0,05
КДРЛЖ, мм	-7,8**	-7,9*	-5,8*	>0,05	>0,05	>0,05
КСРЛЖ, мм	-6,7**	-7,5*	-9,5*	>0,05	>0,05	>0,05
ИКДОЛЖ, мл/м ²	-17,5**	-15,4**	-11,4*	>0,05	<0,05	<0,05
ИКСОЛЖ, мл/м ²	-23,7**	-22,5**	-14,5*	>0,05	<0,05	<0,05
ФВЛЖ, %	+22,5**	+20,6**	+16,2*	>0,05	<0,05	<0,05
ИММ, г/м ²	-15,8*	-16,2*	-8,2	>0,05	<0,05	<0,05
Индекс сферичности, ед.	-19,3*	-14,6*	-7,8*	>0,05	<0,05	<0,05
Миокардиальный стресс, дин/см ²	-13,1**	-14,3**	-10,9*	>0,05	>0,05	<0,05
ИОТ, ед	+16,3**	+20,1**	+11,6*	>0,05	<0,05	<0,05
MV IVRT, мс	+8,4*	+7,6	+3,2	>0,05	>0,05	<0,05
MV DT, мс	+9,3*	+8,6	+3,1	<0,05	<0,05	>0,05
E/A	-21,6**	-28,7**	-13,1**	<0,05	<0,01	<0,01
ΔS, %	+6,8*	+8,3**	+5,1*	>0,05	>0,05	>0,05
ОПСС, дин с см ⁵	-18,4*	-17,3*	-11,4*	>0,05	<0,05	<0,05
Правое предсердие, мм	-4,4	-5,1*	-2,7	>0,05	>0,05	<0,05
КДРПЖ, мм	-17,2*	-18,0**	-13,1*	>0,05	<0,05	<0,05
КСРПЖ, мм	-32,1**	-30,6**	-19,2*	>0,05	<0,05	<0,05
Толщина передней стенки ПЖ, мм	-10,8*	-8,3*	-5,9*	>0,05	<0,05	<0,05
ФВПЖ, %	+6,2*	+6,3*	+5,7*	>0,05	>0,05	>0,05
ΔS, %	+17,2**	+18,1**	+7,4*	>0,05	<0,05	<0,05
СрдЛА, мм рт. ст.	-22,8**	-25,2**	-16,4*	>0,05	<0,05	<0,05
КДР правого предсердия, мм	-16,8**	-18,2*	-11,6*	>0,05	<0,05	<0,05
PV V _{max} , м/с	+1,5	+4,3*	+2,8	>0,05	<0,05	<0,05
TV DT, мс	-11,2*	-12,4*	-8,4*	>0,05	<0,05	<0,05
TV IVRT, мс	-29,1*	-28,4*	-5,5*	>0,05	>0,05	>0,05
TV E/A	-19,4*	-32,0*	-18,1*	<0,05	>0,05	<0,05

*p<0,05; **p<0,01 – достоверность различий относительно исходных показаний.

ре ухудшения течения ХСН (при III ФК) развивается стадия дезадаптивного ремоделирования; прогрессирует систолодиастолическая дисфункция как ЛЖ, так и правого желудочка (ПЖ). Эти изменения касаются особенно конечно-диастолического (КДР) и конечно-систолического размеров (КСР), индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ, индекса сферичности, миокардиального стресса, которые достоверно увеличиваются при ХСН III ФК. Отмечено более выраженное снижение ФВЛЖ, по средним данным до 34,2±1,8%, тогда как при II ФК ХСН ФВЛЖ составила 42,4±2,6% (p<0,01). При III ФК ХСН у больных с кардиопульмональной патологией развивается наиболее тяжелый, прогностически неблагоприятный «рестриктивный» тип диастолической дисфункции, о чем свидетельствует увеличение отношения E/A, как основного интегрального признака диастолической дисфункции, наблюдающейся при значительном снижении податливости желудочков и их объемных перегрузках [15]. Было отмечено, что увеличение соотношения E/A у больных с кардиопульмональной патологией достоверно коррелировало (p<0,05) с величиной миокардиального стресса в систолу (p=0,48–0,67), ФВЛЖ (p=0,56), конечным диастолическим объемом (КДО) ЛЖ (p=0,39–0,51), ИММЛЖ (p=0,36–0,40), размером левого предсердия (p=0,42–0,58). При анализе ЭхоКГ-показателей правых отделов получено снижение систолической функции ПЖ по мере прогрессирования ХСН, которое сочеталось с диастолической дисфункцией ПЖ по «рестриктивному» типу.

В результате проведенного исследования исходного состояния больных было установлено, что при II и III ФК ХСН происходили однонаправленные изменения в процессах ремоделирования ЛЖ и ПЖ с уменьшением их размеров, толщины стенки и ИММ со снижением насосной функции и прогрессированием диастолической дисфункции при прогрессировании ХСН. Исходя из этого, мы сочли целесообразным в дальнейшем проводить сравнительный анализ эффективности разных схем терапии по средним значениям изучаемых показателей. Исходные средние показатели структурно-функционального состояния сердца представлены в табл. 5.

По результатам ЭхоКГ исследования правых отделов сердца отмечены значительное увеличение толщины передней стенки ПЖ, КДР_{ПЖ}, КСР_{ПЖ}, уменьшение ФВПЖ, дилатация правого предсердия и изменение диастолической функции ПЖ по «рестриктивному» типу с увеличением значений максимальной скорости раннего диастолического наполнения (пик E) и уменьшением скорости предсердного наполнения (пик A), при этом отношение E/A увеличивалось.

Динамика структурно-функциональных параметров сердца у больных с ХСН II–III ФК с кардиопульмональной патологией на фоне разных схем терапии

Включение небиволола с эналаприлом или лозартаном в комбинированную терапию способствовало улучшению структурно-функциональных показате-

Таблица 7. Показатели ФВД (M±sd) у больных с ХСН II–III ФК и ИБС в сочетании с ХОБЛ (n=158)

Показатель	1-я группа (n=60)		2-я группа (n=40)		3-я группа (n=58)	
	% от должного	Δ, %	% от должного	Δ, %	% от должного	Δ, %
ФЖЕЛ	63,8±3,2	+7,7	64,2±3,9	+9,2*	62,8±4,4	+6,8
ОФV ₁	48,1±3,2	+9,3*	47,6±1,3	+10,4*	47,1±1,3	+8,8*
МОС25	64,2±2,4	+11,3*	62,2±2,9	+12,4*	63,2±2,8	+10,5*
МОС50	52,2±3,4	+12,1*	53,3±3,1	+13,4*	50,5±2,8	+11,5*
МОС75	42,3±2,2	+22,8*	41,1±2,3	+30,4**	42,4±2,4	+25,6**
ОФV ₁ /ФЖЕЛ	64,3±3,2	+19,1*	65,2±3,4	+13,2*	64,2±4,2	+9,5*

лей правых и левых отделов сердца на фоне применения тиотропиума бромида, улучшающего бронхиальную проходимость, уровень вентиляции легких и, как следствие, уменьшающего гипоксию. Данные об изменениях основных ЭхоКГ показателей левых и правых отделов сердца, позволяющих оценить эффективность включения в состав терапии препаратов, применяемых в настоящем исследовании, представлены в табл. 6.

На основании полученных результатов можно сделать вывод об отсутствии достоверных различий между 1 и 2-й группами изучаемых схем терапии с включением эналаприла с небивололом или лозартана с небивололом на гемодинамические и морфофункциональные характеристики в процессе 6-месячной терапии ХСН II–III ФК у больных с кардиопульмональной патологией. К концу 6-месячного наблюдения в 1 и 2-й группах по сравнению с контрольной группой выявлены более выраженные положительные изменения гемодинамических и структурно-функциональных параметров по сравнению с исходными данными: уменьшение передне-заднего размера левого предсердия, правого предсердия, КДО и конечно-систолического объема (КСО), КДР и КСР, индекса сферичности, пророст ФВ, значительное снижение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), среднего давления в легочной артерии (СрДЛА). Улучшались систолическая и диастолическая функции ЛЖ и ПЖ, приостанавливались процессы патологического ремоделирования сердца.

Изменение параметров ФВД у больных с ХСН II–III ФК и ИБС в сочетании с ХОБЛ

Нарушение показателей ФВД выявлялось исходно у всех больных: хроническое ограничение воздушного потока, в большей степени выраженное на уровне мелких бронхов (что характерно для ХОБЛ), умеренное снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ), характеризующее рестриктивные процессы в легочной ткани, на фоне пневмосклероза и застойных явлений в малом круге кровообращения.

На фоне разных схем терапии изменения изучаемых параметров носили однонаправленный положительный характер. По-видимому, улучшение показателей ФВД в большей степени обусловлено включением селективного M₃-холинолитика в комплексную терапию. Прирост показателей ОФV₁ и мгновенной объемной скорости (МОС) 75, отражающих наличие ХОБЛ и, в особенности, состояние мелких бронхов, указывает на бронхолитические действия проводимой терапии в результате снижения легочной гипертензии, застойных явлений в малом круге кровообращения, что также способствовало улучшению альвеолярно-капиллярных взаимоотношений и повышению эластичности бронхолегочной ткани.

Однако ни в одной из групп наблюдения величины форсированной ЖЕЛ (ФЖЕЛ) и ОФV₁ не достигли нормальных значений, что свидетельствует о необратимых изменениях бронхиальной стенки и паренхимы легкого у больных ХОБЛ средне-тяжелого и тяжелого течения.

Заключение

Установлена прямая взаимосвязь между клиническим течением ХСН у больных с кардиопульмональной патологией, качеством жизни и структурно-функциональными изменениями сердца, отражающими процессы ремоделирования, систолическую и диастолическую функции сердца. Наиболее ранними информативными показателями являются: миокардиальный стресс, ИММ, индекс сферичности, КСР, КДР ЛЖ и ПЖ, отношение E/A и степень выраженности легочной гипертензии. При III ФК ХСН определяется наиболее тяжелый «рестриктивный» тип диастолической дисфункции.

Включение небиволола с эналаприлом или лозартаном в комплексную терапию больных с ХСН II–III ФК с кардиопульмональной патологией повышает эффективность лечения, улучшая клиническое состояние, показатели бронхиальной проходимости, умеренно уменьшая степени выраженности одышки. Сочетание применения этих препаратов превышает эффективность эналаприла.

Применение небиволола с эналаприлом или лозартаном в равной степени приводит к замедлению процессов структурно-геометрической перестройки сердца, улучшает функциональное состояние миокарда, преимущественно за счет улучшения систолической и диастолической функций обоих желудочков, снижая степень выраженности легочной гипертензии и замедляя прогрессирование ХСН, повышению толерантности к физической нагрузке и улучшению качества жизни. По результатам СМАД нормализуется суточный профиль АД и уменьшается его вариабельность, не приводя к развитию гипотонии; достоверно уменьшается частота (на 47,1% и 46,9%) и общая длительность (на 45,2% и 47,1%) эпизодов ишемии миокарда.

Литература/References

1. Кароли НА, Бородкин АВ, Лукьянова ЛВ, Ребров АП. Особенности структурно-функционального ремоделирования миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких и ХСН. Журн. сердечная недостаточность. 2015; 16 (5): 279–87. / Karoli NA, Borodkin AV, Lukiyanova LV, Rebrov AP. Osobennosti strukturno-funkcional'nogo remodelirovaniya miokarda u bol'nykh bronicheskoy obstruktivnoj bolezni'ju legkix i HSN. Zburn. serdechnaja nedostatochnost'. 2015; 16 (5): 279–87. [in Russian]
2. Campo G, Pavasini R, Malagu M, Mascetti S et al. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management. Cardiovascular Drugs Ther 2015; 29 (2): 147–57.

3. Козиолова НА, Масалкина ОВ, Козлова ЕВ. Закономерности формирования хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких на фоне множественной коморбидной патологии. Журн. сердечная недостаточность. 2016; 3: 151–63. / Koziołova NA, Masalkina OV, Kozłova EV. Zakonomernosti formirovanija bronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti u bol'nyh isbemicheskoj bolezni serdca i bronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkib na fone mnozhestvennoj komorbidnoj patologii. Zbourn. serdechnaja nedostatochnost'. 2016; 3: 151–63. [in Russian]
4. Rabinovich Ra, MacNee W. Chronic obstructive pulmonary disease and its comorbidities. Br J Hosp Med (London) 2011; 72 (3): 137–45.
5. Чучалин АГ, Горелик ИЛ, Калманова ЕН, Айсанов ЗР. Функционально-структурные изменения сердца при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с ишемической болезнью сердца. Пульмонология. 2010; 1: 100–5. / Chuchalin AG, Gorelik IL, Kalmanova EN, Ajsanov ZR. Funkcional'no-strukturnye izmenenija serdca pri bronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkib v sochetanii s isbemicheskoj bolezni'ju serdca. Pul'monologija. 2010; 1: 100–5. [in Russian]
6. Итоги проекта GARD. Справочник поликлинического врача. 2014; 10: 40. / Itogi proekta GARD. Spravochnik polikliničeskogo vracha. 2014; 10: 40. Handbook for Practitioners Doctors. 2014; 10: 40. [in Russian]
7. Карпов Р.С., Дудко ВА, Кляшев С.М. Сердце – легкие. Томск: СТТ, 2004. / Karpov RS, Dudko VA, Klyashev SM. Serdce – legkie. Tomsk: STT, 2004. [in Russian]
8. Huiart L, Emst P, Sussa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. Chest 2005; 128 (4): 2640–6.
9. Овчаренко СИ, Литвинова ИВ, Маколкин ВИ. Применение суперселективного β-адреноблокатора небиволола у пациентов с сердечно-сосудистой патологией в сочетании с бронхообструктивным синдромом. Рос. кардиол. журн. 2006; 2: 78–82. / Ovcharenko SI, Litvinova IV, Makolkin VI. Primenenie superselektivnogo β-adrenoblokatora nebiolola u pacientov s serdečno-sosudistoj patologiej v sochetanii s bronhoobstruktivnym sindromom. Ros. kardiolog. zborn. 2006; 2: 78–82. [in Russian]
10. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. Стратегия ведения кардиологического пациента, страдающего ХОБЛ. Кардиопульмональные взаимоотношения. Сердце. 2007; 6 (6): 305–9. / Avdeev SN, Bajmakanova GE. Strategija vedenija kardiologičeskogo pacienta, stradajušbbego HOBL. Kardiopul'monal'nye vzaimootnosbenija. Serdce. 2007; 6 (6): 305–9. [in Russian]
11. Евдокимова АГ, Коваленко ЕВ, Евдокимов ВВ, Клевцова ЕЮ. Применение небиволола в комплексной терапии ХСН у больных с кардиопульмональной патологией. Consilium Medicum. 2009; 13 (1): 1–7. / Evdokimova AG, Kovalenko EV, Evdokimov VV, Klevcova EJU. Primenenie nebiolola v kompleksnoj terapii HSN u bol'nyh s kardiopul'monal'noj patologiej. Consilium Medicum. 2009; 13 (1): 1–7. [in Russian]
12. O Kelly N, Robertson W, Smith J et al. Short-term outcomes in heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease in the community. World J Cardiol 2012; 4 (3): 66–71.
13. Федотов ПА, Ситникова МЮ, Шапорова НЛ, Марченко В.Н. Течение хронической обструктивной болезни легких в сочетании с ХСН на фоне лечения с применением небиволола. Пульмонология. 2011; 5: 53–6. / Fedotov PA, Sitnikova MJU, Šaporova NL, Marchenko VN. Tečenie bronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkib v sochetanii s HSN na fone lečenija s primeneniem nebiolola. Pul'monologija. 2011; 5: 53–6. [in Russian]
14. Hansell AL, Walk JA, Soriano JB. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. Eur Respir J 2003; 22 (5): 809–14.
15. Струтынский АВ, Глазунов АБ, Сивцева АИ. и др. Особенности ремоделирования правых и левых отделов сердца у больных ХОБЛ и легочным сердцем. Журн. сердечная недостаточность. 2007; 8 (6): 284–8. / Strutyński AV, Glazunov AB, Sivceva AI. i dr. Osobenosti remodelirovanija pravyh i levyh otделов serdca u bol'nyh HOBL i legochnym serdцем. Zbourn. serdechnaja nedostatochnost'. 2007; 8 (6): 284–8. [in Russian]
16. Жук ОА, Титова О.Н., Кубузова НА. и др. Структурно-функциональные и электрофизиологические особенности ремоделирования камер сердца у пациентов с ХОБЛ, влияющих на тяжесть течения заболевания. Сердце. 2017; 16 (1): 20–5. / Žuk OA, Titova ON, Kubuzova NA. i dr. Strukturno-funkcional'nye i jelektrofiziologičeskie osobenosti remodelirovanija kamer serdca u pacientov s HOBL, vlijajushbib na tjažebst' tečenija zabolevanija. Serdce. 2017; 16 (1): 20–5. [in Russian]
17. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО, РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (4-й пересмотр). М., 2013. / Mareev VJU, Ageev FT, Arutyunov GP. i dr. Nacional'nye rekomendacii OSSN, RKO, RNMOT po diagnostike i lečeniju HSN (4-j peresmotr). M., 2013. [in Russian]
18. Hanneke J, van der Woude et al. Detrimental Effects of β-blockers in COPD: A Concern for Nonselective β-blockers. Chest 2005; 127: 818–24.
19. Hawkins NM, Macdonald MR, Petri MC et al. Bisoprolol in patient with heart failure and moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. Eur J Heart Fail 2009; 11 (7): 684–90.
20. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клиническая рекомендация. М., 2016. / Hronicheškaja obstruktivnaja bolezni' legkib. Klin. rekomendacii. M., 2016. [in Russian]
21. Евдокимов ВВ, Евдокимова АГ, Федорова ТВ, Теблов КИ. Особенности лечения ХСН у больных с кардиопульмональной патологией. Мед. алфавит. 2016; 2 (16): 46–50. / Evdokimov VV, Evdokimova AG, Fedorova TV, Tebloev KI. Osobenosti lečenija HSN u bol'nyh s kardiopul'monal'noj patologiej. Med. alfavit. 2016; 2 (16): 46–50. [in Russian]

Сведения об авторах

Евдокимов Владимир Вячеславович – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: vvevdokimov@rambler.ru

Коваленко Елена Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Евдокимова Анна Григорьевна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Комиссарова Тина Александровна – врач функциональной диагностики ГБУЗ ГКБ №52

Теблов Константин Иналович – д-р мед. наук, зав. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Воронина Галина Васильевна – сотрудник каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

———— * ————

Системное воспаление как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний: обзор литературы

И.М.Марусенко[✉], И.И.Польская

ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет». 185910, Россия, Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33

[✉]imarusenko@yandex.ru

В обзоре рассматривается проблема системного воспаления как ключевого фактора, влияющего на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у пациентов с аутоиммунными ревматическими заболеваниями. Представлены литературные данные о роли воспаления в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний при ревматоидном артрите, его влиянии на ускоренное развитие атеросклероза. Отдельный раздел посвящен проблеме липидного парадокса. Представлены данные о влиянии традиционных базисных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов на риск сердечно-сосудистых заболеваний при ревматоидном артрите, а также рекомендации EULAR по оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний при ревматоидном артрите.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, системное воспаление, липидный парадокс, риск сердечно-сосудистых катастроф, атеросклероз.

Для цитирования: Марусенко И.М., Польская И.И. Системное воспаление как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний: обзор литературы. CardioСоматика. 2018; 9 (1): 40–46.

Systemic inflammation as a risk factor for cardiovascular disease: review of the literature

I.M.Maruschenko[✉], I.I.Polskaya

Petrozavodsk State University. 185910, Russian Federation, Petrozavodsk, pr. Lenina, d. 33

[✉]imarusenko@yandex.ru

The review shows the problem of systemic inflammation as a key factor influencing the cardiovascular morbidity and mortality in patients with autoimmune rheumatic diseases. Represented literature data on the role of inflammation in the pathophysiology of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis, its impact on the accelerated development of atherosclerosis. A separate section is devoted to the problem of lipid paradox. Review shows data on the influence of the traditional basic anti-inflammatory drugs and genetically engineered biological agents on the risk of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. Also, EULAR recommendations for assessing the risk of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis.

Key words: rheumatoid arthritis, systemic inflammation, lipid paradox, the risk of cardiovascular events, atherosclerosis.

For citation: Maruschenko I.M., Polskaya I.I. Systemic inflammation as a risk factor for cardiovascular disease: review of the literature. Cardiosomatics. 2018; 9 (1): 40–46.

В XXI в., несомненно, можно говорить о росте числа сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В течение последнего десятилетия ССЗ являются ведущей причиной смерти населения в большинстве экономически развитых стран, в том числе и России. Так появился термин «неинфекционная эпидемия заболеваний, обусловленных атеросклерозом».

