

CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

Научно - практический рецензируемый журнал РосОКР

Что такое кардиосоматика? (Вступительное слово главного редактора)

Общероссийская общественная организация «Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики» (РосОКР)

РЕАБИЛИТАЦИЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА
Кардиологическая реабилитация

Реальный путь снижения в России смертности от ишемической болезни сердца

Исследование ZAFRA (ZAFRA study: Znidip en Funcion Renal Alterada): Лерканидипин у пациентов с хронической почечной недостаточностью

Современные подходы к реабилитации больных с хронической сердечной недостаточностью

Как изменились результаты и характер лечения больных острым инфарктом миокарда за последние годы (по данным двух стационаров Санкт-Петербурга)

СОЧЕТАННАЯ ПАТОЛОГИЯ
Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких: патогенетические параллели и клинко-функциональные особенности

Гиполипидемическая терапия у больных с неалкогольной жировой болезнью печени

Сердечно-сосудистые заболевания у больных сахарным диабетом

Комплексная реабилитация пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с тревожно-депрессивными расстройствами

Изучение эффективности и безопасности терапии Ладастеном у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

ЛЕЧЕНИЕ

Медикаментозные средства в реабилитации больных после инфаркта миокарда: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

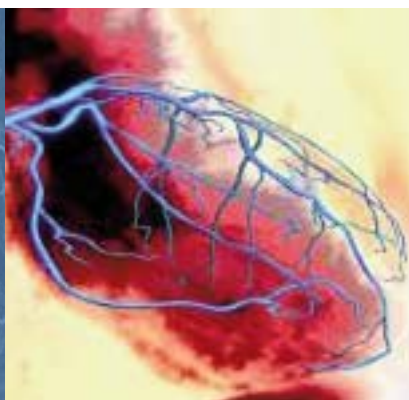
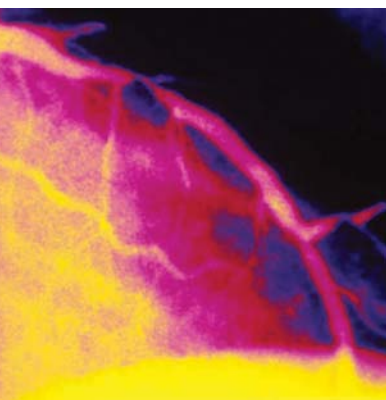
Гемодинамические и эндотелийпротективные эффекты β -адреноблокаторов у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Вклад «традиционных» факторов риска в 10-летнюю выживаемость пожилых мужчин с ишемической болезнью сердца

Предикторы сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической ишемической болезнью сердца, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда

Генетическая предрасположенность к атеротромбозам у пациентов с тяжелой стенокардией



CardioСоматика
(КардиоСоматика)
№ 1, том 1, 2010

Издатели

С.А. Дроздовская
П.В. Морозов
Б.А. Филимонов
Т.Л. Скоробогат

Менеджер

по работе с подписчиками
Самойлина Наталья Евгеньевна
Тел.: (495) 926-29-83, доб. 125
E-mail: samoilina@con-med.ru

ЗАО «Медицинские издания»

Почтовый адрес:

Москва, 127055, а/я 37
Телефон: +7 (495) 926 29 83
E-mail: media@con-med.ru

Зарегистрирован в Государственном
комитете Российской Федерации по печати.
Рег. номер: ПИ № ФС77-41500

Бесплатная тематическая рассылка
по специалистам.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения
авторов, которая может не совпадать
с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение
материалов, опубликованных в журналах или
на сайте издательства, допускается только с
письменного разрешения редакции.

Все права защищены.

© 2010 «Медиа Медика»

**Общественная общероссийская организация
«Российское общество кардиосоматической реабилитации
и вторичной профилактики»**

CardioСоматика (КардиоСоматика)

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Главный редактор

Аронов Д.М. (Москва)

**Заместитель
главного редактора**

Бубнова М.Г. (Москва)

Редакционная коллегия

Арутюнов Г.П. (Москва)
Бузиашвили Ю.И. (Москва)
Волкова Э.Г. (Челябинск)
Дегтярева Е.А. (Москва)
Довгалецкий П.Я. (Саратов)
Иоселиани Д.Г. (Москва)
Задонченко В.С. (Москва)
Карпов Р.С. (Томск)
Лазебник Л.Б. (Москва)
Мартынов А.И. (Москва)
Никитин Ю.П. (Новосибирск)
Руда М.Я. (Москва)
Перепеч Н.Б. (Санкт-Петербург)
Шальнова С.А. (Москва)
Шестакова М.В. (Москва)

Редакционный совет

Болдуева С.А. (Москва)
Бритов А.Н. (Москва)
Волков В.С. (Тверь)
Галявич А.С. (Казань)
Гарганеева А.А. (Томск)
Иванова Г.Е. (Москва)
Закирова А.Н. (Уфа)
Ефремушкин Г.Г. (Барнаул)
Калинина А.М. (Москва)
Кассирский Г.И. (Москва)
Кухарчук В.В. (Москва)
Лямина Н.П. (Саратов)
Маколкин В.И. (Москва)
Медведева И.В. (Тюмень)
Перова Н.В. (Москва)
Репин А.Н. (Томск)
Симонова Г.И. (Новосибирск)
Соколов Е.И. (Москва)
Сыркин А.Л. (Москва)
Филиппенко Г.Н. (Курск)
Чумакова Г.А. (Барнаул)
Шлык С.В. (Ростов-на-Дону)
Шульман В.А. (Красноярск)