Такие заболевания, как ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка, системная склеродермия, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит и системный васкулит, имеют разные клинические проявления и иммунопатологические механизмы развития, но в основе всех перечисленных патологий лежит системное воспаление. Эти заболевания, совместно именуемые как аутоиммунные ревматические заболевания, также ассоциируются с предрасположенностью к ССЗ. В настоящее время хорошо известно, что РА ассоциирован с повышенным риском как заболеваемости, так и смертности от ССЗ по сравнению с популяцией в целом. РА повышает риск сердечно-сосудистой смертности до 50% по сравнению с общей популяцией, а ССЗ являются ведущей причиной смерти у пациентов с РА [1, 2–7]. Большие ретроспективные исследования среди пациентов с РА показали, что риск инфаркта миокарда

(ИМ) с поправкой на традиционные факторы риска развития ССЗ увеличивается приблизительно в 2 раза по сравнению с контрольными группами. Два независимых исследования, проведенных недавно, показали, что повышенный риск ССЗ у больных с РА сопоставим с таковым для пациентов с сахарным диабетом типа 2 [8, 9].

Следует отметить, что структура ССЗ у пациентов с РА отличается от таковой в основной популяции. Среди больных с РА значительно чаще выявляются безболевые формы ишемической болезни сердца (ИБС) и внезапная коронарная смерть либо развивается тяжелая хроническая сердечная недостаточность, приводящая к более ранней сердечно-сосудистой смертности [7].

Традиционные факторы риска развития ССЗ, такие как артериальная гипертензия, курение и сахарный диабет типа 2, конечно, способствуют повышению риска смертности у пациентов с РА, но не в полной мере это объясняют. Высокая воспалительная активность, связанная с РА, по-видимому, является одним из ключевых факторов повышенного риска ССЗ. Системное воспаление при РА ассоциировано с ускоренным развитием атеросклероза, а также способностью усугублять негативные влияния традиционных факторов риска [10–12].

Появляются все новые и новые свидетельства того, что бремя чрезмерного воспаления ответственно за липидный парадокс при РА, при котором холестерин, являющийся важным фактором риска развития ССЗ в общей популяции, находится в обратной зависимости с риском ССЗ у пациентов с активным РА [13, 14]. А подавление ассоциированного с РА воспаления приводит к некоторому увеличению уровней липидов, но при этом – к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений [14–17].

Таким образом, изучение механизмов прогрессирования атеросклероза и связанного с ним повышенного риска ССЗ у пациентов с системными заболеваниями в целом и РА в частности представляется интересным в свете современной проблемы неинфекционной эпидемии ССЗ. В этом обзоре мы рассмотрим взаимосвязь между бременем системного воспаления при РА и риском ССЗ, проследим, как воспаление влияет на липидный профиль, а также проанализируем влияние терапии РА на изменения липопротеинов. Кроме того, мы рассмотрим доказательства и обсудим стратегии для выявления наиболее надежного метода мониторинга риска ССЗ у пациентов с РА.

Бремя системного воспаления и риски ССЗ при РА

Было показано, что воспаление является основным фактором риска развития ССЗ, и в настоящее время имеются существенные доказательства того, что уменьшение воспаления снижает риск ССЗ у больных с РА [19–21]. Таким образом, по сравнению с общей популяцией увеличение сердечно-сосудистых событий при РА обусловлено особенностью системного воспаления, связанного с активностью заболевания. В связи с этим применение традиционных методов оценки факторов риска ССЗ (шкала Framingham, оценочные модели Systematic Coronary Risk Evaluation – SCORE) у пациентов с РА недооценивает их риск, так как они не в полной мере учитывают влияние системного воспаления и его искажающего влияния на липидный профиль [14, 22–29].

В 2008 г. метаанализ с использованием данных 24 рандомизированных клинических исследований, включавших 111 758 пациентов с РА, определил стандартизированный коэффициент смертности от сердечно-сосудистых причин как 1,5 (95% обследованных имели значения риска от 1,39 до 1,61) [30]. Однако даже применение множителя 1,5, рекомендованного EULAR (European League Against Rheumatism) для пациентов с РА, которые имеют 2 из 3 критериев дополнительного риска (длительность заболевания более 10 лет; РФ- или АЦЦП-позитивность; наличие внесуставных проявлений) при использовании модифицированной шкалы SCORE (mSCORE) не исключает значимую недооценку риска ССЗ у пациентов с РА [1, 18, 30–32].

Ведущая роль воспаления в патофизиологии ССЗ при РА

Многочисленные данные указывают, что воспаление участвует в патогенезе атеросклероза и ССЗ популяции в целом [19, 20–21]. Эпидемиологические исследования показывают, что ряд провоспалительных молекул, таких как С-реактивный белок (СРБ), фибриноген и цитокины воспаления, участвуют в опосредовании этого процесса [33–35]. Уровни этих провоспалительных молекул и цитокинов повыше-

ны у пациентов с РА; они не только способствуют эндотелиальной дисфункции и формированию структурной аномалии сосудов, но также вызывают появление других факторов риска развития ССЗ, таких как изменения в уровнях липидов, резистентность к эндогенному инсулину и окислительный стресс [36–38]. Так, на популяции больных с РА многие исследования показали значительную связь между маркерами воспаления, в частности скоростью оседания эритроцитов (СОЭ) и риском ССЗ [14, 22, 23].

Каким образом воспаление приводит к ускоренному развитию атеросклероза при РА?

Воспаление участвует во всех стадиях развития атеросклероза, от процесса образования бляшки до ее возможной дестабилизации и разрыва [3, 28, 44]. Атеросклероз и РА имеют много общих путей развития, а механизмы, приводящие к воспалению синовиальной оболочки, аналогичны выявленным в нестабильной атеросклеротической бляшке [24, 38]. Например, высокие уровни фактора некроза опухоли (ФНО), интерлейкина (ИЛ)-6 и ИЛ-1, связанные с РА, также играют центральную роль в прогрессировании атеросклероза [24]. Уровень ИЛ-6 в ряде исследований показал значительно большее влияние на риск развития атеросклероза у пациентов с РА, независимо от традиционных факторов риска ССЗ.

Кроме того, было показано, что острофазовые белки (APRs), как правило, повышенные при РА, связаны с субклиническим атеросклерозом, подтвержденным по увеличению толщины интима-медиа (ТИМ). В общей популяции уровень СРБ является независимым предиктором риска развития ССЗ, в частности ИМ, а среди пациентов с РА уровень СРБ увеличивается прямо пропорционально росту количества атеросклеротических бляшек и ТИМ [27, 45, 46].

Примечательно, что более высокие уровни ИЛ-6 связаны с повышенной смертностью у пациентов с острым коронарным синдромом [47], а также повышенным риском повторного ИМ у здоровых мужчин [48]. Два недавних крупномасштабных исследования генетических маркеров и биомаркеров атеросклероза выявили, что ИЛ-6-рецептор (ИЛ-6R) играет ключевую роль в развитии ИБС, таким образом, было высказано предположение, что блокада ИЛ-6R может считаться потенциальным терапевтическим подходом для профилактики ИБС [44, 49].

Влияние воспаления на дислипидемию при РА

При РА воспаление связано с парадоксальной инверсией обычного соотношения между риском ССЗ и уровнем липидов [14, 44, 50]. Аналогичное обратное отношение наблюдалось также и при других хронических воспалительных заболеваниях: при сепсисе, раке и после недавно перенесенного ИМ, когда повышение СРБ ассоциировалось с более низким уровнем циркулирующих липидов [51–55]. Эта зависимость также отмечена в ближайший период после хирургических вмешательств, где обратная ассоциация наблюдается между ИЛ-6 и повышением уровня холестерина [56]. Важно отметить, что в ряде исследований было продемонстрировано увеличение уровней липидов на фоне успешного снижения активности РА [57]. Так, эти наблюдения показывают, что традиционная трактовка липидных профилей для оценки риска развития ССЗ у населения в целом может быть искажена активностью заболевания у пациентов с РА [14, 50].

Липидный парадокс

Парадигма, при которой повышение воспалительного бремени при РА ассоциируется с понижением уровней липидов, была названа липидным парадоксом и описана также при других воспалительных заболеваниях. Механизмы, с помощью которых воспалительный процесс может привести к этим липидным изменениям, полностью не поняты, но, предположительно, могут включать подавление ретикулоэндотелиальной системы и снижение синтеза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [14, 44, 50, 51–56]. Вполне возможно, что под влиянием высокого воспалительного бремени чрезмерное производство белков острой фазы (APR) может нарушить обмен холестерина в печени или препятствовать его нормальному производству. Кроме того, СРБ опосредует поглощение и окисление ЛПНП макрофагами, индуцирует отложение ЛПНП и увеличивает поглощение ЛПНП гепатоцитами [58, 59].

Воспалительная активность при РА ассоциируется как с качественными, так и с количественными изменениями в структуре липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), которые играют многочисленные противовоспалительные и атеропротективные роли за счет обеспечения обратного транспорта холестерина плазмы в печень и предотвращения окисления ЛПНП [60]. Эта защитная функция может быть нарушена в ходе патологических процессов, что и ускоряет развитие ССЗ [61, 62]. Молекулярные исследования показали, что субфракции в составе ЛПВП, взятых от больных с РА, были значительно изменены, и это привело к потере противовоспалительной функции, а также способности обеспечивать обратный транспорт холестерина [60, 63, 64]. Другие подобные работы показали, что именно оценка противовоспалительной природы ЛПВП может быть более чувствительным маркером ССЗ, чем абсолютные уровни ЛПВП. Хорошим примером этого является исследование ингибиторов белка-переносчика эфиров холестерина – дальцетрапида и торцетрапида, в котором уровни циркулирующих ЛПВП были увеличены даже на 30–70% у больных с РА, однако не наблюдалось никакого дополнительного кардиопротективного действия [65, 66]. Таким образом, эти результаты показывают, что количественные и качественные изменения должны учитываться при оценке липидного профиля пациента с РА.

Влияние традиционных базисных противовоспалительных препаратов на риск ССЗ при РА

Традиционные базисные противовоспалительные препараты (БПВП), такие как метотрексат, сульфасалазин и гидроксихлорохин, играют защитную роль в развитии ССЗ [67]. Механизмы, посредством которых использование БПВП влияет на риск ССЗ, плохо изучены, но подтверждают гипотезу, что уменьшение воспаления имеет большое значение для снижения риска развития ССЗ. Из традиционных БПВП метотрексат является «золотым стандартом» в лечении РА [68]. Тем не менее механизмы, лежащие в основе его противовоспалительных свойств, до сих пор не полностью понятны.

Метотрексат увеличивает уровни общего холестерина (ОХС), ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов при РА. Однако его назначение приводит к нормализации уровней липидов у «здоровых» лиц. Кроме того, это увеличение липидов не повышает риск ССЗ. Напротив, есть свидетельства из систематических обзоров

и больших наблюдательных исследований, в которых терапия метотрексатом уменьшала ССЗ и смертность у пациентов с РА, хотя выводы следует интерпретировать с осторожностью. Потенциальные механизмы снижения риска ССЗ на фоне терапии метотрексатом также не очень хорошо изучены [69–71], хотя подавление воспаления может частично объяснить выявленные кардиопротективные эффекты метотрексата. В настоящее время проводится исследование по оценке влияния терапии низкими дозами метотрексата (15–20 мг/нед) на исходы ССЗ (A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Event-driven Trial of Weekly Low-dose Methotrexate – LDM in the Prevention of Cardiovascular Events Among Stable Coronary Artery Disease Patients With Type 2 Diabetes or Metabolic Syndrome). Результат этого исследования будет иметь большое клиническое значение, а положительный вывод станет решающим подтверждением воспалительной гипотезы атеротромбоза и, как следствие, подтвердит ведущую роль воспаления в развитии ССЗ [72].

Биологические агенты: ФНО-ингибиторы и риск ССЗ при РА

ФНО- α – это ключевой цитокин при хроническом воспалении. В ряде исследований показано его влияние на метаболизм липидов, инсулинорезистентность и функцию эндотелия [73, 74].

Анти-ФНО-терапия уменьшает воспаление, включая уровни СРБ и СОЭ [75, 76], изменяет спектр липопротеинов, а в комбинации с метотрексатом или другими БПВП ассоциируется со снижением риска развития ССЗ у пациентов с РА [77–80]. Метаанализы показывают, что блокада ФНО, как правило, связана со значительным увеличением ЛПВП, ОХС и триглицеридов при РА [57, 77], но недавно выполненное исследование предполагает, что анти-ФНО-терапия может значительно увеличить ЛПНП [78]. Примечательно, что большинство исследований показывают: отношение липидов, ОХС, ЛПВП заметно не изменяется на фоне анти-ФНО-терапии или эти изменения незначительны ($\leq 25\%$). Систематические обзоры показали связь между анти-ФНО-терапией и уменьшением риска ССЗ при РА [80, 81], с общим снижением риска всех сердечно-сосудистых событий на 54%, несмотря на увеличение уровня липидов [81]. Менее достоверная ассоциация была выявлена при оценке влияния на риск развития отдельных событий: ИМ, инсульт и сердечная недостаточность, но эти данные могут быть сопоставимы с пациентами, получавшими другие БПВП, связанные со снижением риска ССЗ, включая метотрексат [69, 80].

Интересно, что некоторые исследования демонстрируют значимость именно уровня ответа на анти-ФНО-терапию, у ответчиков определяется значительно более низкий риск ССЗ в сравнении с неответчиками [77, 80]. Хотя данные исследования имеют, как правило, малую выборку и некоторые методологические вопросы, анти-ФНО-терапия показала способность модифицировать другие факторы, связанные с риском ССЗ и атеросклероза при РА, в том числе уменьшение эндотелиальной дисфункции, антиоксидантного потенциала ЛПВП [82–85] и улучшение чувствительности к инсулину [74].

Биологические агенты: ИЛ-6R-блокаторы и риск ССЗ при РА

Тоцилизумаб ингибирует ИЛ-6 путем блокады ИЛ-6R, в результате чего развивается сильное и

Рекомендации EULAR по контролю риска сердечно-сосудистых заболеваний при РА [1]	
1	РА должен рассматриваться как состояние, ассоциированное с повышенным риском ССЗ. Повышение риска обусловлено как наличием традиционных факторов риска, так и бременем системного воспаления
2	Адекватный контроль активности заболевания необходим для снижения риска ССЗ
3	Оценка риска ССЗ, согласно национальным рекомендациям, показана всем пациентам с РА. Оценка риска должна проводиться повторно при изменении противоревматической терапии
4	Модель шкалы оценки риска должна быть адаптирована для пациентов с РА путем применения множителя 1,5. Этот множитель должен использоваться, если у пациента с РА выявляется 2 из 3 следующих критериев: 1) продолжительность болезни более 10 лет 2) позитивность по РФ или АЦЦП 3) наличие внесуставных проявлений РА
5	Соотношение ОХС/ЛПВП должно использоваться при оценке риска по шкале SCORE
6	Все инвазивные диагностические вмешательства должны проводиться в соответствии с национальными рекомендациями
7	Статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны – препараты выбора в лечении ССЗ
8	Влияние коксибов и большинства НПВП на риск ССЗ недостаточно изучено и требует дальнейших исследований. Однако необходимо с большой осторожностью назначать данную группу препаратов у пациентов с задокументированной сердечно-сосудистой патологией или наличием факторов риска ССЗ
9	Применение кортикостероидов в низких дозах возможно
10	Рекомендован отказ от курения
Примечание. РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.	

устойчивое воздействие на воспаление с быстрой нормализацией СРБ и СОЭ [86–90]. Исследования показали, что терапия тоцилизумабом связана с увеличением уровней липидов в контексте со снижением уровня воспалительных маркеров [86, 88, 91–95].

Механизмы, с помощью которых тоцилизумаб увеличивает уровень липидов, еще не полностью изучены, особенно после выявления полиморфизма ИЛ-6R и появления функциональных вариантов, не имеющих никакого влияния на концентрации липидов. Однако данная терапия действительно повышает уровни циркулирующего ИЛ-6 при одновременном снижении уровня острофазовых белков [49].

Важно отметить, что, как и при анти-ФНО-терапии, все основные липопротеины – ЛПВП, ОХС, ЛПНП и триглицериды – увеличиваются при лечении тоцилизумабом, а отношения ЛПНП к ЛПВП и триглицеридов к ЛПВП остаются относительно стабильными. Эти коэффициенты, как известно, более тесно связаны с риском ССЗ, чем индивидуальные уровни липидов, которые могут быть искажены эффектом воспаления [19, 96, 97].

Отношение аполипопротеина В (АpoВ) к аполипопротеину А1 (АpoА1), которое, как показано, может предсказать риск ССЗ более точно, чем любой другой индекс холестерина, оставалось стабильным в течение 6 мес лечения тоцилизумабом [88, 98, 99].

В двойном слепом исследовании IV фазы адалимумаба (ADalimumab ACTemrA – ADACTA), в котором оценивались эффекты монотерапии тоцилизумабом против монотерапии адалимумабом у пациентов с РА и непереносимостью метотрексата, у большего числа пациентов в группе тоцилизумаба, чем в группе адалимумаба, возросли уровни ЛПВП наряду со значительно более выраженным уменьшением уровней СРБ, СОЭ, DAS28 и других параметров активности заболевания при оценке на 24-й неделе [100]. Качественные изменения в липидных субфракциях при терапии тоцилизумабом были оценены в исследовании MEASURE. Так, терапия тоцилизумабом не способствовала увеличению концентрации мелких плотных частиц ЛПНП, которые считаются проатерогенными, по сравнению с монотерапией метотрексатом. В отличие от этого, малые и средние частицы ЛПВП, считающиеся антиатерогенными, значительно увеличивались на фоне терапии тоцилизумабом. Интересно, что исследование также продемон-

стрировало значительные изменения в уровнях ЛПВП-ассоциированного сывороточного амилоида А (SAA) и фосфолипазы А2 (sPLA2-IIa) в группе тоцилизумаба.

Рекомендации EULAR по оценке риска ССЗ при РА

Рекомендации EULAR по контролю ССЗ, основанные на систематическом обзоре литературы и мнении междисциплинарной целевой группы, являются отправной точкой для выявления и совершенствования контроля риска ССЗ у пациентов с РА.

Учитывая высокий уровень системной воспалительной активности, которая характеризует РА и рассматривается в качестве ключевого фактора риска развития ССЗ, наряду с увеличением распространенности традиционных факторов риска, рекомендации EULAR подчеркивают важность адекватного контроля заболевания с целью снижения риска развития ССЗ. Эффективная коррекция риска ССЗ, скорее всего, представляет собой не только адекватное лечение обычных факторов риска, но и полноценный и устойчивый контроль активности заболевания [31]. Совместное влияние воспаления на состав частиц липидов, а также феномен липидного парадокса при РА усложняет интерпретацию уровня циркулирующих липидов и потенциально ограничивает их ценность в качестве маркера риска ССЗ [14, 50].

Кроме того, при вторичном анализе смертности, ассоциированной с уровнем АpoВ в исследовании AMORIS, была найдена менее выраженная взаимосвязь между уровнем ОХС и частотой острого ИМ среди пациентов с РА, чем в общей популяции [101]. Это позволяет предположить, что традиционное понимание гиперхолестеринемии как фактора риска ССЗ не может применяться для пациентов с РА, а уровни липидов у пациентов с РА не могут быть определяющими факторами в трактовке риска ССЗ. Таким образом, EULAR предлагает алгоритм оценки риска ССЗ для пациентов с РА (см. таблицу). Кроме того, при использовании стандартных оценочных шкал, таких как SCORE, расчет суммарного риска ССЗ должен проводиться с учетом дополнительного множителя 1,5 [102–104].

Мощное подавление воспаления биологической терапией РА сопровождается увеличением параметров липидов, которые обычно связаны с повышенным риском ССЗ в общей популяции. Таким образом,

для того чтобы надлежащим образом контролировать уровни липидов у больных с РА, целесообразно пересмотреть липидные профили пациентов после купирования воспаления. Далее липидный профиль у больного с РА можно мониторировать и при необходимости корректировать гиполипидемическими препаратами в соответствии с национальными рекомендациями.

Стратегия Treat to Target (T2T) с ремиссией или низкой активностью заболевания как основной клинической целью лечения с момента первичной диагностики РА представляется весьма эффективной для быстрого уменьшения воспаления и достижения жесткого контроля активности заболевания.

Вывод

Риск ССЗ при РА увеличивается до того же масштаба, что и при сахарном диабете типа 2. Это связано с наличием бремени системного воспаления при РА, а также увеличением распространенности традиционных факторов риска. Эффективная терапия РА способна повысить уровень ОХС и ЛПВП, хотя в свете липидного парадокса при РА преимущества подавления воспаления перевешивают риск липидных изменений, которые могли бы в противном случае считаться неблагоприятными. Таким образом, подавление воспаления через жесткий и устойчивый контроль заболевания имеет важное значение не только для снижения риска развития ССЗ, но и для обеспечения точного скрининга пациентов с высоким риском ССЗ, несмотря на то что оптимальный подход для идентификации пациентов с РА с повышенным риском ССЗ до сих пор не полностью установлен.

Литература/References

- Peters MJ, Symmons DP, McCarey D et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 325–31.
- Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 107: 1303–7.
- de Groot L, Posthumus MD, Kallenberg CG, Bijl M. Risk factors and early detection of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Invest* 2010; 40: 835–42.
- Gullick NJ, Scott DL. Co-morbidities in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011; 25: 469–83.
- Meune C, Touze E, Trinquart L, Allanore Y. High risk of clinical cardiovascular events in rheumatoid arthritis: levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis* 2010; 103: 253–61.
- Gremese E, Ferraccioli G. The metabolic syndrome: the crossroads between rheumatoid arthritis and cardiovascular risk. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 582–9.
- Gabriel SE. Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2008; 121 (Suppl. 1): S9–14.
- Peters MJ, van Halm VP, Voskuyl AE et al. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1571–9.
- Lindhardsen J, Ablehoff O, Gislason GH et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 929–34.
- Dessein PH, Joffe BI, Veller MG et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 435–42.
- Boyer JF, Gourraud PA, Cantagrel A et al. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2011; 78: 179–83.
- Ku LA, Imboden JB, Hsue PY, Ganz P. Rheumatoid arthritis: model of systemic inflammation driving atherosclerosis. *Circ J* 2009; 73: 977–85.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143–421.
- Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 482–7.
- Steiner G, Urowitz MB. Lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis: mechanisms and the impact of treatment. *Semin Arthritis Rheum* 2009; 38: 372–81.
- Peters MJ, Vis M, van Halm VP et al. Changes in lipid profile during infliximab and corticosteroid treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 958–61.
- Schimmel EK, Yazici Y. Increased lipid levels but unchanged atherogenic index in rheumatoid arthritis patients treated with biologic disease modifying antirheumatic drugs: published experience. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 446–51.
- Gossec L, Salejan F, Nataf H et al. Challenges of cardiovascular risk assessment in the routine rheumatology outpatient setting: an observational study of 110 rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res* 2013; 65: 712–7.
- Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE et al. American Association of Clinical Endocrinologists' guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis. *Endocr Pract* 2012; 18: 1–78.
- Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011; 473: 317–25.
- Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nat Immunol* 2011; 12: 204–12.
- Imjala L, Moller B, Ljung L et al. Cardiovascular events in early RA are a result of inflammatory burden and traditional risk factors: a five year prospective study. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: R131.
- Book C, Saxne T, Jacobsson LT. Prediction of mortality in rheumatoid arthritis based on disease activity markers. *J Rheumatol* 2005; 32: 430–4.
- Crilly MA, Kumar V, Clark HJ et al. Arterial stiffness and cumulative inflammatory burden in rheumatoid arthritis: a dose-response relationship independent of established cardiovascular risk factors. *Rheumatology* 2009; 48: 1606–12.
- Graf J, Scherzer R, Grunfeld C, Imboden J. Levels of C-reactive protein associated with high and very high cardiovascular risk are prevalent in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2009; 4: e6242.
- del Rincon I, Freeman GL, Haas RW et al. Relative contribution of cardiovascular risk factors and rheumatoid arthritis clinical manifestations to atherosclerosis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3413–23.
- Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Pineiro A et al. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 1219–23.
- Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 722–32.
- Wallberg-Jonsson S, Jobansson H, Ohman ML, Rantapaa-Dahlqvist S. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset. *J Rheumatol* 1999; 26: 2562–71.
- Crowson CS, Gabriel SE. Towards improving cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis: the need for accurate risk assessment. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 719–21.
- Dessein PH, Semb AG. Could cardiovascular disease risk stratification and management in rheumatoid arthritis be enhanced? *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1743–6.

32. Arts EE, Popa C, Den Broeder AA et al. Performance of four current risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; Jan 3. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204024
33. Danesh J, Kaptoge S, Mann AG et al. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review. *PLoS Med* 2008; 5: e78.
34. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 132–40.
35. Danesh J, Lewington S, Thompson SG et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA* 2005; 294: 1799–809.
36. Schultz O, Oberhauser F, Saech J et al. Effects of inhibition of interleukin-6 signalling on insulin sensitivity and lipoprotein(a) levels in human subjects with rheumatoid diseases. *PLoS One* 2010; 5: e14328.
37. Chung CP, Oeser A, Solus JF et al. Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2105–12.
38. Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2008; 121 (Suppl. 1):S21–31.
39. Kallionoudis E, Papagoras C, Drosos AA. Current and future role of methotrexate in the therapeutic armamentarium for rheumatoid arthritis. *Int J Clin Rheumatol* 2012; 7: 179–89.
40. Saiki O, Takao R, Naruse Y et al. Infliximab but not methotrexate induces extra-high levels of VLDL-triglyceride in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34: 1997–2004.
41. Navarro-Millan I, Charles-Schoeman C, Yang S et al. Changes in lipoproteins associated with methotrexate or combination therapy in early rheumatoid arthritis: results from the treatment of early rheumatoid arthritis trial. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1430–8.
42. Miller AM, McInnes IB. Cytokines as therapeutic targets to reduce cardiovascular risk in chronic inflammation. *Curr Pharm Des* 2011; 17: 1–8.
43. Rbo YH, Chung CP, Oeser A et al. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1580–5.
44. Robertson J, Peters MJ, McInnes IB, Sattar N. Changes in lipid levels with inflammation and therapy in RA: a maturing paradigm. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9: 513–23.
45. Ridker PM, Buring JE, Shih J et al. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98: 731–3.
46. Del Rincon I, Williams K, Stern MP et al. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1833–40.
47. Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G et al. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation* 1999; 99: 2079–84.
48. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 101: 1767–72.
49. IL6R Genetics Consortium Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Butterworth AS et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet* 2012; 379: 1205–13.
50. Choy E, Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 460–9.
51. Marik PE. Dyslipidemia in the critically ill. *Crit Care Clin* 2006; 22: 151–9, viii.
52. Vermont CL, den Brinker M, Kakeci N et al. Serum lipids and disease severity in children with severe meningococcal sepsis. *Crit Care Med* 2005; 33: 1610–5.
53. Alexopoulos CG, Pournaras S, Vaslamatzis M et al. Changes in serum lipids and lipoproteins in cancer patients during chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 30: 412–6.
54. Watson WC, Buchanan KD, Dickson C. Serum cholesterol levels after myocardial infarction. *Br Med J* 1963; 2: 709–12.
55. MBewu AD, Durrington PN, Bulleid S, Mackness MI. The immediate effect of streptokinase on serum lipoprotein(a) concentration and the effect of myocardial infarction on serum lipoprotein(a), apolipoproteins A1 and B, lipids and C-reactive protein. *Atherosclerosis* 1993; 103: 65–71.
56. Akgun S, Ertel NH, Mosenthal A, Oser W. Postsurgical reduction of serum lipoproteins: interleukin-6 and the acute-phase response. *J Lab Clin Med* 1998; 131: 103–8.
57. Daien CI, Dunny Y, Barnette T et al. Effect of TNF inhibitors on lipid profile in rheumatoid arthritis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 862–8.
58. Singh U, Dasu MR, Yancey PG et al. Human C-reactive protein promotes oxidized low density lipoprotein uptake and matrix metalloproteinase-9 release in Wistar rats. *J Lipid Res* 2008; 49: 1015–23.
59. Wang X, Liao D, Bharadwaj U et al. C-reactive protein inhibits cholesterol efflux from human macrophage-derived foam cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 519–26.
60. Berrougui H, Momo CN, Khalil A. Health benefits of high-density lipoproteins in preventing cardiovascular diseases. *J Clin Lipidol* 2012; 6: 524–33.
61. Charles-Schoeman C, Lee YY, Grijalva V et al. Cholesterol efflux by high density lipoproteins is impaired in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1157–62.
62. Van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC et al. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *J Clin Invest* 1995; 96: 2758–67.
63. Raterman HG, Levels H, Voskuyl AE et al. HDL protein composition alters from proatherogenic into less atherogenic and pro-inflammatory in rheumatoid arthritis patients responding to rituximab. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 560–5.
64. Jamiński A, Levels JH, van den Oever IA, Nurmohamed MT. High-density lipoprotein profiling changes in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: a cohort study. *J Rheumatol* 2013; 40: 825–30.
65. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 367: 2089–99.
66. Zhao L, Jin W, Rader D et al. A translational medicine perspective of the development of torcetrapib: does the failure of torcetrapib development cast a shadow on future development of lipid modifying agents, HDL elevation strategies or CETP as a viable molecular target for atherosclerosis? A case study of the use of biomarkers and translational medicine in atherosclerosis drug discovery and development. *Biochem Pharmacol* 2009; 78: 315–25.
67. Van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JW et al. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R151.
68. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 964–75.
69. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology* 2010; 49: 295–307.
70. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 1173–7.

71. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1100–4.
72. Schiff MH, Kremer JM, Jabreis A et al. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: R141.
73. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008; 117: 244–79.
74. Stagakis I, Bertsias G, Karvounaris S et al. Anti-tumor necrosis factor therapy improves insulin resistance, beta cell function and insulin signaling in active rheumatoid arthritis patients with high insulin resistance. *Arthritis Res Ther* 2012; 14: R141.
75. Wijbrandts CA, van Leuwen SI, Boom HD et al. Sustained changes in lipid profile and macrophage migration inhibitory factor levels after anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1316–21.
76. Sattar N, Crompton P, Cherry L et al. Effects of tumor necrosis factor blockade on cardiovascular risk factors in psoriatic arthritis: a double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 831–9.
77. Van Stijl AM, Peters MJ, Knol DL et al. The effect of TNF- α blocking therapy on lipid levels in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41: 393–400.
78. Curtis JR, John A, Baser O. Dyslipidemia and changes in lipid profiles associated with rheumatoid arthritis and initiation of anti-TNF therapy. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 1282–91.
79. Popa C, Netea MG, Radstake T et al. Influence of antitumour necrosis factor therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 303–5.
80. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J et al. Tumor necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology* 2011; 50: 518–31.
81. Barnabe C, Martin BJ, Ghali WA. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor alpha therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2011; 63: 522–9.
82. Wong M, Oakley SP, Young L et al. Infliximab improves vascular stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1277–84.
83. Hurlimann D, Forster A, Noll G et al. Anti-tumor necrosis factor- α treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2002; 106: 2184–7.
84. McKellar GE, McCarey DW, Sattar N, McInnes IB. Role for TNF in atherosclerosis? Lessons from autoimmune disease. *Nat Rev Cardiol* 2009; 6: 410–7.
85. Del Porto F, Lagana B, Lai S et al. Response to antitumour necrosis factor alpha blockade is associated with reduction of carotid intima-media thickness in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2007; 46: 1111–5.
86. Emery P, Keystone E, Tony HP et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to antitumour necrosis factor biologics: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1516–23.
87. Jones G. The AMBITION trial: tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6: 189–95.
88. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2968–80.
89. Greenberg JD, Kremer JM, Curtis JR et al. Tumor necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis.
90. Kremer JM, Blanco R, Brzosko M et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 609–21.
91. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 987–97.
92. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2817–29.
93. Nishimoto N, Ito K, Takagi N. Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of six initial trials and five long-term extensions. *Mod Rheumatol* 2010; 20: 222–32.
94. Kawasbiri SY, Kawakami A, Yamasaki S et al. Effects of the anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2011; 31: 451–6.
95. Nishimoto N, Hasbimoto J, Miyasaka N et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1162–7.
96. Natarajan S, Glick H, Criqui M et al. Cholesterol measures to identify and treat individuals at risk for coronary heart disease. *Am J Prev Med* 2003; 25: 50–7.
97. Kannel WB. Risk stratification of dyslipidemia: insights from the Framingham Study. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2005; 3: 187–93.
98. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–52.
99. Sniderman AD, Jungner I, Holme I et al. Errors that result from using the TC/HDL C ratio rather than the apoB/apoA-I ratio to identify the lipoprotein-related risk of vascular disease. *J Intern Med* 2006; 259: 455–61.
100. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 2013; 381: 1541–50.
101. Semb AG, Kvien TK, Aastveit AH et al. Lipids, myocardial infarction and ischaemic stroke in patients with rheumatoid arthritis in the Apolipoprotein-related Mortality Risk (AMORIS) Study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1996–2001.
102. Holmquist ME, Wedren S, Jacobsson LT et al. No increased occurrence of ischemic heart disease prior to the onset of rheumatoid arthritis: results from two Swedish population-based rheumatoid arthritis cohorts. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2861–9.
103. Holmquist ME, Wedren S, Jacobsson LT et al. Rapid increase in myocardial infarction risk following diagnosis of rheumatoid arthritis amongst patients diagnosed between 1995 and 2006. *J Intern Med* 2010; 268: 578–85.
104. Sodergren A, Karp K, Boman K et al. Atherosclerosis in early rheumatoid arthritis: very early endothelial activation and rapid progression of intima media thickness. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R158.

Сведения об авторах

Марусенко Ирина Михайловна – проф. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ПетрГУ. E-mail: imarusenko@yandex.ru

Польская Ирина Игоревна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ПетрГУ. E-mail: irina_polskaya82@mail.ru

Роль неалкогольной жировой болезни печени в развитии сердечно-сосудистых заболеваний

Р.А.Еганян✉

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

В обзоре описаны патогенетические механизмы взаимосвязи между сердечно-сосудистыми заболеваниями и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), что является обоснованием для выбора терапевтических мишеней вмешательства. Обсуждены роли инсулинорезистентности, оксидативного стресса, воспаления, дислипидемии, кишечной микрофлоры, наследственности в патологической связи между НАЖБП и кардиометаболическими нарушениями. Приводятся современные данные отечественных и зарубежных ученых о распространенности, этиологии, патогенезе, клинической картине и лечении данного коморбидного состояния. Даны сведения о развитии субклинического и клинического атеросклероза, а также концепция гепатокардиального континуума. В лечении НАЖБП главная роль отводится устранению или коррекции этиопатогенетических факторов развития заболевания избыточной массе тела, ожирению, инсулинорезистентности, гипергликемии, гиперлипидемии. Особое внимание уделено вопросам диетологического комплексного вмешательства и влияния разных компонентов питания на состояние сердечно-сосудистой системы и печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит, резистентность к инсулину, кардиоваскулярный риск, кардиометаболические нарушения, атеросклероз

Для цитирования: Еганян Р.А. Роль неалкогольной жировой болезни печени в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. CardioСоматика. 2018; 9 (1): 47–53.

The role of non-alcoholic fatty liver disease in the development of cardiovascular diseases

R.A.Eganian✉

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
✉eganyan@km.ru

The review describes the pathogenetic mechanisms of the relationship between cardiovascular disease and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), which is the rationale for selecting therapeutic targets for intervention. The role of insulin resistance, oxidative stress, inflammation, dyslipidemia, intestinal microflora, heredity in the pathological relationship between NAFLD and cardiometabolic disorders are discussed. Present-day data of domestic and foreign scientists on prevalence, etiology, pathogenesis, clinical picture and treatment of this comorbid state are presented. Information is given on the development of subclinical and clinical atherosclerosis, as well as the concept of the hepatocardial continuum. In the treatment of NAFLD, the main role is given to the elimination or correction of etiopathogenetic factors of the development of the disease, excessive body weight, obesity, insulin resistance, hyperglycemia, hyperlipidemia. Particular attention is paid to the issues of dietetic complex intervention and the influence of various nutrition components on the state of the cardiovascular system and the liver.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, steatohepatitis, insulin resistance, cardiovascular risk, cardiometabolic disorders, atherosclerosis.

For citation: Eganian R.A. The role of non-alcoholic fatty liver disease in the development of cardiovascular diseases. Cardio-somatics. 2018; 20 (1): 47–53.

Неалкогольная жировая болезнь печени – НАЖБП (жировой гепатоз, стеатоз, жировая инфильтрация, жировая дистрофия печени) – это хроническое заболевание, при котором происходят накопление жировых компонентов в нормальных клетках печени, перерождение гепатоцитов в жировую ткань, т.е. ожирение печени. НАЖБП включает широкий спектр заболеваний печени, начиная от стеатоза, как правило, доброкачественного состояния, до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), который может, в свою очередь, прогрессировать до фиброза печени и цирроза.

Печень – важный орган, участвующий в регуляции белкового, углеводного и жирового обмена, в процессах пищеварения, обладающий антиоксидантной, обезвреживающей функцией. И так как печень обладает огромным количеством функций, взаимодействие этого органа с другими не ограничивается пределами пищеварительной системы.

НАЖБП – многофакторная патология

Факторами риска (ФР) развития НАЖБП являются ожирение, особенно абдоминальное, сахарный диабет типа 2 (СД 2), гиперлипидемия, голодание (резкое снижение массы тела), избыточный бактериальный рост в кишечнике, прием некоторых лекарственных препаратов (кортикостероиды, антиаритмические препараты, противоопухолевые, нестероидные противовоспалительные препараты, синтетические эстрогены, некоторые антибиотики и др.). И более чем 90% лиц с этой патологией имеют одно и более из этих состояний [1]. А пациенты с метаболическим синдромом (МС) имеют самый большой риск возникновения и прогрессирования такой патологии.

Так, по данным Л.К.Пальговой (2017 г.) 80,5% лиц с НАЖБП имели избыточную массу тела с индексом массы тела 27 кг/м² и более, 59,2% – ожирение, 67,2% – абдоминальное ожирение, 68,6% – гиперлипидемию,

22,5% – СД 2 и только 7,6% не имели сопутствующих заболеваний [2].

Около 1/4 населения развитых стран страдают НАЖБП. Это объясняется, с одной стороны, несбалансированным питанием населения этих стран с избыточным потреблением жиров, особенно промышленно переработанных трансжиров, с дефицитом потребления безопасной качественной полноценной пищи без консервантов и других пищевых добавок, с другой – ростом распространенности ожирения [3].

Вот почему специалисты уделяют особое внимание скринингу на НАЖБП при ожирении, акцентируя внимание на том, что у пациентов с индексом массы тела 30 кг/м² и более (или 25 кг/м² и более, но с накоплением висцерального жира или дисфункциональной жировой тканью) может проявляться НАЖБП с отклонением от нормы ферментов печени или без такового [4–6].

При висцеральном ожирении адипоциты висцеральной жировой ткани секретируют свободные жирные кислоты (СЖК) непосредственно в воротную вену печени, что в сочетании с повышением глюкозы в крови приводит к увеличению синтеза в печени триглицеридов, аполипопротеина В, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и очень низкой плотности. Снижается также содержание липопротеидов высокой плотности. СЖК, в избытке поступающие с пищей, вызывают структурные изменения фосфолипидов клеточных мембран и нарушение экспрессии генов, контролирующей проведение сигнала инсулина в клетку. Повреждение клеточных мембран усиливает инсулинорезистентность (ИР) гепатоцита, что способствует дальнейшему развитию гиперинсулинемии, гипертриглицеридемии и гиперлипидемии. Оно вызывает повреждение эндотелиоцитов и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что и способствует развитию атеросклероза.

Кроме того, макрофаги жировой ткани при ожирении в большей степени продуцируют провоспалительные цитокины, которые, вызывая снижение уровня адипонектина с антиатерогенными свойствами, могут представлять собой еще один возможный механизм коморбидности НАЖБП и сосудистого заболевания [7]. И, наоборот, неблагоприятный адипоцитокиновый профиль и гормональный дисбаланс влияют на топику развития жировой ткани и нарастание массы тела и ИР.

Печень является центром производства классических биомаркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции. Провоспалительные цитокины являются главными стимулами, ответственными за повышенную продукцию печенью С-реактивного белка, фибриногена и других белков острой фазы воспаления. Было показано, что уровни фибриногена и С-реактивного белка, которые являются известными ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), увеличиваются у пациентов с НАЖБП, особенно у пациентов с НАСГ. Этот воспалительный путь также характерен и для ССЗ. Пациенты при развитии процесса обочного гепатоза и трансформации его в НАСГ могут быть подвержены еще более высокому риску ССЗ [8].

Единого хорошо изученного механизма развития НАЖБП не существует. Он является сложным многофакторным процессом, включающим комплекс взаимодействий между ИР, оксидативным стрессом, ненормальным адипоцитокиновым профилем, эндотелиальной дисфункцией, липидными нарушениями и активацией воспалительного каскада [9, 10].

Оксидативный стресс с повреждением митохондриальных продуктами β-пероксисомного и α-микросомального окисления жирных кислот, а также повреждением мембран гепатоцитов, запускающих механизм апоптоза, имеет существенное значение в патогенезе атеросклеротических осложнений и дестабилизации атеросклеротической бляшки.

Доказана также роль кишечной микрофлоры, которая опосредованно, за счет попадания липополисахаридов грамотрицательных бактерий в портальный кровоток, активирует через TLR4-рецепторы иннатный (неспецифический) иммунный ответ и приводит к развитию воспаления и активации продукции фиброзного матрикса. Нарушение кишечной микрофлоры вызывает повышение липополисахаридов, плазменного эндотоксина в портальной вене. Высокие уровни эндотоксина в крови воротной вены создают условия для активации купферовских клеток. Они выделяют множество различных медиаторов: фактор некроза опухоли α, интерлейкины (ИЛ), простагландины, активные формы кислорода и т.д., которые обладают прямым цитотоксическим действием. Кроме того, при истощении функции купферовских клеток из-за липоматоза страдает и детоксикационная функция печени [11].

В последние годы активно изучается проблема наследственной предрасположенности к развитию НАСГ у пациентов с НАЖБП, а также прогрессированию фиброза печени: показано значение полиморфизма генов адипонутрина (PNPLA3), рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (PPAR), а также белков, участвующих в обмене липидов, инсулина, реакциях оксидативного стресса (например, циклооксигеназы-2) [12].

Распространенность НАЖБП

НАЖБП является новой проблемой общественного здравоохранения во всем мире, так как ее распространенность достигает эпидемических масштабов [13–16].

Данные о распространенности НАЖБП весьма противоречивы. По мнению экспертов трех профессиональных ассоциаций Европы [Европейская ассоциация по изучению печени – European Association for the Study of the Liver (EASL), Европейская ассоциация по изучению диабета – European Association for the Study of Diabetes (EASD) и Европейская ассоциация по изучению ожирения – European Association for the Study of Obesity (EASO), 2016 г.], НАЖБП является самым распространенным заболеванием печени в странах Запада – она встречается у 17–46% взрослого населения европейских стран [13, 14].

Во всем мире прослеживается общая тенденция к росту числа пациентов с данной патологией, что характерно и для нашей страны, и в значительной степени это связано с ростом распространенности избыточной массы тела и ожирения в нашей стране [15].

Самое масштабное в Российской Федерации эпидемиологическое многоцентровое исследование DIREG2 в 2015 г. среди 50 145 амбулаторных пациентов в 16 регионах страны выявило заболеваемость НАЖБП, у 37,3% – из них вне зависимости от причин обращения. Это были лица с подозрением на НАЖБП с избыточной массой тела, ожирением, СД 2, гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией, артериальной гипертензией (АГ) и МС. При этом отмечаются за последние 10 лет статистически достоверное увеличение выявляемости этой патологии почти на 39% (с 27 до 37,3%) и в то же время увеличение доли НАСГ

в структуре НАЖБП с 16,8% до 24,4% [2]. Установлено, что распространенность этой патологии и ее переход в стеатоз и цирроз прогрессивно увеличиваются с возрастом [15, 16].

НАЖБП и «пусковой механизм» развития сердечно-сосудистой патологии

Для развития сердечно-сосудистой патологии особое значение приобретает основное участие печени в жировом обмене. Во-первых, она синтезирует из СЖК триглицериды, а также такие важные компоненты для клеточных мембран, как фосфолипиды и холестерин. Во-вторых, регуляция холестерина и особенно уровня ЛПНП невозможна без активации и экспрессии ЛПНП-рецепторов, расположенных на мембранах гепатоцитов. Они распознают специфические белки на поверхности ЛПНП – апопротеины В и Е, что приводит к поглощению ЛПНП внутрь печеночной клетки. За счет рецепторного эндоцитоза около 70% ЛПНП поглощаются клетками печени. Кроме того, с мембранами связано функционирование многих клеточных ферментов. В-третьих, печень играет центральную роль в транспорте как экзогенного холестерина, регулируя синтез желчных кислот, так и эндогенного, участвуя в процессе его энтерогепатической циркуляции.

По мнению большинства как отечественных, так и зарубежных ученых патология печени может развиваться первоначально и «пусковым механизмом» развития сердечно-сосудистой патологии [10, 17–20].

Современный взгляд на профилактику ССЗ включает наряду с такими традиционными ФР, как возраст, АГ, гиперлипидемия, СД 2, курение, МС, нерациональное питание, низкая физическая активность, все новые и новые ФР ССЗ. Это липопротеин (а), маркеры воспаления, фибринолитической и гемостатической функции: фибриноген, активатор тканевого плазминогена, ингибитор активатора плазминогена I и др., а за последние годы – НАЖБП [20]. Более того, выясняется, что многие из этих ФР связаны с НАЖБП [3].

Нарушения липидного обмена, в возникновении которого печень принимает самое главное участие, позволяют рассматривать НАЖБП как самостоятельный и независимый ФР субклинических и клинических форм ССЗ [21].

В данной статье мы представляем обзор последних достижений в сфере изучения коморбидности между НАЖБП и ССЗ, сфокусированных на разных проявлениях ССЗ: увеличенной толщине комплекса интимамедиа (ТКИМ), повышенной жесткости сосудов, эндотелиальной дисфункции, нарушении функции левого желудочка, коронарной кальцификации, утолщении эпикардияльного жира и др. – и на основополагающих патогенетических механизмах: ИР, дислипидемии, воспалении, окислительном стрессе, дисбалансе адипокинов, повышении свертывания крови.

Субклинический и клинический атеросклероз

Многими клиническими исследованиями доказано, что биохимические маркеры атеросклероза и преатерогенные поражения (увеличение ТКИМ, обызвествление коронарных артерий брюшной аорты и аортальных клапанов, эндотелиальная дисфункция) у пациентов с НАЖБП встречаются чаще, чем у лиц без стеатоза [22, 23], в том числе у подростков [24, 25], и связаны с повышенным риском смерти от ССЗ в долгосрочной перспективе [26].

Установлена взаимосвязь между НАЖБП и признаками раннего атеросклероза в рамках синдрома ИР [27]. Так, частота ИР в группе практически здоровых лиц 30–55 лет с нормальной массой тела, но с НАЖБП, была в 2 раза выше (45,5%), чем без НАЖБП (26,8%, $p=0,042$), а гипертриглицеридемия и атерогенная дислипидемия наблюдались так же часто – в 36,4% и 40,9% случаев (у здоровых – в 1,8% и 2% соответственно) [28, 29]. Включаясь в патологический процесс, печень не только становится органом-мишенью, но и сама усиливает метаболические нарушения при ИР. В печени при НАЖБП нарушаются распад инсулина и утилизация глюкозы, создаются условия для синтеза атерогенных фракций холестерина и триглицеридов, что способствует развитию нарушений углеводного и липидного обмена, раннему появлению атеросклероза и связанных с ним ССЗ [2].

Были выявлены у 35 пациентов с НАЖБП также повышенные уровни сердечного белка, связывающего жирные кислоты (H-FABP), до $16,3\pm 4,0$ нг/мл по сравнению с $13,8\pm 2,0$ нг/мл у здоровых, свидетельствующие о субклиническом поражении сердца [30].

НАЖБП является независимым предиктором раннего каротидного атеросклероза: каждый квартиль повышения доли жировой ткани в печени сопровождался достоверным повышением ТКИМ [31]. Результаты ультразвукового исследования сонных артерий и органов брюшной полости у 1 тыс. пациентов в возрасте 30–80 лет с НАЖБП выявили статистически достоверное по сравнению с контролем увеличение ТКИМ на $0,034$ мм [32]. Получена также высокая корреляционная зависимость между ТКИМ и косым вертикальным размером правой доли [29].

И, если в рекомендациях Американской ассоциации по изучению болезней печени [33] основное внимание уделено вопросам назначения статинов, то EASL [13] считает, что все пациенты с НАЖБП должны обследоваться 1–2 раза в год с целью оценки состояния сердечно-сосудистой системы.

Изучены также возрастные и гендерные особенности развития атеросклеротических процессов. Сравнительное изучение в старших возрастных группах показало в связи с уже имеющимся атеросклерозом, что влияние заболеваний печени не столь демонстративно и с возрастом нивелируется [34]. Установлено также более тесное взаимовлияние у мужчин [35].

Гепатокардиальный континуум

В ранней профилактике и диагностике ССЗ особенно важен учет концепции гепатокардиального континуума. Она предполагает развитие гепатокардиальных событий вплоть до нарастания воспалительных реакций, фиброза и реакций апоптоза, что влияет на усугубление как печеночной патологии в виде НАСГ, с вероятным прогрессированием в цирроз и др., так и атеросклеротических и дисметаболических процессов. С-реактивный белок, который отражает воспалительные процессы в организме, иллюстрируя общность и взаимосвязь процессов в сердечно-сосудистой системе и печени, увеличивается с нарастанием как атеросклеротического процесса в артериях с формированием бляшек, так и фиброза в печеночных клетках с переходом НАЖБП в НАСГ [36]. Эти явления более выражены и значимы для мужчин [35]. Возможно, это связано с более ранним по возрасту вовлечением печени в патологический процесс и/или большей нерациональностью питания и потреблением алкоголя мужчинами.

Более того, имеются множество исследований, которые подтверждают значимость НАЖБП в развитии уже клинического атеросклероза. Так, при исследовании 10 153 жителей Южной Кореи диагноз «жировая болезнь печени» сочетался с кальцификацией коронарных артерий на компьютерной томографии [37].

Итальянские ученые также сообщили об увеличении частоты поражения коронарных (23% против 15,5%), церебральных (17,2% против 10,2%) и периферических артерий (12,85% против 7%) у людей с СД 2 и НАЖБП по сравнению с теми же больными при отсутствии патологии печени. Они предлагают назвать НАЖБП независимым ФР ССЗ [20].

Имеются сведения и о большей частоте выявления атеросклеротических бляшек. Считается, что НАЖБП увеличивает риск каротидного атеросклероза в 1,85 раза [39]. Более того, подтверждена роль НАЖБП в формировании нестабильной бляшки независимо от развития атеросклеротического процесса и наличия тех или иных традиционных ФР [39, 40].

Эндотелиальная дисфункция

Патофизиологические механизмы, определяющие эту связь, многочисленны. И дело не только в липидном обмене. Так, установлено, что у пациентов с НАЖБП при накоплении жира более 5% уже наблюдается эндотелиальная дисфункция в виде снижения эндотелиальной вазодилатации сосудов [41]. У 34 пациентов с НАЖБП из 312 пациентов с ишемической болезнью сердца (10,9%), подвергшихся коронарной ангиографии, обнаружены значительное снижение уровня эндотелиальных клеток-предшественников [CD34+/KDR+(клетки/105 событий)], участвующих в ангиогенезе, а также эндотелиальная дисфункция и повышение системного воспаления [42].

Нарушение метаболизма левого желудочка

В настоящее время проводится ряд исследований, подтверждающих связь НАЖБП с аномальным энергетическим метаболизмом левого желудочка [43], морфологическими его особенностями [44], нарушениями систолической и диастолической функций [45] и, наконец, с повышенным риском фибрилляции предсердий [46]. Хотя в настоящее время нет обширных данных о сердечно-сосудистом риске (ССР) при НАЖБП без манифестации МС, все же у молодых пациентов, у которых не было обнаружено ни АГ, ни СД, ни нарушения жирового обмена, уже выявлялись эхокардиографические признаки ранней желудочковой дисфункции, нарушение метаболизма левого желудочка и наличие медиастинального жира [43]. А утолщение при НАЖБП эпикардального жира, который является висцеральным жиром, увеличивает выброс провоспалительных и проатерогенных цитокинов, повышая, в свою очередь, риск ССЗ [47].

Перспективные эпидемиологические исследования

При ретроспективной оценке состояния сердечно-сосудистой системы 3529 человек с НАЖБП во Фремингемском исследовании уже была установлена более высокая частота как клинически выраженных форм ССЗ: инфаркта миокарда, инсульта, транзиторной ишемической атаки и т.п., так и субклинических поражений в виде склеротических процессов в коронарных артериях [22].

Таким образом, НАЖБП наряду с известными традиционными ФР является еще одним предиктором ССЗ. По данным M.Namaguchi (2007 г.), ССР у лиц с

НАЖБП в 4,12 раза выше, чем у лиц без этой патологии [48], а по данным V.Wong и соавт. (2011 г.) НАЖБП является независимым ФР сердечно-сосудистых событий с отношением шансов 2,31 [49].

Перспективные многолетние исследования, проведенные в разных странах, показали, что пациенты с НАЖБП имеют более высокую заболеваемость и смертность, а ССЗ являются основной причиной их смерти [50, 51].

Но эта связь двусторонняя: как НАЖБП влияет на развитие ССЗ, так и ССЗ влияют на течение НАЖБП. Нарушения периферического кровообращения, связанные с повышением активности симпатoadrenalной системы и общего периферического сопротивления при АГ, и/или атеросклеротическим поражением сосудов, и/или венозным застоем в случае возникновения и нарастания признаков хронической правожелудочковой сердечной недостаточности, приводят к еще большему повреждению гепатоцитов, что не может, в свою очередь, не отразиться на функциональном состоянии гепатобилиарной системы. «Порочный круг» замыкается.

Вот почему эксперты сходятся во мнении, что при НАЖБП необходимо выявлять ССЗ и, наоборот, у лиц, подверженных высокому риску ССЗ, должен проводиться скрининг на НАЖБП [2] с ответствующими вытекающими профилактическими и лечебными мероприятиями.

Лечение

Патогенетические механизмы взаимосвязи между НАЖБП и ССЗ являются обоснованием для выбора терапевтических мишеней вмешательства.

В лечении НАЖБП главная роль отводится устранению или коррекции этиопатогенетических факторов развития заболевания: избыточной массы тела, ожирению, ИР, гипергликемии, гиперлипидемии.

Основные направления лечения заболевания – медленное снижение массы тела и нормализация метаболических расстройств. Снижение массы тела достигается изменением образа жизни, включающим диетические мероприятия и физическую активность. Больным назначается гипокалорийная диета – 15–20 ккал/кг в сутки с ограничением жиров животного происхождения (до 30 г/сут) и уменьшением углеводов, особенно быстро усваиваемых (до 5% от калорийности), что составляет при калорийности 1200–1500 ккал около 15–20 г/сут. Жиры должны быть преимущественно полиненасыщенными – содержатся в растительных маслах, рыбе, орехах. Снижение массы тела должно быть обязательно постепенным (на 500 г в неделю), быстрое снижение массы тела недопустимо, так как может спровоцировать прогрессирование стеатогепатита.

Одновременно с диетой необходимы ежедневные аэробные физические нагрузки (плавание, ходьба, бег, аэробика, танцы и др.). Физическая активность также важна для коррекции ИР. Необходимо полностью исключить употребление алкоголя, гепатотоксических лекарственных средств и препаратов, вызывающих повреждение печени.

При неэффективности этих методов могут быть использованы фармакологические препараты, снижающие массу тела.

Огромное значение приобретает соблюдение диеты при НАЖБП. Изучение влияния диеты на развитие жирового гепатоза показало особое значение повышенной калорийности пищи с чрезмерным потреблением тугоплавких жиров и простых углеводов [52].

СЖК, в избытке поступающие с пищей, вызывают структурные изменения фосфолипидов клеточных мембран и нарушение экспрессии генов, контролирующих проведение сигнала инсулина в клетку. Особенно опасны трансжирные кислоты, содержащиеся в гидрогенизированных жирах, маргарине, жире фри-тюр, кондитерских изделиях, чипсах, крекерах [53].

Известно положительное влияние потребления овощей, фруктов и цельнозерновых продуктов для коррекции метаболических нарушений при НАЖГП. Это можно объяснить и снижением калорийности за счет потребления менее калорийных продуктов, и обогащением рациона витаминами, микроэлементами, фенокислотами и бетаином [54]. Очень важны желчегонный эффект клетчатки и благоприятное действие на микрофлору кишечника [55].

Так как фосфолипиды являются составной частью клеточных и митохондриальных мембран, а также нейротрансмиттеров, необходимо достаточное содержание фосфолипидов в виде лецитина и холина в суточном рационе до 5 г [56]. Ими богаты такие продукты, как нерафинированное оливковое масло, рыбий жир, куриное мясо. Что же касается яичного желтка и субпродуктов, также богатых фосфолипидами, то в случае выявления у пациентов гиперхолестеринемии их потребление должно быть ограничено [57].

Повышение физической активности (не менее 40 мин в день умеренной двигательной активности в день) и снижение массы тела на 5% и более характеризуется снижением маркеров как ИР: уровня глюкозы, инсулина в сыворотке крови, индекса НОМА, – так и ССР: фактора некроза опухоли α – провоспалительного цитокина, влияющего на липидный метаболизм, коагуляцию, функционирование эндотелия, стимулирующую продукцию ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и интерферона- γ [58]. Сравнительный анализ концентрации адипонектина метаболитов оксида азота показал повышение содержания адипонектина ($p < 0,05$), стабильных метаболитов оксида азота ($p < 0,05$) и других биохимических маркеров высокого ССР [59].

Выбор тактики лекарственной терапии также исходит из клинической картины заболевания и наличия тех или иных симптомов. Главное внимание уделяется такому доминирующему фактору, как дислипидемия. За последние годы множество исследований доказали, что статины безопасны для пациентов с НАЖБП, более того, их противовоспалительный эффект положительно отражается на состоянии печени [13, 33]. В случае АГ, и/или нарушенной толерантности к углеводам, и/или СД 2, и/или ожирения назначаются соответствующие препараты. Но во всех этих комбинациях именно функциональное состояние печени требует особого внимания к диетотерапии с учетом метаболических нарушений и структурных и, главным образом, мембранных поражений в ней.

Литература/References

- Xin X, Linlin L, Quanyong D et al. Research advances in the relationship between nonalcoholic fatty liver disease and atherosclerosis. *Lipids Health Dis* 2015; 14: 158. DOI: 10.1186/s12944-015-0141-z
- Пальгова Л.К. Группы риска по развитию неалкогольной жировой болезни печени: кому и как проводить скрининг. Эффективная фармакотерапия. 2017; 16: 26–30. /Palgova L.K. Gruppy riska po razvitiuu nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni: кому i kak provodit' skrining. Effektivnaia farmakoterapiia. 2017; 16: 26–30. [in Russian]
- World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. 2016.
- Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart diseases. *Nutrients* 2013; 5 (5): 1544–60.
- Alberti A, Vario A, Ferrari A, Pistis R. Review article: chronic hepatitis C – natural history and cofactors. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 (Suppl): 74–8.
- Koliaki C, Szendroedi J, Kaul K et al. Adaptation of hepatic mitochondrial function in humans with non-alcoholic fatty liver is lost in steatobepatitis. *Cell Metab* 2015; 21 (5): 739–46.
- Hector J, Schwarczlob B, Goebing J et al. TNF- α Alters Visfatin and Adiponectin Levels in Human Fat. *Horm Metab Res* 2007; 39: 250–5.
- Alkhourri N, Tamimi TA, Yerian L et al. The inflamed liver and atherosclerosis: a link between histologic severity of nonalcoholic fatty liver disease and increased cardiovascular risk. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2644–50.
- Luo J, Xu L, Li J, Zhao S. Nonalcoholic fatty liver disease as a potential risk factor of cardiovascular disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27 (3): 193–9. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000254
- Lim S, Ob TJ, Koh KK. Mechanistic link between nonalcoholic fatty liver disease and cardiometabolic disorders. *J Cardiol* 2015; 201: 408–14. DOI: 10.1016/j.jcard.2015.08.107
- Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016; 12 (4): 424–9. DOI: http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429. [in Russian]
- Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Под ред. В.Т.Ивашкина. М.: РОПИП, 2015. / Diagnostika i lechenie nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni. Pod red. V.T.Ivashkina. M.: ROPIP, 2015. [in Russian]
- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64 (6): 1388–402.
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64 (1): 73–84.
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015; 6: 31–41. / Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V. i dr. Rasprostranennost' nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni u patsientov ambulatorno-poliklinicheskoi praktiki v Rossiiskoi Federatsii: rezul'taty issledovaniia DIREG 2. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2015; 6: 31–41. [in Russian]
- Ivashkin V.T., Drapkina O.M. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in Russian Federation. *GUT* 2009; 58: 1207.
- Fraser IS, Critchley HO, Munro MG, et al. Health-related quality of life and economic burden of abnormal uterine bleeding. *Expert Rev Obstet Gynecol* 2009; 4 (2): 179–89.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 2: 24–42. / Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni Rossiiskogo obshchestva po izucheniiu pecheni i Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2016; 2: 24–42.

- beskoi assotsiatsii. Ros. zburn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2016; 2: 24–42. [in Russian]
19. Patil R, Sood GK. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2017; 8 (2): 51–8. DOI: 10.4291/wjg.v8.i2.51
 20. Targher G, Arcaro G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2007; 191: 235–40.
 21. Fargion S, Porzio M, Fracanzani A. Nonalcoholic fatty liver disease and vascular disease: State-of-the-art. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (37): 13306–324. DOI: 10.3748/wjg.v20.i37.13306
 22. Mellinger JL, Pencina KM, Massaro JM et al. Hepatic steatosis and cardiovascular disease outcomes: An analysis of the Framingham Heart Study. *J Hepatol* 2015; 63 (2): 470–6. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.045
 23. Bhatia LS, Curzen NP, Calder PC, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? *Eur Heart J* 2012; 33 (10): 1190–200.
 24. Pacifico L, Chiesa C, Anania C et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart in children and adolescents. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (27): 9055–907.
 25. Малявская С.И., Лебедев А.В. Метаболический портрет детей с ожирением. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. 2011; 60 (6): 73–8. / Maliavskaia S.I., Lebedev A.V. Metabolicheskie portret detei s ozhireniem. *Ros. vestn. perinatologii i pediatrii*. 2011; 60 (6): 73–8. [in Russian]
 26. Calori G, Lattuada G, Ragona F et al. Fatty liver index and mortality: the Cremona study in the 15th year of follow-up. *Hepatology* 2011; 54 (1): 145–52.
 27. Roden M. Mechanisms of disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes-pathogenesis and clinical relevance. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2 (6): 335–48.
 28. Ройтберг Г.Е., Шархун О.О., Платонова О.Е., Ушакова Т.И. Неалкогольная жировая болезнь печени как фактор риска атеросклероза. *Вестн. РГМУ*. 2008; 6: 5–10. / Roitberg G.E., Sharkhun O.O., Platonova O.E., Usbakova T.I. Nealkogol'naiia zhirovaia bolezni' pečeni kak faktor riska ateroskleroza. *Vestn. RGMU*. 2008; 6: 5–10. [in Russian]
 29. Платонова О.Е. Риск развития атеросклероза у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени при инсулинорезистентности. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. / Platonova O.E. Risk razvitiia ateroskleroza u patientsov s nealkogol'noi zhirovoi bolezni'iu pečeni pri insulinorezistentnosti. *Avtooref. dis. ... kand. med. nauk. M.*, 2009. [in Russian]
 30. Basar O, Akbal E, Kbkil S et al. Increased H-FABP concentrations in nonalcoholic fatty liver disease. Possible marker for subclinical myocardial damage and subclinical atherosclerosis. *Herz* 2013; 38 (4): 417–22. DOI: 10.1007/s00059-012-3714-x
 31. Pais R, Giral P, Kban JF et al. LIDO Study group, Fatty liver is an independent predictor of early carotid atherosclerosis. *J Hepatol* 2016; 65 (1): 95–102. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.02.023
 32. Kim HC, Kim DJ, Hub KB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and carotid intima media thickness according to the presence of metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2009; 204 (2): 521–5.
 33. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55 (6): 2005–23. DOI: 10.1002/hep.25762
 34. Дауреханов А.М., Шонбаева А.К., Сагындыков Н.Н. Влияние рака, цирроза печени и хронического вирусного гепатита на развитие атеросклероза. *Medicine (Almaty)*. 2017; 2: 24–9. / Dau-rekhanov A.M., Shonbaeva A.K., Sagindykov N.N. Vlianie raka, tsirroza pečeni i khronicheskogo virusnogo gepatita na razvitie ateroskleroza. *Medicine (Almaty)*. 2017; 2: 24–9. [in Russian]
 35. Кривошеев А.Б., Куимов А.Д., Попов К.В. и др. Гендерные особенности неалкогольной жировой болезни печени в сочетании с метаболическим синдромом. *Атеросклероз*. 2016; 2: 25–30. / Krivosheev A.B., Kuimov A.D., Popov K.V. i dr. Gendernye osobennosti nealkogol'noi zhirovoi bolezni pečeni v sochetanii s metabolicheskim sindromom. *Ateroskleroza*. 2016; 2: 25–30. [in Russian]
 36. Драткина О.М. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза до сердечно-сосудистого риска. *Рационал. фармакотерапия в кардиологии*. 2016; 12: 424–9. / Drapkina O.M. Kontinuum nealkogol'noi zhirovoi bolezni pečeni: ot steatoza do serdechno-sosudistogo riska. *Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii*. 2016; 12: 424–9. [in Russian]
 37. Sung KC, Wild SH, Kwag HJ, Byrne CD. Fatty liver, insulin resistance, and features of metabolic syndrome: relationships with coronary artery calcium in 10,153 people. *Diabetes Care* 2012; 35: 2359–64.
 38. Ramilli S, Pretolani S, Muscari A et al. Carotid lesions in outpatients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (38): 4770–4.
 39. Luo J, Xu L, Li J, Zhao S. Nonalcoholic fatty liver disease as a potential risk factor of cardiovascular disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27 (3): 193–9. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000254
 40. Li N, Zhang GW, Zhang JR et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with progression of arterial stiffness. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015; 25 (2): 218–23. DOI: 10.1016/j.numecd.2014.10.002
 41. Pugh TJ, Kelly MA, Gowinsankar S et al. The landscape of genetic variation in dilated cardiomyopathy as surveyed by clinical DNA sequencing. *Genet Med* 2014; 16 (8): 601–8. DOI: 10.1038/gim.2013.204
 42. Villanova N, Moscattiello S, Ramilli S et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 473–80.
 43. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F et al. Increased mediastinal fat and impaired left ventricular energy metabolism in young men with newly found fatty liver. *Hepatology* 2008; 47: 51–8.
 44. Hallsworth K, Hollingsworth KG, Thoma C et al. Cardiac structure and function are altered in adults with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013; 58: 757–62.
 45. Bonapace S, Perseghin G, Molon G et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 389–95.
 46. Targher G, Valbusa F, Bonapace S et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased incidence of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes. *PLoS One* 2013; 8: e57183.
 47. Iacobellis G, Barbarini G, Letizia C, Barbaro G. Epicardial fat thickness and nonalcoholic fatty liver disease in obese subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2014; 22: 332–6.
 48. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13 (10): 1579–84.
 49. Wong VW, Wong GL, Yip GW et al. Coronary artery disease and cardiovascular outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2011; 60: 1721–7.
 50. Dunn W, Xu R, Wingard DL et al. Suspected Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Mortality Risk in a Population-Based Cohort Study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2263–71.
 51. Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008; 49: 608–12.
 52. Li J, Ma W, Wang S. Slower gastric emptying in high-fat diet induced obese rats is associated with attenuated plasma ghrelin and elevated plasma leptin and cholecystokinin concentrations. *Regul Pept* 2011; 171: 53–7.
 53. Bendtsen NT, Chabanova E, Thomsen HS et al. Effect of trans fatty acid intake on abdominal and liver fat deposition and blood lipids: a randomized trial in overweight postmenopausal women. *Nutr Diabetes* 2011; 1 (1): e4. DOI: 10.1038/ntd.2010.4

54. Ross AB, Taylor CL, Yaktine A et al. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington (DC): National Academies Press (US), 2011.
55. Лазебник ЛБ, Звенигородская ЛА, Егорова ЕГ. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени при дислипидемии и инсулинорезистентности: сходство и различия; дифференцированный подход к терапии. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2009; 4: 4–11. / Lazebnik LB, Zvenigorodskaya LA, Egorova EG. i dr. Nealkogol'naiia zhirovaia bolezni' pečeni pri dislipidemii i insulinozistentnosti: skhodstvo i razlichii; differentsirovannyi podkhd k terapii. *Ekspirim. i klin. gastroenterologiya*. 2009; 4: 4–11. [in Russian]
56. Тутельян ВА, Вялков АИ, Разумов АН. и др. *Научные основы здорового питания*. М.: Панорама, 2010. / Tutel'ian VA, Vialkov AI, Razumov AN. i dr. *Nauchnye osnovy zdorovogo pitaniia*. М.: Panorama, 2010. [in Russian]
57. *Кардиоваскулярная профилактика. Национальные клинические рекомендации*. М., 2009. / *Kardiovaskuliarnaia profilaktika. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii*. М., 2009. [in Russian]
58. Чеснокова ЛВ, Петров ИМ, Трошина ИА. и др. Влияние снижения массы тела на течение неалкогольной жировой болезни печени: результаты 6-месячного проспективного наблюдения. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015; 25 (1): 66–73. / Chesnokova LV, Petrov IM, Troshina IA. i dr. Vliianie snizheniia massy tela na tchenie nealkogol'noi zhirovoi bolezni pečeni: rezul'taty 6-mesiachnogo prospektivnogo nabljudeniia. *Ros. zburn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2015; 25 (1): 66–73. [in Russian]
59. Чеснокова ЛВ, Петров ИМ, Трошина ИА, Медведева ИВ. Содержание провоспалительных цитокинов в зависимости от стадии фиброза у больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени. *Клин. медицина*. 2013; 12 (91): 34–8. / Chesnokova LV, Petrov IM, Troshina IA, Medvedeva IV. Soderzhanie provospalitel'nykh tsi-tokinov v zavisimosti ot stadii fibroza u bo'lnykh s metaboliche-skim sindromom i nealkogol'noi zhirovoi bolezni'iu pečeni. *Klin. meditsina*. 2013; 12 (91): 34–8. [in Russian]

Сведения об авторе

Еганян Рузанна Азатовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд. первичной профилактики ХНИЗ в системе здравоохранения ФГБУ НМИЦ ПМ.
E-mail: eganyan@km.ru

* ———

Клинический случай: опыт применения ацетилсалициловой кислоты, фозиноприла и дилтиазема в терапии пациента с сердечно-сосудистой патологией

В.С.Задюнченко^{✉1}, Г.Г.Шехян¹, А.А.Ялымов¹, А.М.Шчикота¹, С.А.Терпигорев², Т.Г.Кабанова², А.М.Никишенков²

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

²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского». 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

✉z7vladimir@bkl.ru

В статье представлена краткая характеристика ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – фозиноприла, блокатора кальциевых каналов – дилтиазема и антиагрегантного средства – ацетилсалициловой кислоты (АСК). Дана характеристика механизма их действия и возможных побочных эффектов. Авторы статьи подробно охарактеризовали гипотензивный препарат из группы ИАПФ – фозиноприл, антиагрегантное средство – АСК и негидропиридиновый блокатор кальциевых каналов – дилтиазем. Представлены результаты многоцентровых рандомизированных исследований АСК, фозиноприла у больных артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, нефропатией и сердечной недостаточностью.

В статье представлен клинический пример, который демонстрирует выбор оптимальных препаратов для лечения сочетанной патологии сердца и почек, а также приведена доказательная база эффективности и безопасности препаратов фозиноприл, АСК. Представленные лекарственные препараты (АСК, фозиноприл, дилтиазем) высокоэффективны у всех категорий больных с ССЗ и могут быть рекомендованы для более широкого клинического использования.

Ключевые слова: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, фозиноприл, блокатор кальциевых каналов, дилтиазем, антиагрегантные средства, ацетилсалициловая кислота, артериальная гипертензия, нефропатия, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда.

Для цитирования: Задюнченко В.С., Шехян Г.Г., Ялымов А.А. и др. Клинический случай: опыт применения ацетилсалициловой кислоты, фозиноприла и дилтиазема в терапии пациента с сердечно-сосудистой патологией. *CardioSomatika*. 2018; 9 (1): 54–60.

Clinical case: the experience of using acetylsalicylic acid, fosinopril and diltiazem in the therapy of a patient with cardiovascular pathology

V.S.Zadionchenko^{✉1}, G.G.Shekhyan¹, A.A.Yalymov¹, A.M.Shchikota¹, S.A.Terpigorev², T.G.Kabanova², A.M.Nikishenkov²

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

²M.F.Vladimirskiy Moscow regional research clinical institute. 129110, Russian Federation, Moscow, ul. Shchepkina, d. 61/2

✉z7vladimir@bkl.ru

The article briefly describes the inhibitor of angiotensin converting enzyme (ACEI) – fosinopril, calcium channel blocker – diltiazem and antiplatelet agent – acetylsalicylic acid (ASA). The mechanism of their action and possible side effects are given. The authors of the article described in detail the antihypertensive drug from the group ACEI – fosinopril, antiplatelet agent – ASA and non-hydroxyridine calcium channel blocker – diltiazem. The results of multicenter randomized trials of ASA, fosinopril in patients with arterial hypertension, ischemic heart disease, nephropathy and heart failure are presented.

The article presents a clinical example that demonstrates the selection of the optimal drugs for the treatment of the combined pathology of the heart and kidneys, and also provides an evidence base for the efficacy and safety of fosinopril and ASA preparations. Presented drugs (ASA, fosinopril, diltiazem) are highly effective in all categories of patients with CVD and can be recommended for wider clinical use.

Key words: angiotensin-converting enzyme inhibitor, fosinopril, calcium channel blocker, diltiazem, antiplatelet agents, acetylsalicylic acid, arterial hypertension, nephropathy, heart failure, myocardial infarction.

For citation: Zadionchenko V.S., Shekhyan G.G., Yalymov A.A. et al. Clinical case: the experience of using acetylsalicylic acid, fosinopril and diltiazem in the therapy of a patient with cardiovascular pathology. *Cardiosomatics*. 2018; 9 (1): 54–60.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений являются приоритетным направлением современной кардиологии. Это обусловлено тем, что заболевания системы кровообращения преобладают в структуре общей смер-

ности в большинстве стран мира. По данным Всемирной организации здравоохранения продолжительность жизни людей в разных странах на 50% определяется заболеваемостью органов кровообращения, поэтому вопрос профилактики этой патологии – один из важнейших в современной медицине.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов отмечено, что помимо нормализации образа жизни огромное значение имеет медикаментозная терапия. В этот арсенал входят антигипертензивные препараты, липидоснижающие средства, препараты, подавляющие активность симпатoadреналовой и ренин-ангиотензиновой системы, а также антитромбоцитарные средства. Назначение антитромбоцитарных препаратов признано обязательным звеном профилактики и лечения атеротромбоза, а следовательно – профилактики и терапии большинства ССЗ [1].

Применение ацетилсалициловой кислоты для первичной и вторичной профилактики ССЗ

Применение низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК) для первичной и вторичной профилактики в кардиологии имеет обширную доказательную базу. Снижение дозы препарата не ослабило его антиагрегационный эффект (циклоксиогеназа-1 ингибируется более чем на 90%, как и при применении высоких доз), в то время как во много раз меньше риск развития гастропатии на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), так называемой НПВП-гастропатии (в меньшей степени снижается синтез простагландина E_2), что особенно важно при приеме в течение длительного времени [2].

Наиболее полные и комплексные данные по применению АСК в первичной профилактике сердечно-сосудистых событий были опубликованы в 2002 г. и явились результатом анализа 5 крупных клинических исследований препарата: Physicians Health Study, British Doctors Study, Thrombosis Prevention Trial (TPT), Hypertension Optimal Treatment Study (HOT) и Primary Prevention Project (PPP), в которых приняли участие около 60 тыс. пациентов. Было доказано, что включение в терапию АСК снижает риск развития первого инфаркта миокарда (ИМ) на 35%, а всех сердечно-сосудистых событий в целом – на 15%. Применение АСК позволяло предупредить от 6 до 20 ИМ у 1 тыс. пациентов с 5% риском сердечно-сосудистых событий на протяжении 5 лет, вызывая за этот же интервал времени 0–2 геморрагических инсульта и 2–4 кровотечения из желудочно-кишечного тракта – польза препарата при высоких рисках значительно превышала возможный вред от него [2].

Исследование Women's Health Study, в котором участвовали около 40 тыс. здоровых женщин в возрасте от 45 лет, подтвердило эффективность препарата (P.M.Ridker и соавт., 2005 г.). Назначалась АСК в дозе 100 мг через день vs плацебо, срок наблюдения составил 10 лет. Было отмечено значительное снижение риска первого инсульта – на 17% ($p=0,04$), в частности, риск ишемического инсульта сокращался на 24% ($p=0,009$), транзиторных ишемических атак – на 22% ($p=0,01$). Достоверной разницы по числу желудочно-кишечных кровотечений и геморрагических инсультов по сравнению с группой плацебо не наблюдалось. У женщин старше 65 лет, на долю которых приходилось более 30% основных сердечно-сосудистых событий, их риск снизился на 26% (в том числе инсульта – на 30%, ИМ – на 34%) [2].

По данным аналитического обзора, опубликованного в ВМЖ в 1994 г., применение АСК более 1 мес снижало риск развития нефатальных ИМ и инсультов и риск смертельных исходов от всех ССЗ у около 70 тыс. пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском почти в 3 раза (S.S.Anand, S.Yusuf, 1999 г.) [3].

МОНОПРИЛ

ФОЗИНОПРИЛ НАТРИЯ 20 мг, ТАБ. №28

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



*Ключ к сердцу
пациента*



RUS-CRD-MON-MON-02-2017-398

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

1. Более подробная информация – в инструкции по медицинскому применению
2. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН, 2013

Производители:
«Бристол-Майерс Сквибб, С.р.Л.», Италия
«Ай Си Эн Польша Жешув А.О.», Польша
Держатель рег. уд.: ООО «ВАЛЕАНТ», Россия,
115162, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5

VALEANT

реклама

В 2002 г. был осуществлен метаанализ 287 исследований (около 135 тыс. пациентов группы высокого риска) – Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. По его результатам, антитромботическая терапия уменьшает риск развития нефатального ИМ на 1/3, инсульта – на 1/4. При этом АСК названа наиболее изученным антитромботическим средством, а ее низкие дозы (75–150 мг) по эффективности не уступают более высоким [4].

Столь же обширна доказательная база пользы АСК во вторичной профилактике заболеваний сердца и сосудов. В исследовании M.Weisman и соавт. (2002 г.) оценивалась эффективность низких доз АСК при вторичной профилактике ИМ и инсульта в сопоставлении с возможным риском желудочно-кишечных осложнений. Прием препарата уменьшил общую смертность на 18%, частоту ИМ – на 30%, инсульта – на 20%. По сравнению с контрольной группой в 2,5 раза выше был риск желудочно-кишечных кровотечений, однако при статистической обработке данных вновь польза препарата в предотвращении фатальных сердечно-сосудистых событий значительно превышала вред от возможного возникновения нефатальных кровотечений из желудочно-кишечного тракта [4].

Рабочая группа исследователей антитромбоцитарных препаратов (Antiplatelet Trialists' Collaboration) по результатам метаанализа в 2002 г. (287 исследований, 212 тыс. пациентов) обозначила основные точки приложения антитромбоцитарной терапии в сердечно-сосудистой патологии: пациенты с высоким риском развития окклюзивных сосудистых событий, включая ИМ, ишемический инсульт; стабильную и нестабильную стенокардию; перенесенный ИМ, инсульт или церебральную ишемию; заболевания периферических артерий; мерцательную аритмию. Назначение АСК позволяло снизить риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с указанными патологиями на 22%.

По данным крупного клинического исследования ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival), в котором приняли участие более 17 тыс. больных с ИМ с подъемом сегмента ST, терапия АСК в первые сутки заболевания, проводящаяся в течение 5 нед, снижала сердечно-сосудистую смертность на 23%, частоту рецидивов ИМ – на 49%, ишемического инсульта – на 46%. Оптимальной являлась комбинация антиагреганта с тромболитиком (снижение смертности на 42%). Риск развития геморрагических осложнений при этом не увеличивался [2].

Рекомендации Американской диабетологической ассоциации от 2006 г. предполагают назначение антиагрегантов (АСК 75–162 мг/сут) пациентам с сахарным диабетом (СД) и уже имеющимися макрососудистыми осложнениями (ишемическая болезнь сердца – ИБС или мозга, поражение артерий нижних конечностей). Суммарные данные 9 исследований (около 5 тыс. больных) обозначают снижение риска развития сосудистых осложнений при терапии антиагрегантами больных СД около 7% [4].

Результаты нескольких крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований подтверждают эффективность АСК у больных с острым ишемическим инсультом. Исследование International Stroke Trial (1997 г.), в которое включались пациенты первых 48 ч от момента появления клинической картины инсульта, показало предотвращение повторного

го ишемического инсульта и других серьезных ишемических событий у 9 из 1 тыс. пациентов, у 10 из 1 тыс. пациентов регрессировала неврологическая симптоматика [4].

АСК включена в основные современные рекомендации по первичной и вторичной профилактике ССЗ, в частности: Европейские рекомендации по предотвращению ССЗ (2007 г.), Совместные рекомендации Американской ассоциации сердца и Американской ассоциации кардиологов по предотвращению осложнений ССЗ у пациентов с коронарными и другими атеросклеротическими сосудистыми болезнями (2006 г.), Европейские рекомендации по управлению артериальной гипертензией, 2007 г.; Объединенные британские рекомендации (2005 г.), Базовое руководство Американской ассоциации сердца по предотвращению ССЗ у женщин (2007 г.) и многие другие. Таким образом, не вызывает сомнения важнейшая роль препаратов АСК в терапии и профилактике ССЗ [4].

С момента открытия D.Cushman и M.Ondetti в 1975 г. первого представителя группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) доказана их важная роль в лечении ССЗ. Польза от применения ИАПФ при хронической сердечной недостаточности (ХСН), артериальной гипертензии (АГ), ИМ, бессимптомной систолической дисфункции левого желудочка, при сочетании этих состояний с СД доказана многочисленными клиническими исследованиями. ИАПФ предотвращают ишемические эпизоды у больных с ИБС, положительно влияя на функцию эндотелия, оказывают нефропротективное действие при заболеваниях, протекающих с протеинурией. В последние годы получены доказательства благоприятного влияния ИАПФ на прогноз больных АГ. Результаты метаанализа Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (BPLTTC) свидетельствуют, что ИАПФ приводят к снижению частоты мозгового инсульта на 30%, проявлений ИБС – на 20% и всех сердечно-сосудистых осложнений – на 21%. Показано, что длительный прием ИАПФ больными с ИБС и СД снижает смертность и улучшает прогноз. Доказана эффективность ИАПФ для первичной и, особенно, вторичной профилактики инсульта [5].

Антигипертензивная эффективность фозиноприла

В исследовании FACET сравнивали клиническую эффективность, влияние на биохимические показатели и конечные точки фозиноприла и антагониста кальция – амлодипина у больных инсулинонезависимым СД и АГ. За 3 года терапии при примерно равном контроле за артериальным давлением (АД), в группе фозиноприла отмечалось достоверно меньше смертельных исходов, ИМ и инсультов, чем на фоне терапии амлодипином (14 против 27%, соответственно $p=0,027$) [5, 6].

В исследовании FOPS (Fosinopril in Old Patients Study) принимали участие 757 больных старше 60 лет с АГ, длительность наблюдения составила 12 нед. Целевого уровня АД достигли у 80% пациентов, эффективность препарата не зависела от степени нарушения функции почек. Частота побочных эффектов составила 6,4% [5].

Исследование FLIGHT по безопасности и эффективности фозиноприла, в которое были включены 19 432 больных АГ (989 из них старше 75 лет), показало, что через 12 нед лечения целевого АД достигли у 79,8% па-

циентов, при этом наблюдали улучшение всех анализированных показателей качества жизни [7].

В исследовании ФЛАГ оценивали возможность достижения целевых уровней АД у больных мягкой и умеренной АГ в амбулаторных условиях при лечении фозиноприлом (10–20 мг) или в сочетании с гидрохлоротиазидом. Были включены 2557 пациентов, из которых 26,7% составили лица старше 60 лет. Целевое АД было достигнуто у 62,1% пациентов. Побочные эффекты отмечены у 8,3% больных, только у 5,2% потребовалась отмена препаратов [8].

В исследовании ФАГОТ были включены 2596 пациентов с мягкой и умеренной АГ и наличием 2 факторов риска. Оценивали эффективность и безопасность препарата, также была дана его фармакоэкономическая оценка. Сравнивали эффективность монотерапии фозиноприлом или в сочетании с гидрохлоротиазидом по сравнению с обычной терапией (мочегонными препаратами, β -адреноблокаторами, антагонистами кальция) у пациентов разных возрастных групп. Целевое АД при приеме фозиноприла и гидрохлоротиазида было достигнуто у 67,8% пациентов. Было показано, что эффективность нормализации АД под влиянием фозиноприла не отличается у пациентов пожилого и молодого возраста и превосходит традиционную терапию диуретиками и β -адреноблокаторами. Фозиноприл характеризуется простотой приема, доступностью и экономичностью [8].

Исследование ФАСОН включало 1445 больных АГ с ХСН или без нее. В группе больных АГ и ХСН снижение систолического АД составило 12,5%, диастолического АД – 11%. Целевое АД достигнуто у 72% пациентов [8].

В исследовании RHYLLIS продемонстрирован тормозящий эффект терапии фозиноприлом на прогрессирование атеросклероза сонных артерий у больных АГ. В исследовании участвовали 508 больных АГ с бессимптомным атеросклеротическим поражением сонных артерий. Пациенты были разделены на группы в зависимости от проводимой терапии: 127 больных получали гидрохлоротиазид в дозе 25 мг/сут, 127 – фозиноприл в дозе 20 мг/сут, 126 – 25 мг гидрохлоротиазида и дополнительно 40 мг правастатина, 128 – 20 мг фозиноприла и 40 мг правастатина. Средний срок наблюдения составил 2,6 года. Достигнутый уровень АД в клинике и при амбулаторном измерении между группами не различался. Толщина комплекса интима–медиа достоверно увеличивалась в группе пациентов, получавших только гидрохлоротиазид. В группах больных, принимавших фозиноприл, наблюдали достоверное уменьшение толщины комплекса интима–медиа. Таким образом, показано, что фозиноприл оказывает антиатерогенный эффект у больных АГ [9].

Кардиопротективная эффективность фозиноприла

Е. Brown и соавт. сообщили о результатах терапии фозиноприлом в течение 24 нед у 241 больного с ХСН II–III функционального класса (ФК) с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка в среднем $25,0 \pm 7,1\%$. 1/2 больных дополнительно к базовой терапии получала фозиноприл (10–20 мг/сут), 1/2 – плацебо. Продолжительность выполнения физической нагрузки на тредмиле при лечении фозиноприлом увеличилась на 28,4 с, при назначении плацебо – уменьшилась на 13,5 с, $p=0,047$ [5]. ФК при лечении фозиноприлом чаще улучшался, чем при назначении пла-

Таблица 1. Основные показания к применению дилтиазема

Заболевания/состояния	Дилтиазем
Стенокардия Принцметала	+++
Вариантная стенокардия	+++
Пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия	++
Фибрилляция предсердий	++
АГ	+
Примечание. «+» – применяется, «-» – не используется.	

цебо (соответственно у 24 и 13% пациентов), реже ухудшался (соответственно у 18 и 32%; $p=0,003$). Декомпенсацию ХСН реже наблюдали у больных, принимавших фозиноприл (соответственно 34 и 50%). При этом госпитализация в связи с декомпенсацией ХСН потребовалась у 8,0% больных, получавших плацебо, и лишь у 5,2% больных, получавших фозиноприл.

В исследовании FAMIS (Fosinopril in Acute Myocardial Infarction Study) фозиноприл применяли у больных, перенесших острый ИМ и не имевших никаких признаков левожелудочковой дисфункции (ФВ > 45%). Даже в этой группе пациентов наименьшего риска фозиноприл оказался весьма эффективным и достоверно снижал риск смерти и развитие выраженной ХСН (III–IV ФК) на 36,2% [5].

Нефропротективная эффективность фозиноприла

В исследовании PREVEND-IT доказано, что терапия фозиноприлом у 864 больных АГ и микроальбуминурией предотвращает ее прогрессирование, а также развитие сердечно-сосудистых осложнений. Так, лечение фозиноприлом в дозе 20 мг/сут в течение 46 мес уменьшало уровень микроальбуминурии на 26% по сравнению с плацебо, а уровень сердечно-сосудистой смертности и госпитализации вследствие развития заболеваний сердца – на 40%. Применение правастатина у этой категории больных не снижало уровень микроальбуминурии и на 13% снижало риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Наибольшее отличие группы фозиноприла от группы плацебо заключалось в частоте госпитализаций из-за цереброваскулярных событий – соответственно 0,2 и 2,3% (отношение рисков 0,1, 95% доверительный интервал 0,01–0,78; $p=0,03$). Частота случаев сердечно-сосудистой смерти и не приведших к смерти ИМ (соответственно 1,2 и 0,7%, 2,8 и 2,5%) была практически одинаковой [10].

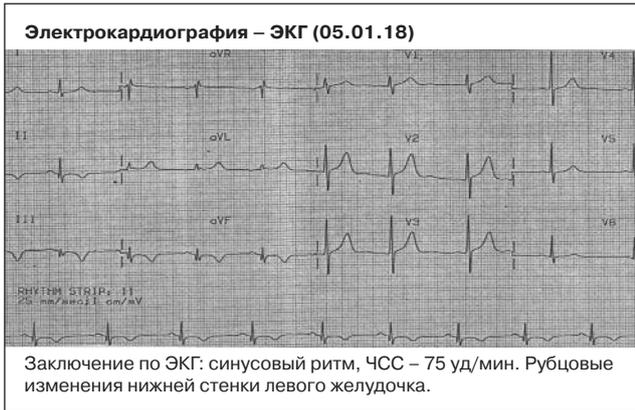
Нефропротекторный эффект фозиноприла был доказан в прямом сравнительном исследовании эффективности фозиноприла и нифедипина ГИТС у больных с первичным поражением почек и АГ. Дозу фозиноприла титровали с 10 до 30 мг/сут, а нифедипина ГИТС – с 30 до 60 мг/сут. Продолжительность наблюдения составила 3 года. Фуросемид, атенолол и празозин добавляли для достижения целевого уровня АД. Первичной конечной точкой было увеличение уровня креатинина в сыворотке крови в 2 раза или необходимость назначения гемодиализа. Частота развития конечных точек была на 53% ниже в группе пациентов, принимавших фозиноприл ($p<0,01$). В этой же группе отмечено достоверно меньшее число смертельных исходов. Снижение протеинурии при применении фозиноприла составило 57%, а нифедипина ГИТС – 7% [11].

Блокаторы кальциевых каналов (БКК) широко применяются в практике кардиолога. Эти препараты

Таблица 2. Биохимический анализ крови (05.01.18)

Показатель	Результат	Норма	Показатель	Результат	Норма
Общий белок	60	64–83 г/л	Креатинин	150	60–130 ммоль/л
Мочевина	11,8	2,5–8,3 ммоль/л	АЛТ	32	до 50 Ед/л
Мочевая кислота	407	70–415 мкмоль/л	АСТ	34	до 50 Ед/л
Билирубин	21	5–20,5 мкмоль/л	Глюкоза	6,8	3,5–6,3 ммоль/л
Холестерин	3,2	3,2–5,2 ммоль/л	Калий	4,9	3,5–5,0 ммоль/л
КФК	202	До 190 Ед/л	Натрий	140	135–150 мкмоль/л
Триглицериды	2,8	0–2,2 ммоль/л	СКФ	39	90 мл/мин/1,73 м ²

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; КФК – креатинфосфокиназа. Электрокардиография – ЭКГ (05.01.18): синусовый ритм, ЧСС – 75 уд/мин. Рубцовые изменения нижней стенки левого желудочка.



привлекают внимание по многим причинам, прежде всего благодаря выраженной антигипертензивной активности, отсутствию действия на обменные процессы и благоприятному профилю побочных эффектов. В большинстве случаев БКК служат важными антигипертензивными средствами, причем показания к их применению можно расширить, включив в них сосудистый спазм, диастолическую дисфункцию, некоторые формы аритмии и ИБС, профилактику ангиопатий, идиопатическую легочную гипертензию, а также болезнь Рейно и другую некардиологическую патологию.

В последние годы установлено, что производные бензодиазепина длительного действия обнаруживают больший антипротейнурический эффект, чем дигидропиридиновые производные. Дилтиазем успешно используется у диализных больных, особенно в сочетании с ИАПФ. Применение дилтиазема может продлить выживание трансплантированной почки [12].

Показания к назначению препарата дилтиазем

Дилтиазем назначается:

- 1) при комбинированной терапии АГ и наличии сопутствующих состояний (СД, бронхиальная астма, заболевание почек, подагра, дислипидопроteinемия);
- 2) при ИБС: стабильная стенокардия напряжения, вазоспастическая стенокардия;
- 3) при ИБС с наджелудочковыми нарушениями ритма;
- 4) при ИМ без зубца Q;
- 5) при ИБС при наличии сопутствующих состояний (СД, бронхиальная астма, подагра, язвенная болезнь желудка, дислипидопроteinемия);
- 6) при ИБС в комбинации с АГ;
- 7) для купирования пароксизмов суправентрикулярных тахикардий (тахикардии с узким QRS-комплексом менее 0,12 с);

- 8) для уменьшения частоты сердечных сокращений (ЧСС) при пароксизмах фибрилляции и трепетания предсердий;
- 9) при наличии противопоказаний или плохой переносимости β-адреноблокаторов – БКК как альтернативная терапия (табл. 1).

Приводим клинический пример эффективного применения АСК, фозиноприла и дилтиазема у пациента АВС 74 лет, который наблюдается в клинике с 5 января 2018 г. Поводом для обращения к кардиологу послужили жалобы на давящую боль за грудиной при ходьбе на расстояние около 100–200 м, перебои в работе сердца, отеки нижних конечностей.

Anamnesis morbi. В 1988 г. диагностирована АГ с максимальный АД 200/100 мм рт. ст., адаптирован к АД 130/80 мм рт. ст. С 1994 г. ИБС: стенокардия II–III ФК. В 1995 г. и 07.11.2017 перенес повторные ИМ. 08.11.2017 проведена коронароангиография, выявлен стенозирующий коронароангиосклероз (передняя межжелудочковая ветвь – ПМЖВ: проксимальный стеноз 70%, огибающая артерия – ОА: стенозы 40 и 65%, окклюзия правой коронарной артерии – ПКА). Проведены ангиопластика и стентирование инфарктзависимой артерии – ПКА. Регулярно принимает эналаприл, АСК, клопидогрел, изосорбида динитрат, симвастатин.

Anamnesis vitae. Рост и развитие соответствуют возрасту. Пенсионер, инвалидность: 2-я группа.

Перенесенные заболевания: хронический гастрит; дислипидемия; хроническая болезнь почек (ХБП); кисты почек.

Не курит, алкоголь не употребляет.

На момент первичного обращения к кардиологу – состояние средней тяжести. Кожа бледно-розовая. Отеки голеней и стоп. Температура тела 36,6°C. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет, частота дыхательных движений – 16 в минуту. Ритм сердца правильный, ЧСС – 80 уд/мин, пульс 80 в минуту. АД 180/110 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень по Курлову 12×11×10 см. Симптомов раздражения брюшины нет. Область почек не изменена. Синдром поколачивания – отрицательный. Сознания ясное, очаговой и менингеальной симптоматики нет.

Результаты дополнительных обследований: в общеклиническом анализе крови и мочи кардиоспецифических маркеров – без клинически значимых отклонений. Биохимическом анализ крови следующий (табл. 2).

Эхокардиография (05.01.18); см. рисунок: аорта 3,2 см, левое предсердие 3,9 см (55 мл), правое предсердие 48 мл, правый желудочек 4,4 см. Легочная артерия (ЛА) 1,8 см, давление ЛА 17,8 мм рт. ст., межжелудочковая перегородка 12 мм, задняя стенка левого желудочка 12 мм, конечно-диастолический объем лево-

го желудочка 124 мл, конечно-систолический объем левого желудочка 63 мл, ФВ – 49%. Нижняя полая вена 1,7 см, спадается на вдохе более 50%. Аорта, створки аортального клапана и митрального клапана уплотнены. Гипертрофия левого желудочка. Дилатация левых полостей сердца. Гипокинезия нижнего, ниже-перегородочного сегментов левого желудочка. Глобальная сократимость левого желудочка снижена. Небольшое количество жидкости в полости перикарда. Митральная регургитация 1-й степени. Диастолическая дисфункция левого желудочка по 1-му типу.

Суточное мониторирование ЭКГ (05.01–06.01.18): базовый ритм синусовый с ЧСС 69 уд/мин (минимальная ЧСС 55, максимальная – 102 уд/мин). 17 488 – предсердных экстрасистол, 0 – желудочковых экстрасистол. Пароксизмальных нарушений сердечного ритма, пауз более 2000 мс не выявлено. Выявлены 4 эпизода ишемической депрессии сегмента ST до 2,9 мм (в пассивном периоде, по дневнику пациента «сон»): 02.21–02.25, 02.46–03.00, 03.19–03.28, 05.59–06.33.

На основании клинико-anamnestических данных и данных дополнительных методов исследования пациенту был поставлен **клинический диагноз**.

Основное заболевание: ИБС; стенокардия напряжения III ФК. Постинфарктный кардиосклероз (ИМ 1995 г., 11.2017). Мультифокальный коронароангиосклероз (ПМЖВ проксимальный стеноз 70%, ОА: стенозы 40 и 65%, окклюзия ПКА). Ангиопластика и стентирование ПКА (08.11.2017).

Фоновое заболевание: гипертоническая болезнь III стадии; АГ 3-й степени, риск ССО 4.

Осложнения: предсердная и желудочковая экстрасистолия; ХСН IIА, II ФК (NYHA); ХБП С 3б (скорость клубочковой фильтрации – СКФ по СКД-EP1 39 мл/мин/1,73 м²).

С целью достижения целевого АД пациенту была назначена терапия препаратами фозиноприл 10 мг 2 раза в сутки, с антиангинальной, антиаритмической целью – назначен дилтиазем 90 мг 2 раза в сутки, с диуретической целью назначен фуросемид 40 мг/сут и продолжена ранее назначенная терапия препаратами АСК 100, клопидогрел 75, симвастатин 20 мг/сут. С целью профилактики риска побочных эффектов терапии рекомендовали принимать после еды.

Динамическое наблюдение пациента на фоне терапии включало в себя оценку объективного статуса, регулярного контроля ЭКГ, биохимического анализа крови, повторного суточного мониторирования ЭКГ.

Через 2 нед проводимого лечения отмечалась положительная динамика в состоянии пациента: ангинозные боли не рецидивировали, возросла переносимость физических нагрузок (ФК стенокардии снизился до II), достигнуто целевое АД, явления ХБП регрессировали (ХБП С2, СКФ 62 мл/мин/1,73 м²), ЧСС сохранялась в пределах нормы. На ЭКГ-серии сохранялся стойкий синусовый ритм, без удлинения интервала PQ. Ударный объем и ФВ левого желудочка не уменьшались, побочных явлений, потребовавших отмены препарата, не было.

Повторное суточное мониторирование ЭКГ (15.01–16.01.18): базовый ритм синусовый с ЧСС 62 уд/мин (минимальная ЧСС 49, максимальная – 103 уд/мин). 4 предсердных экстрасистолы, 0 – желудочковых экстрасистол. Пароксизмальных нарушений сердечного ритма, пауз более 2000 мс не выявлено. Диагностически значимого смещения сегмента ST не выявлено.

В представленном клиническом наблюдении выбор препарата фозиноприл в качестве гипотензивного средства был продиктован его высокой антигипертензивной эффективностью, а также дополнительными нефропротективными качествами. С антиангинальной целью, а также для профилактики предсердной экстрасистолии был дополнительно назначен дилтиазем, который продемонстрировал высокую антиишемическую и антиаритмическую активность на фоне хорошей переносимости препарата. Пациент продолжил прием двойной антитромбоцитарной и холестеринснижающей терапии.

Заключение

Фозиноприл – современный антигипертензивный препарат, который обеспечивает не только эффективный контроль АД, но и за счет доказанного протективного эффекта в отношении всех органов-мишеней улучшает прогноз жизни больных с ССЗ. Благодаря уникальным фармакокинетическим параметрам фозиноприл превосходит другие ИАПФ по показателям переносимости и безопасности, в том числе у пациентов пожилого возраста и больных с сопутствующими нарушениями функции почек и печени.

АСК – препарат, предназначенный для длительного использования в первичной и вторичной профилактике и терапии ССЗ. Благодаря пленочной оболочке, растворяющейся только в кишечнике, препарат имеет минимальный риск осложнений со стороны желудка.

Принимая во внимание рассмотренные в настоящей статье данные, а также чрезвычайно высокую эффективность препаратов АСК, фозиноприла и дилтиазема, можно рекомендовать назначение данных препаратов пациентам с ССЗ.

Литература/References

1. Терещенко С.Н., Джагани Н.А. Антитромботическая терапия как основа профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Фокус на ацетилсалициловую кислоту: Трудный пациент. 2008; 11. / Tereshchenko S.N., Dzhaiani N.A. Antitromboticheskaia terapiia kak osnova profilaktiki serdechno-sosudistykh oslozhenii. Fokus na atsetilsalitsilovuiu kislotu. Trudnyi patsient. 2008; 11. [in Russian]
2. Задюченко В.С., Щикота А.М., Адашева Т.В., Ялымов А.А. ТромбоАСС в терапии сердечно-сосудистой патологии. Мед. совет. 2011; 8 (12): 110–3. / Zadionchenko V.S., Shchikota A.M., Adasheva T.V., Ialymov A.A. TromboASS v terapii serdechno-sosudistoi patologii. Med. sovet. 2011; 8 (12): 110–3. [in Russian]
3. Шилов А.М., Святлов И.С., Санодзе И.Д. Антиагреганты – современное состояние вопроса. Рус. мед. журн. 2003; 11 (9): 552. / Shilov A.M., Sviatov I.S., Sanodze I.D. Antiagreganty – sovremennoe sostoianie voprosa. Rus. med. zhurn. 2003; 11 (9): 552. [in Russian]
4. Щикота А.М., Ялымов А.А., Шехян Г.Г. Профилактика и терапия сердечно-сосудистых заболеваний: место ацетилсалициловой кислоты. Consilium Medicum, 2014; 16 (5): 89–94. / Shchikota A.M., Ialymov A.A., Shekhan G.G. Profilaktika i terapiia serdechno-sosudistykh zabolevanii: mesto atsetilsalitsilovoi kisloty. Consilium Medicum, 2014; 16 (5): 89–94. [in Russian]
5. Ageev Ф.Т., Мареев В.Ю. Фозиноприл в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Рус. мед. журн. 2000; 2: 56–61. / Ageev F.T., Mareev V.Yu. Fozinopril v lechenii serdechno-sosudistykh zabolevanii. Rus. med. zhurn. 2000; 2: 56–61. [in Russian]
6. Pabor M, Tatti P. The Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial (FACET) and combination therapies. Am J Cardiol 1999; 83: 819–20.

7. Berdab J, Guest M, Salvador M. Study of the efficacy and safety of fasinopril in general practice in 19 435 hypertensive patients (FLIGHT Study). *Ann Cardiol Angiol* 1998; 47: 169–75.
8. Российские программы оценки эффективности лечения фозиноприлом больных с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью. Проект ТРИ Ф (ФЛАГ, ФА-СОН, ФАГОТ). *Сердечная Недостаточность* 2003; 4 (5). / *Rossiiskie programmy otsenki effektivnosti lecheniia fozinopri- lom bol'nykh s arterial'noi gipertoniei i serdechnoi nedostatochnost'iu. Proekt TRI F (FLAG, FASON, FAGOT). Serdechnaia Nedo- statochnost' 2003; 4 (5). [in Russian]*
9. Zancetti A, Crepaldi G, Bond G et al. on behalf of PHYLLIS Investi- gators. Different effects of antihypertensive regimens based on fo- sinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering with pravastatin on progression of asymptomatic carotid athe- rosclerosis. Principal results of PHYLLIS – a randomized double- blind trial. *Stroke* 2004; 35: 2807–12.
10. Asselbergs FW, Diercks GFH, Hillege HL et al. for the Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Interventional Trial (PRE- VEND IT) Investigators. Effect of fasinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circu- lation* 2004; 110: 2809–16.
11. Лапчинская И.И., Журило Т.И., Селюк М.М., Громова А.И. Ре- нопротекторный эффект моноприла у пациентов с диабетом в доклинической стадии диабетической неф- ропатии. *Лик. справа.* 2002; 5-6: 91–3. / *Lapchinskaja I.I., Zburilo T.I., Seliuk M.M., Gromova A.I. Renoprotekturnyi effekt monopri- la u patsientov s diabetom v doklinicheskoj stadii diabeticheskoj nefropatii. Lik. sprava.* 2002; 5-6: 91–3. [in Russian]
12. Марцевич С.Ю. Место антагонистов кальция в современ- ной кардиологии. *Лечащий врач.* 2001;7. / *Martsevich S.Iu. Mesto antagonistov kal'tsiia v sovremennoi kardiologii. Lec- bashchii vrach.* 2001;7. [in Russian]

Сведения об авторах

Задонченко Владимир Семенович – д-р мед. наук, заслуженный деятель науки, проф. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдоки- мова». E-mail: z7vladimir@bkl.ru

Шехян Грант Георгиевич – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: grant.shekhyan@gmail.com

Ялымов Анатолий Александрович – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: ayalymov@gmail.com

Щикота Алексей Михайлович – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Терпигоров С.А. – д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния профпатологии и врачебно-трудовой экспертизы ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского». E-mail: smith@yandex.ru

Кабанова Т.Г. – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния профпатологии и врачебно-трудовой экспертизы ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского». E-mail: kabanova75@yandex.ru

Никишенков А.М. – мл. науч. сотр. отд-ния профпатологии и врачебно-трудовой экспертизы ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского»

———— * ————

Основные аспекты регулярного самоконтроля уровня гликемии у пациентов с сахарным диабетом

Н.А.Петунина[✉], Е.В.Гончарова, О.И.Панасенко

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова»

Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉ksuyhap03@mail.ru

Статья посвящена роли самоконтроля уровня гликемии в достижении целей лечения у пациентов с сахарным диабетом. Показана зависимость между компенсацией углеводного обмена и уровнем мотивации обученного пациента по контролю гликемии, обоснована необходимость регулярного самоконтроля гликемии пациентом. Приведены основные методы и средства, используемые для самоконтроля гликемии и дана их характеристика. Обоснована значимость обучения пациентов методам самоконтроля как меры профилактики возникновения осложнений сахарного диабета. Приведены сравнительные данные по распространенности осложнений у пациентов, как не использующих самоконтроль, так и проводящих его. Обучение пациентов правильному контролю гликемии с помощью портативных глюкометров – важный и неотъемлемый компонент терапии сахарного диабета.

Ключевые слова: сахарный диабет, самоконтроль, гликированный гемоглобин.

Для цитирования: Петунина Н.А., Гончарова Е.В., Панасенко О.И. Основные аспекты регулярного самоконтроля уровня гликемии у пациентов с сахарным диабетом. CardioSomatika. 2018; 20 (1): 61–66.

Major aspects for constant self-monitoring of the level of glycemia in patients with diabetes

N.A.Petunina[✉], E.V.Goncharova, O.I.Panasenko

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

✉ksuyhap03@mail.ru

The article is devoted to the role of self-monitoring of the level of glycemia in achieving the goals of treatment in patients with diabetes mellitus. The dependence between the compensation of carbohydrate metabolism and the level of motivation of the trained patient for the control of glycemia is shown, the necessity of regular self-monitoring of glycemia by the patient is grounded. The main methods and means used for self-monitoring of glycemia are given and their characteristics are given. The importance of teaching patients to self-control methods as a measure of preventing the occurrence of complications of diabetes mellitus is substantiated. Comparative data on the prevalence of complications in patients, both not using self-monitoring, and conducting it, are given. Teaching patients proper glycaemic control with portable glucometers is an important and indispensable component of diabetes therapy.

Key words: diabetes mellitus, self-control, glycosylated hemoglobin.

For citation: Petunina N.A., Goncharova E.V., Panassenko O.I. Major aspects for constant self-monitoring of the level of glycemia in patients with diabetes. CardioSomatics. 2018; 20 (1): 61–66.

В настоящее время сахарный диабет (СД) является основной медико-социальной проблемой, в том числе в России. Это связано с его широкой и неуклонно растущей распространенностью, тяжелыми осложнениями, ранней инвалидизацией и смертностью. Заболеваемость растет как среди взрослых, так и среди молодых лиц. В России на 2016 г. зарегистрированы около 4 млн 300 тыс. пациентов с СД. В недавно проведенном исследовании NATION было показано, что около 20% населения России находятся в стадии предиабета, а 1/2 больных не знают о существовании у них этого заболевания [1]. Инвалидность, возникающая в результате развития СД, – значительная проблема, она требует не только больших экономических затрат, но и больших физических и эмоциональных усилий пациента. В России около 50% пациентов находятся в состоянии хронической декомпенсации, что и увеличивает риск инвалидизации [2]. Именно такой стремительный рост заболеваемости, тяжесть осложнений дали основание Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) определить СД как пандемию неинфекционных заболеваний.

Изначально традиционными компонентами терапии СД являлись диета, таблетированные сахароснижающие препараты и инсулин, но за последние 10–20 лет в практику вошел не менее важный компонент лечения СД и профилактики его осложнений – обучение пациентов, в том числе и самоконтролю (СК) гликемии. С 1998 г. обучение пациентов официально включено ВОЗ в стратегии лечения СД и стало неотъемлемой частью организации диабетологической помощи во многих странах. Это стало возможным благодаря появлению доступных средств СК уровня гликемии.

СД – хроническое заболевание, оно требует длительной, пожизненной терапии с участием самого пациента. Следовательно, успех такой терапии напрямую зависит от уровня обучения пациента, степени его приверженности контролю над своим заболеванием. СК является важнейшим компонентом терапии СД. Все это нацелено на улучшение качества жизни пациентов с СД [3].

На важность СК больных СД неоднократно указывал E.Joslin (1869–1962) в начале XX в. Его знаменитая фраза «инсулинотерапия – это потеря времени и

средств, если больной не проводит самоконтроля» вошла в историю диабетологии. Пациент должен знать, как часто проводить тестирование гликемии, что делать, если уровень гликемии слишком высокий или низкий, знать целевые значения гликемии и уметь правильно организовывать свой образ жизни в соответствии с назначенной терапией. С этой целью созданы и активно ведут свою работу школы для пациентов с СД [4].

При оценке компенсации углеводного обмена нельзя ориентироваться только на ощущения пациента, так как большинство пациентов не чувствуют перепадов гликемии в пределах от 4 до 10 ммоль/л, особенно в пожилом возрасте, при длительном течении заболевания или длительной декомпенсации. Поэтому существует необходимость использовать приборы, которые позволяют быстро и достоверно определить уровень гликемии в домашних условиях [5].

Изолированное проведение СК не позволяет достичь компенсации углеводного обмена. При регулярном измерении уровня гликемии в условиях хронической гипергликемии требуются активные действия со стороны пациента по коррекции проводимой терапии. Это достигается путем обучения пациентов. Регулярный СК позволяет пациенту, прошедшему структурированное обучение, успешно и быстро достигать индивидуальных целевых значений путем коррекции питания и терапии. Регулярность проведения контроля гликемии зависит от типа диабета, состояния организма (беременность, детский возраст и т.д.) и проводимой терапии. В группе пациентов с СД типа 1 (СД 1) требуется ежедневный 3–4-кратный контроль гликемии в сутки. Частое тестирование значений гликемии у пациентов на интенсифицированной инсулинотерапии показано с целью коррекции базального и болюсного режима, активной профилактики острых и хронических осложнений. При поддержании уровня гликемии в рамках целевых показателей снижается риск макро- и микрососудистых осложнений, кетоацидоза, гипогликемической комы. Дополнительные измерения значений глюкозы плазмы требуются при острых заболеваниях, изменениях в терапии, стрессе, у пациентов с частыми гипогликемиями, при изменении образа жизни и ухудшении значений гликированного гемоглобина (HbA_{1c}).

Разработаны четкие целевые показатели углеводного обмена, к которым следует стремиться для профилактики острых и хронических осложнений у пациентов с СД. HbA_{1c} – усредненный по времени, интегральный показатель концентрации глюкозы за 3 мес, предшествующих измерению. Он является одним из важнейших параметров метаболического контроля. Уровень HbA_{1c}, по рекомендациям ВОЗ и Международной федерации диабета, не должен превышать 6,5%. Всем пациентам с СД наряду с оценкой значений гликемии необходимо ежеквартально контролировать уровень HbA_{1c}, позволяющего оценить долговременную компенсацию углеводного обмена. Результаты HbA_{1c} позволяют оценить эффективность СК и проводимой терапии. HbA_{1c} является приоритетным параметром оценки углеводного обмена, однако имеет ряд ограничений применения. К снижению значений HbA_{1c} может приводить наличие заболеваний, снижающих продолжительность жизни эритроцитов, или частые гипогликемические эпизоды. Завышение уровня HbA_{1c} при нормальных значениях гликемии может наблюдаться при железодефицитной анемии, а также может быть маркером

скрытой гипергликемии, возникающей за рамками стандартных измерений, при недобросовестном заполнении дневника, ошибках техники проведения СК, при неправильной эксплуатации приборов и тест-полосок [6].

На первом этапе лечения пациентов с СД главной целью является нормализация уровня гликемии перед приемами пищи, а в последующем – нормализация показателей постпрандиальной гликемии.

Неотъемлемая часть лечения пациентов с СД – ведение структурированного дневника СК, сопровождаемого регулярным отражением параметров гликемии, проводимой терапии и питания. Дневник необходим для анализа степени компенсации углеводного обмена и оценки эффективности проводимой терапии. При наличии у пациента избыточной массы тела целесообразно ведение дневника питания с учетом характера пищи, ее количества и калоража. Увеличение количества физических нагрузок и низкокалорийная диета в данной категории пациентов являются приоритетными [7].

Регулярный постпрандиальный гликемический контроль наравне с препрандиальным помогает в достижении целевых значений параметров углеводного обмена. Существует достоверная корреляция между уровнем постпрандиальной гликемии и уровнем HbA_{1c}.

Для пациентов на интенсифицированной инсулинотерапии оптимальным является ежедневный контроль уровня глюкозы крови не менее 3–4 раз в сутки (перед основными приемами пищи и на ночь). Данная частота позволяет оценить адекватность проводимой базис-болюсной инсулинотерапии. Исходя из данных научных исследований, современные рекомендации предусматривают частоту СК: в дебюте и при декомпенсации СД типа 2 (СД 2) – ежедневно несколько раз в сутки; при монотерапии диетой – 1 раз в неделю в разное время суток, при лечении СД 2 пероральными сахароснижающими препаратами, антагонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 или базальным инсулином – не менее 1 раза в сутки в разное время; при СД 1 и интенсифицированной инсулинотерапии СД 2 – не менее 3–4 раз в сутки; при беременности – не менее 7 раз в сутки (перед и через 1 ч после еды, на ночь, в 3 и 6 ч утра); при использовании готовых смесей инсулина – не менее 2 раз в сутки в разное время (1 гликемический профиль в неделю) [3].

Еще одним важным этапом терапии является проведение профилактики возникновения осложнений среди пациентов с диабетом. Существует определенный комплекс мероприятий, позволяющий совместно с регулярным СК снизить риск возникновения макро- и микрососудистых осложнений. Он включает в себя контроль артериального давления, липидного спектра, исследования мочи на альбуминурию или протеинурию, обучение правильному уходу за стопами, подбору обуви, регулярный офтальмологический осмотр и контроль массы тела. Все это демонстрирует необходимость интеграции программ обучения больных СД методам профилактики осложнений в процессе терапии и СК, что помогает в достижении целевых параметров углеводного обмена, снижении риска осложнений и повышении продолжительности и качества жизни пациентов [8].

В ходе многолетних исследований по контролю гликемии и развитию осложнений у пациентов с СД 1 (Diabetes Control and Complication Trial – DCCT,



ГЛЮКОМЕТР КОНТУР ПЛЮС – ТОЧНОСТЬ, СРАВНИМАЯ С ЛАБОРАТОРНОЙ*

Высокая точность системы мониторинга гликемии Contour plus (Контур Плюс) помогает Вам принимать более правильные решения для корректного дозирования инсулина



Технология «Без кодирования» – тест-полоска сама кодирует глюкометр



Технология
Второй Шанс

Технология «Второй шанс» – возможность дополнительного нанесения капли крови на ту же тест-полоску



Большой экран и настройка звуковых напоминаний об измерении после еды

Горячая линия: 8 (800) 200-44-43
www.diabetes.ascensia.com.ru

Реклама

РУ № ПЗН 2015/2602 от 28.04.2015 г., № ПЗН 2015/2584 от 28.04.2015 г.

 **ASCENSIA**
Diabetes Care

*Система Контур Плюс превосходит требования нового стандарта ISO 15197:2013, предъявляемые к точности.
Caswell M. et al. Accuracy and User Performance Evaluation of a Blood Glucose Monitoring System. Diabetes Technol Ther. 2015; 3: 152–8.

Contour
plus
КОНТУР ПЛЮС

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

1993) и СД 2 (UK Prospective Diabetes Study – UKPDS, 1998), где основным условием профилактики и терапии диабетических микроангиопатий было поддержание целевого уровня гликемии, были показаны преимущества интенсифицированной сахароснижающей терапии. В результате исследования UKPDS было продемонстрировано статистически значимое снижение риска макро- и микрососудистых осложнений в группе интенсивного гликемического контроля. Таким образом, ранний интенсивный гликемический контроль позволяет сократить число сердечно-сосудистых событий и смертность [9].

По результатам проведенного метаанализа L.Welschen и соавт., включающего рандомизированные контролируемые исследования по СК при СД 2 у пациентов, не получающих инсулинотерапию, было показано, что уровень HbA_{1c} был достоверно ниже – на 0,4% у лиц, использующих СК, в сравнении с контрольной группой [10].

Данные метаанализа 8 рандомизированных исследований с участием пациентов с СД 2 продемонстрировали, что интеграция СК в процесс терапии СД способствует снижению уровня HbA_{1c} на 0,4% при сравнении с лицами, не проводящими СК гликемии [11].

В ходе одного из многоцентровых проспективных исследований с участием большой когорты пациентов с СД 2 было показано улучшение метаболического контроля через 6 мес среди пациентов, использующих СК (при этом уровень HbA_{1c} в группе СК составил $8,1 \pm 1,6\%$, а в группе традиционного лечения – $8,4 \pm 1,4\%$, $p=0,012$). Кроме того, снижение уровня HbA_{1c} в 1-й группе составило более чем 0,5%, а во 2-й – менее чем 0,5% или наблюдалось его повышение. При этом после 3 мес наблюдения у 57,1% пациентов уровень HbA_{1c} снизился более чем на 0,5% при использовании СК в сравнении с пациентами без его использования ($46,8\%$, $p=0,007$) [12].

По данным исследования продолжительностью 3,5 года, проводимого для оценки эффективности СК, была показана зависимость снижения уровня HbA_{1c} от частоты СК. Самое значимое снижение уровня HbA_{1c} наблюдалось при частоте СК 2–3 раза в сутки. Пациенты, впервые начавшие использовать СК гликемии ($n=16\ 091$), и пациенты, ранее его использовавшие ($n=15\ 347$), были разделены на 3 подгруппы: без медикаментозного лечения, принимавшие пероральные сахароснижающие препараты и находящиеся на инсулинотерапии. За весь период исследования изменений в лечении не было. Во всех подгруппах произошло статистически достоверное снижение уровня HbA_{1c} : на 0,42% – у пациентов, получающих пероральные сахароснижающие препараты, на 0,35% – у пациентов без медикаментозного лечения и на 0,23% – у пациентов на инсулинотерапии [13].

Схожие тенденции выявлены у пациентов с СД 1. При анализе базы данных у 378 пациентов на помповой инсулинотерапии была выявлена зависимость между частотой СК уровня гликемии в домашних условиях и контролем уровня гликемии. В результате исследования была получена формула для предсказания уровня HbA_{1c} в зависимости от частоты СК: $5,99 \pm 5,32 / (\text{число определений уровня глюкозы крови в день}) \pm 1,39$, а оптимальная частота СК у данной группы пациентов составила 4–6 определений уровня гликемии в сутки, при этом более частый СК не оказывал практического влияния на уровень HbA_{1c} [14].

Один из важных аспектов терапии – влияние СК на частоту развития острых и хронических осложнений СД. В исследовании ROSSO (Retrospective Study Self Monitoring of Blood Glucose and Outcome in people with Type 2 Diabetes) продолжительностью 6,5 года сравнивали распространенность осложнений СД 2 в 2 группах: у пациентов, использовавших СК минимум 1 год до включения в исследование (1-я группа, $n=1479$), и у пациентов, ранее никогда не использовавших СК (2-я группа, $n=1789$). В 1-й группе частота нефатальных осложнений оказалась ниже, чем в группе без СК (7,2 и 10,4% соответственно, $p=0,002$). Макрососудистые осложнения (инсульт, инфаркт миокарда) по частоте наблюдались достоверно выше в группе без СК (10% при 5,7% в группе СК, $p<0,001$). Было выявлено, что СК у пациентов с СД 2 ассоциируется со снижением частоты нефатальных осложнений на 32%, фатальных – на 51% [15].

Частота СК определяет риск развития гипогликемических реакций. В одном из исследований проводилось установление наличия связи между частотой СК и частотой тяжелых гипогликемических реакций. В течение 6 и 4 мес наблюдали 100 пациентов с СД 1 и 79 – с СД 2. Для анализа были использованы данные памяти глюкометров и специальные опросники для выявления тяжелых гипогликемий. Было установлено, что регулярный СК помогает предотвратить 58 тяжелых гипогликемий при СД 1 и 60% – при СД 2 [16].

В ходе исследования фармакоэкономических показателей по эффективности СК уровня гликемии было выявлено снижение затрат на терапию пациентов, которые его используют. Экономия средств при использовании СК составила 13 815 евро на 1 пациента при комбинированной терапии инсулином с пероральными сахароснижающими медикаментами и 1714 евро на 1 пациента – при терапии пероральными сахароснижающими препаратами [17].

При длительной хронической гипергликемии у пациентов увеличивается риск раннего поражения нервной системы, почек и сердечно-сосудистой системы, а также других органов и тканей. С позиций профилактики кардиоваскулярных заболеваний необходимо предотвращение острой или хронической гипергликемии у пациентов с СД. В отношении риска осложнений неоднократно были продемонстрированы преимущества интенсифицированной сахароснижающей терапии. Преимущества такой стратегии со снижением риска развития микроангиопатий и инфаркта миокарда были показаны в крупном 20-летнем исследовании UKPDS [18].

Современные методы экспресс-анализа помогают пациентам самостоятельно оценивать важнейшие параметры обмена веществ с точностью, близкой к лабораторной. Так как эти показатели определяются в повседневных, привычных пациенту условиях, они важнее для коррекции терапии, чем показатели, исследованные в стационаре или поликлинике.

Главная задача при определении уровня гликемии – получение достоверного результата. Следователь, но, основным критерием при выборе глюкометра будет именно его точность. Глюкометр считается точным, если 95% полученных с его помощью результатов укладывается в приведенный ниже диапазон отклонений. Это стандарт, принятый Международной организацией по стандартизации в 2013 г. (ISO 15197:2013; в России – ГОСТ Р ИСО 15197-2015), и 95% результатов всех измерений глюкозы, выполненных глюкометром, не должно отклоняться от рефе-

ренских значений более чем на $\pm 15\%$ при концентрации глюкозы 5,55 ммоль/л и более и не более чем на $\pm 0,83$ ммоль/л при значениях менее 5,55 ммоль/л. Не менее 99% результатов измерения должно попадать в зону А и В согласованной сетки ошибок Паркс для СД 1 [19, 20].

Точность полученного результата при измерении гликемии зависит от многих факторов. Например, при железодефицитной анемии уровень гликемии будет завышен, при полицитемии – занижен. При изменении гематокрита расхождение с лабораторной диагностикой составляет от 4 до 30% в зависимости от вида тест-полосок, условий их хранения, соблюдения сроков годности, а также навыков пациента при проведении СК. Точность результата определяет и наличие технических ошибок, следовательно, важным преимуществом являются простота и удобство использования портативных приборов. Наиболее часто допускаются следующие ошибки: дезинфекция спиртом перед проведением СК (достаточно вымыть руки с мылом и протереть их насухо), недостаточный размер капли крови, нанесение дополнительной капли крови.

Выделяют глюкометры двух типов: фотометрические и электрохимические. Первая категория позволяет измерить гликемию благодаря изменению окраски тест-зоны в результате реакции глюкозы крови с ферментом глюкозооксидазой и красителем. Электрохимические приборы используют электрохимический метод, который основан на измерении тока, появляющегося в ходе подобной реакции.

Необходимо помнить, что некоторые лекарственные препараты являются сильными восстановителями и могут подавлять пероксидазную реакцию, что вызывает ошибки при измерении уровня гликемии. К примеру, аскорбиновая кислота в значительных концентрациях в крови, а также повышенный уровень билирубина приводят к заниженным результатам. При очень высоких концентрациях триглицеридов в крови может быть искажение точности полученного результата. Также к возможным интерферирующим веществам относятся: ацетаминофен, ибупрофен, глутатион, креатинин, мочевиная кислота, кислота, гепарин и допамин [21].

К электрохимическим глюкометрам относят и глюкометр Контур Плюс. Это глюкометр нового поколения, разработанный швейцарским подразделением компании «Байер». Он предназначен для проведения анализа уровня гликемии совместно с тест-полосками Контур Плюс. Для тестирования подходит капиллярная кровь, полученная из области дистальных фаланг пальцев, ладони, предплечья. Система Контур Плюс превосходит требования действующего стандарта ISO 15197:2003 к точности измерений в лабораторных условиях. Было протестировано 100 несвязанных между собой образцов капиллярной крови. Данные были получены на основании анализов капиллярной крови, проведенных в течение 16 дней. Каждый образец капиллярной крови тестировался дважды с использованием 6 глюкометров. Для сравнения использовались результаты измерения, полученные лабораторным эталонным методом с помощью анализатора глюкозы YSI 2300 STAT PLUS. Работа системы Контур Плюс также была протестирована в домашних условиях во время СК пациентов, выполняемого группой целевых пользователей, согласно стандарту ISO 15197:2003 (раздел 8). В исследовании в 2 клинических центрах приняли участие 220 паци-

ентов с диабетом. Всем пациентам были проведены анализы уровня гликемии из крови пальца или ладони, а показатели были сопоставлены с результатами измерения образцов крови участников, полученными в лаборатории с помощью другого анализатора, фирмы YSI, при использовании одноразовых прокалывателей Tenderlett. Один раз в неделю персоналом осуществлялось контрольное тестирование глюкометров для обеспечения высокого качества результатов [22].

В итоге 100% измерений находилось в пределах $\pm 0,8$ ммоль/л относительно референсного значения при концентрации глюкозы менее 5,6 ммоль/л, а также 100% – в пределах $\pm 15\%$ относительно референсного значения при концентрации глюкозы 5,6 ммоль/л и более. Следовательно, 95% результатов измерений находится в диапазоне $\pm 15\%$, что делает глюкометр Контур Плюс еще более точным и с меньшим процентным отклонением. В глюкометре Контур Плюс используется новая мультиимпульсная технология, которая способствует повышению точности результатов. Его тест-полоски содержат новый запатентованный медиатор, позволяющий получать точные результаты даже при низкой концентрации глюкозы, а также фермент флавинодениндинуклеид глюкозодегидрогеназа, устойчивый к воздействию многих распространенных веществ, которые могут влиять на точность измерения. В данном глюкометре предусмотрена автокоррекция результата с учетом уровня гематокрита в диапазоне от 0 до 70%, что помогает избежать ошибок в измерении уровня гликемии. В случае изначального недозаполнения тест-полоски образцом крови есть возможность доведения биоматериала. Капля крови, необходимая для измерения, почти минимальная – 0,6 мкл, а время измерения составляет всего 5 с. В глюкометре два режима работы – основной и расширенный. Основной режим используется для получения данных о повышенных и пониженных значениях уровня гликемии за последнюю неделю, также есть возможность посмотреть средний уровень гликемии за 14 дней и проверить все параметры в памяти прибора, она вмещает 480 результатов. Расширенный режим дополнительно позволяет просматривать средние данные за 7 и 30 дней, есть возможность выставлять отметки «до еды» и «после еды», установить будильник – напоминание для повторного измерения уровня гликемии через 1, 1,5, 2 и 2,5 ч. Существует возможность задать личные настройки границы высоких и низких параметров гликемии.

Глюкометр Контур Плюс отличается точностью анализа, длительным сроком эксплуатации, простотой в использовании, компактностью, при этом он имеет большой экран и хорошо читаемые символы, управление осуществляется всего 3 кнопками, а анализ крови проводится автоматически при нанесении капли крови. Данный прибор имеет расширенный режим работы и возможность повторного нанесения капли крови в течение 30 с.

Выводы

В заключение еще раз акцентируем внимание на способности СК гликемии и структурированного обучения снижать риск микрососудистых осложнений, сокращать число тяжелых гипогликемических реакций и экономических затрат на лечение, а также данные мероприятия являются профилактикой сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД.

Литература

1. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 8th edn*. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. <http://www.diabetesatlas.org>
2. Хамнуева Л.Ю., Андреев Л.С. Сахарный диабет. Эпидемиология, этиология, патогенез, клиника, поздние осложнения. Учебное пособие. Иркутск: ИГМУ, 2014. / *Khamnueva L.Yu., Andreev L.S. Sakharnyi diabet. Epidemiologiya, etiologiya, patogenez, klinika, pozdnie oslozheniya. Uchebnoe posobie*. Irkutsk: IGMU, 2014. [in Russian]
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. ИИДедова, МВШестаковой, АЮ.Майорова. Вып. 8. Сахарный диабет. 2017; 20 (1S): 1–112. DOI: 10.14341/DM20171S8 / *Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovoi, A.Yu.Maierova. Vyp. 8. Sakharnyi diabet*. 2017; 20 (1S): 1–112. DOI: 10.14341/DM20171S8 [in Russian]
4. Katz LB, Dirani RG, Li G et al. Automated Glycemic Pattern Analysis Can Improve Health Care Professional Efficiency and Accuracy. *J Diabetes Sci Technol* 2013; 7 (1): 163–6. DOI: 10.1177/193229681300700120
5. Raine CH, Schrock LE, Edelman SV et al. Significant insulin dose errors may occur if blood glucose results are obtained from miscoded meters. *J Diabetes Sci Technol* 2007; 1: 205–10.
6. Mudenba ET, Aarela VG, Chandrasekaram S, Fernando DJ. Rising HbA1c in the presence of optimal glycaemic control as assessed by self-monitoring – iron deficiency anaemia. *JRSM Open* 2016; 7 (2). DOI: 10.1177/2054270415619321
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2016. Glycemic targets. *Diabetes Care* 2016; 39 (Suppl. 1): 39–46. DOI: 10.2337/dc16-S008
8. Майоров АЮ. Самоконтроль метаболических параметров у больных сахарным диабетом на современном этапе. *Фарматека*. 2006; 17: 69–74. / *Maierov A.Yu. Samokontrol' metabolicheskikh parametrov u bol'nykh sakharnym diabetom na sovremennom etape. Farmateka*. 2006; 17: 69–74. [in Russian]
9. Петунина НА, Гончарова ЕВ, Терехова АЛ. Управление сахарным диабетом. Новая эпоха самоконтроля: выявление тенденций и закономерностей гликемии. *Сахарный диабет*. 2017; 20 (6): 441–8. / *Petunina NA, Goncharova EV, Terekhova AL. Upravlenie sakharnym diabetom. Novaya epokha samokontrolya: vyivalenie tendentsii i zakonornostei glikemii. Sakharnyi diabet*. 2017; 20 (6): 441–8. [in Russian]
10. Welschen LMC et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. *Diabet Care* 2005; 28: 1510–7.
11. Sarol JN Jr et al. Self-monitoring of blood glucose as part of a multi-component therapy among noninsulin requiring type 2 diabetes patients: a meta-analysis (1966–2004). *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 173–83.
12. Guerci B et al. Self-monitoring of blood glucose significantly improves metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus: the Auto-Surveillance Intervention Active (ASIA) study. *Diabet Metab* 2003; 29: 587–94.
13. Karter AJ et al. Longitudinal study of new and prevalent use of self-monitoring of blood glucose. *Diabet Care* 2006; 29: 1757–63.
14. Davidson PC, Hebblewhite HR, Bode BW et al. Statistically fitted curve for A1c as a function of the SMBG tests per day. Program and abstracts from the 64th Scientific Sessions of the American Diabetes Association. Orlando, Florida, June 4–8 2004. Abstract 430-P.
15. Martin S, Schneider B, Heinemann L et al. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study. *Diabetologia* 2006; 49 (2): 271–8.
16. Cox DJ, Gonder-Frederick L, Ritterband L et al. Prediction of severe hypoglycemia. *Diabet Care* 2007; 30: 1370–3.
17. Weber C et al. Self-Measurement of Blood Glucose in Patients with Type 2 Diabetes: A Health Economic Assessment. *J Diabet Sci Technol* 2007; 1 (Is. 5): 676–84.
18. Turner RC, Holman RR. The UK Prospective Diabetes Study. *UK Prospective Diabetes Study Group. Ann Med* 1996; 28 (5): 439–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1006524
19. Бабенко АЮ, Кононова ЮА, Циберкин АИ, Ходзицкий МК. Динамика развития методов контроля гликемии от инвазивных к неинвазивным. Актуальные перспективы. *Сахарный диабет*. 2016; 19 (5): 397–405. / *Babenko A.Yu., Kononova Yu.A., Tsiberkin A.I., Khodzitskii M.K. Dinamika razvitiia metodov kontrolya glikemii ot invazivnykh k neinvazivnym. Aktualnye perspektivy. Sakharnyi diabet*. 2016; 19 (5): 397–405. [in Russian]
20. Попович ЛД, Шестакова МВ, Потапчик Е.Г. и др. Выгодно ли государству обеспечивать больных сахарным диабетом, находящихся на инсулинотерапии, средствами для проведения самоконтроля уровня глюкозы крови по нормативным потребностям? *Сахарный диабет*. 2017; 20 (2): 108–18. / *Popovich L.D., Shestakova M.V., Potapchik E.G. i dr. Vygodno li gosudarstvu obespechivat' bol'nykh sakharnym diabetom, nakhodyashchikhsia na insulinoterapii, sredstvami dlia provedeniia samokontrolya urovnia gliukozy krovi po normativnym potrebностям? Sakharnyi diabet*. 2017; 20 (2): 108–18. [in Russian]
21. International Organization for Standardization (ISO). ISO 15197:2013. In vitro diagnostic test systems-requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. Accessed April 8, 2016.
22. ГОСТ ISO 15197-2011 Системы диагностические in vitro. Требования к системам мониторинга наблюдения за концентрацией глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета. / *GOST ISO 15197-2011 Sistemy diagnosticheskie in vitro. Trebovaniia k sistemam monitoringa nabljudeniia za kontsentratsiei gliukozy v krovi dlia samokontrolya pri lechenii sakharnogo diabeta*. [in Russian]

Сведения об авторах

Петунина Нина Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»
 Гончарова Екатерина Валерьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. эндокринологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»
 Панасенко Оксана Игоревна – студентка 5-го курса лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: ksuynar03@mail.ru

— * —



«Consilium Medicum»

- для практикующих врачей
- 12 номеров в год
- каждый номер посвящен различному разделам медицины
- тираж 55 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



«Справочник Поликлинического Врача»

- для врачей поликлиник
- 12 номеров в год
- тираж 45 000 экз.



«Системные гипертензии»

- для кардиологов
- 4 номера в год
- гл. редактор И.Е.Чазова
- тираж 20 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



«КардиоГазета»

- для кардиологов и терапевтов
- 4 номера в год
- тираж 15 000 экз.



«Кардиосоматика»

- для кардиологов, эндокринологов, терапевтов и неврологов
- 4 номера в год
- тираж 10 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



«Участковый Терапевт»

- для терапевтов поликлиник
- 6 номеров в год
- тираж 35 000 экз.



Хирургия – приложение к журналу «Consilium Medicum»

- 2 номера в год.
- тираж 20 000 экз.



Педиатрия – приложение к журналу «Consilium Medicum».

- 4 номера в год.
- гл. редактор И.Н.Захарова
- тираж 20 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



Болезни органов дыхания – приложение к журналу «Consilium Medicum».

- 1 номер в год. Тираж 20 000 экз.



Гастроэнтерология – приложение к журналу «Consilium Medicum».

- 2 номера в год. Тираж 20 000 экз.



Дерматология – приложение к журналу «Consilium Medicum».

- 4 номера в год.
- тираж 15 000 экз.



Неврология и Ревматология – приложение к журналу «Consilium Medicum».

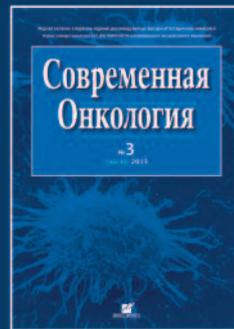
- 2 номера в год. Тираж 20 000 экз.

Аудитория – врачи-специалисты (педиатры, хирурги, гастроэнтерологи и т.д.)



«Гинекология»

- для акушеров-гинекологов
- 6 номеров в год
- гл. редактор В.Н.Прилепская
- тираж 15 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



«Современная Онкология»

- для онкологов
- 4 номера в год
- гл. редактор И.В.Поддубная
- тираж 5 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



«Психиатрия и психофармакотерапия»

- для психиатров и психофармакологов
- 6 номеров в год
- гл. редактор П.В.Морозов
- тираж 35 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



«Психические расстройства в общей медицине»

- для психиатров и терапевтов
- 4 номера в год
- гл. редактор проф. А.Б.Смулевич
- тираж 20 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



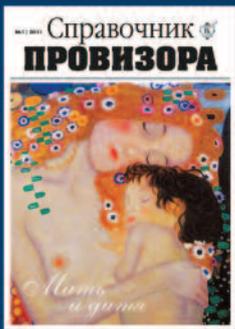
«Дневник психиатра»

- для психиатров
- 4 номера в год
- гл. редактор П.В.Морозов
- тираж 15 000 экз.



«Женская Консультация»

- для акушеров-гинекологов
- 4 номера в год
- тираж 15 000 экз.



«Справочник провизора»

- для провизоров, рассылка по аптекам России
- 4 номера в год
- тираж 15 000 экз.



«Первостольник» (газета)

- для провизоров и фармацевтов
- 12 номеров в год
- тираж 50 000 экз.



«ЖКТ»

- для гастроэнтерологов
- 4 номера в год
- тираж 5 000 экз.



Dental Tribune

Стоматологическая газета (лицензионный проект)

- для стоматологов
- 6 номеров в год
- тираж 15 000 экз.



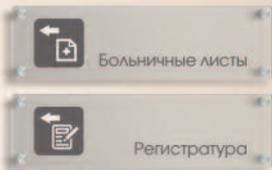
«Участковый Педиатр»

- для педиатров
- 6 номеров в год
- тираж 15 000 экз.



«Газета Невролога»

- для неврологов
- 4 номера в год
- тираж 15 000 экз.



ДЛЯ ПАЦИЕНТА
С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА
ПРЕВОСХОДСТВО
БРИЛИНТЫ
НАД КЛОПИДОГРЕЛОМ
ЭТО
ВОПРОС
ЖИЗНИ



Брилинта® снижает относительный риск сердечно-сосудистой смерти на 21% по сравнению с клопидогрелом к 12 месяцу

(ОР 0,79; 95% ДИ 0,69-0,91; p=0,0013)

**СПАСАЕМ БОЛЬШЕ
СЕГОДНЯ И ЗАВТРА**



Реклама

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ лекарственного препарата для медицинского применения БРИЛИНТА® 90 мг (тикагрелор). Регистрационный номер: ЛП-001059. Торговое название: Брилинта®. Международное непатентованное название: тикагрелор. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Брилинта®, применяемая одновременно с ацетилсалициловой кислотой, показана для профилактики атеротромботических событий у пациентов с острым коронарным синдромом (нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST или инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [STEMI]), включая больных, получавших лекарственную терапию, и пациентов, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) или аортокоронарному шунтированию (АКШ)). **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к тикагрелору или любому из компонентов препарата. Активное патологическое кровотечение. Внутречерепное кровоизлияние в анамнезе. Умеренная или тяжелая печеночная недостаточность. Совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами СYP3A4 (например, кетоконазолом, кларитромицином, нефазодолом, ритонавиром и атазанавиром). Детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения у данной группы пациентов). **СОСТОРОЖНОСТЬЮ.** Предрасположенность пациентов к развитию кровотечения (например, в связи с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, активными или недавним желудочно-кишечным кровотечением) (см. раздел «Общие указания»). Пациенты с сопутствующей терапией препаратами, повышающим риск кровотечений (т.е. нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики) в течение 24 часов до приема препарата Брилинта®. Пациенты с повышенным риском развития брадикардии (например, больные с синдромом слабости синусового узла без кардиостимулятора, с атриовентрикулярной блокадой 2-ой или 3-ей степени; обмороком, связанным с брадикардией) в связи с недостаточным опытом клинического применения препарата Брилинта® (см. раздел «Общие указания»). При совместном применении с препаратами, вызывающими брадикардию. Тикагрелор должен использоваться с осторожностью у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Если пациент сообщает о возникновении нового эпизода одышки, о длительной одышке или ухудшении одышки, необходимо провести обследование, и в случае непереносимости, лечение тикагрелором должно быть прекращено. На фоне приема препарата Брилинта® уровень креатинина может повыситься (см. раздел «Побочное действие», «Особые указания»), в связи с чем необходимо производить оценку почечной функции в соответствии с рутинной клинической практикой, обращая особое внимание на пациентов от 75 лет и старше, пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью, пациентов, получающих терапию антагонистами рецепторов к ангиотензину. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с гиперурикемией или подагрическим артритом в анамнезе. В качестве превентивной меры следует избегать применения тикагрелора у пациентов с гиперурикемической нефропатией. Не рекомендуется совместное применение тикагрелора и высокой поддерживающей дозы ацетилсалициловой кислоты (более 300 мг). При совместном применении тикагрелора с мощными ингибиторами гликопротеина Р (например, верапамил и хинидин), в связи с чем их совместное применение должно осуществляться с осторожностью (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия»). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Следует начинать с однократной нагрузочной дозы 180 мг и затем продолжать прием по 90 мг два раза в сутки. Пациенты, принимающие препарат Брилинта®, должны ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту (от 75 мг до 150 мг). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** По данным исследования PLATO самыми частыми отмечавшимися нежелательными явлениями у пациентов, принимавших тикагрелор, были одышка, ушибы и носовые кровотечения. Частота развития нежелательных реакций определяется с использованием следующих условных обозначений: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, 1/10), нечасто (≥1/1000, 1/100), редко (≥1/10000, 1/1000). Нежелательные лекарственные реакции по частоте развития и классу системы органов. **Метаболизм и питание:** редко – гиперурикемия. **Нервная система:** нечасто – внутричерепное кровоизлияние, головная боль, головокружение; редко – парестезия, спутанность сознания. **Органы зрения:** нечасто – кровоизлияния (интраокулярные, конъюнктивальные, ретиальные). **Органы слуха:** редко – кровоизлияние в ухо, вертиго. **Дыхательная система:** часто – одышка, носовое кровотечение; нечасто – кровохарканье. **Пищеварительная система:** часто – желудочно-кишечные кровотечения; нечасто – рвота с кровью, кровотечения из язвы ЖКТ, геморроидальные кровотечения, гастрит, кровотечения в ротовой полости (включая гингивальные кровотечения), диарея, абдоминальная боль, тошнота, диспепсия; редко – ретроперитонеальное кровотечение, запор. **Кожа и подкожные ткани:** часто – подкожные или кожные геморагии, синяки; нечасто – сыпь, зуд. **Опорно-двигательная система:** редко – гемартроз. **Мочевыводящая система:** нечасто – кровотечение из мочевыводящих путей. **Репродуктивная система:** нечасто – вагинальные кровотечения (включая метроррагии). **Отклонения лабораторных показателей:** редко – увеличение концентрации креатинина в крови. **Прочие:** часто – кровотечение на месте проведения процедуры; нечасто – кровотечение после процедуры; редко – кровотечение из раны, травматическое кровотечение. **Постмаркетинговое применение.** Нарушения со стороны иммунной системы: реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек (см. раздел «Противопоказания»). Дата утверждения – 01.12.2016.

1. Полную редакцию раздела Способ применения и дозы смотрите в полном варианте инструкции. 2. Полную редакцию раздела Побочное действие смотрите в полном варианте инструкции. Имеются противопоказания. Перед применением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению!

Материал предназначен для работников здравоохранения. Дальнейшая информация предоставляется по требованию:
ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Россия 125284 Москва, ул. Беговая, д.3, стр.1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. www.astrazeneca.ru
BRI RU-3465 22/12/2017