Editor-in-Chief

Aronov D.M. (Moscow)

**Deputies
Editor-in-Chief**

Bubnova M.G. (Moscow)

Editor Board

Arutyunov G.P. (Moscow)
Buziashvili Yu.I. (Moscow)
Volkova E.G. (Chelabinsk)
Degtyareva E.A. (Moscow)
Dovgalevsky P.Ya. (Saratov)
Iosseliani D.G. (Moscow)
Zadionchenko V.S. (Moscow)
Karpov R.S. (Tomsk)
Lazebnik L.B. (Moscow)
Martynov A.I. (Moscow)
Nikitin Yu.P. (Novosibirsk)
Ruda M. (Moscow)
Perepech N.B. (St-Petersburg)
Shalnova S.A. (Moscow)
Shestakova M.V. (Moscow)

Boldueva S.A. (St-Petersburg)
Britov A.N. (Moscow)
Volkov V.S. (Tver)
Galyavich A.S. (Kazan)
Garganeeva A.A. (Tomsk)
Ivanova G.E. (Moscow)
Zakirova A.N. (Ufa)
Efremushkin G.G. (Barnaul)
Kalinina A.M. (Moscow)
Kassirsky H.I. (Moscow)
Kukharchuk V.V. (Moscow)
Lyamina N.P. (Saratov)
Makolkin V.I. (Moscow)
Medvedeva I.V. (Tyumen)
Perova N.V. (Moscow)
Repin A.N. (Tomsk)
Simonova G.I. (Novosibirsk)
Sokolov E.I. (Moscow)
Syrkin A.L. (Moscow)
Filippenko G.N. (Kursk)
Chumakova G.A. (Barnaul)
Shlyk S.L. (Rostov-on-Don)
Shulman V.A. (Krasnoyarsk)

Содержание

Что такое кардиосоматика? (Вступительное слово главного редактора) Д.М.Аронов	5
Общероссийская общественная организация «Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики» (РосОКР)	6
РЕАБИЛИТАЦИЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА	
Кардиологическая реабилитация Е.И.Чазов	9
Реальный путь снижения в России смертности от ишемической болезни сердца Д.М.Аронов, М.Г.Бубнова	11
Исследование ZAFRA (ZAFRA study: Zanidip en Funcion Renal Alterada): Лерканидипин у пациентов с ХПН	18
Современные подходы к реабилитации больных с хронической сердечной недостаточностью Г.П.Арутюнов, Е.А.Колесникова, А.К.Рылова	20
Как изменились результаты и характер лечения больных острым инфарктом миокарда за последние годы (по данным двух стационаров Санкт-Петербурга) С.А.Болдуева, Е.Г.Быкова, И.А.Леонова, Н.А.Тростянецкая, И.В.Ярмош, Н.С.Третьякова, А.О.Нестерко	25
СОЧЕТАННАЯ ПАТОЛОГИЯ	
Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких: патогенетические параллели и клинко-функциональные особенности В.С.Задонченко, Т.В.Адашева, И.В.Федорова, С.В.Павлов, В.В.Ли, О.И.Нестеренко	31
Гиполипидемическая терапия у больных с неалкогольной жировой болезнью печени Л.Б.Лазебник, Л.А.Звенигородская, Н.Г.Самсонова, Е.А.Черкашова, Н.В.Мельникова	38
Сердечно-сосудистые заболевания у больных сахарным диабетом И.Р.Ярек—Мартынова, М.В.Шестакова	46
Комплексная реабилитация пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с тревожно-депрессивными расстройствами А.Н.Репин, Е.В.Лебедева, Т.Н.Сергиенко, Р.С.Карпов	51
Изучение эффективности и безопасности терапии Ладастеном у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями Ф.Ю.Копылов, Ю.М.Никитина, Е.А.Макух, А.Л.Сыркин	57
ЛЕЧЕНИЕ	
Медикаментозные средства в реабилитации больных после инфаркта миокарда: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента А.С.Галевич	62
Гемодинамические и эндотелийпротективные эффекты β -адреноблокаторов у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий А.Н. Закирова, Э.Р.Абдюкова, Н.Э. Закирова	65
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	
Вклад «традиционных» факторов риска в 10-летнюю выживаемость пожилых мужчин с ишемической болезнью сердца Э.Г.Волкова, И.В.Танцырева	70
Предикторы сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической ишемической болезнью сердца, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда (по данным многолетнего наблюдения) С.В.Шалаев, Л.А.Арутюнян	75
Генетическая предрасположенность к атеротромбозам у пациентов с тяжелой стенокардией Г.А.Чумакова, А.П.Момот, А.А.Козаренко, Н.Г.Веселовская	80
ИНФОРМАЦИЯ	
IX Российская научная Конференция с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии» Информационное письмо	84
Отчет о 2-й конференции Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР) Е.Я.Парнес, Г.Т.Холмогорова	85
Пресс-релиз	86

Что такое кардиосоматика?

(Вступительное слово главного редактора)

Журнал «CardioСоматика» является печатным органом «Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики» (РосОКР). РосОКР было зарегистрировано в Министерстве юстиции Российской Федерации в июле 2009 г. Оно имеет свои региональные общества в 54 регионах России. В нем 28 научных секций, руководителями которых являются известные специалисты и ученые. В Научный совет РосОКР входят известные академики и профессора России.

В отличие от всех существующих специализированных обществ по реабилитации сердечно-сосудистых больных РосОКР ставит перед собой задачу способствовать рождению в России не только современной и более эффективной реабилитации кардиальных больных, но и заниматься реабилитацией больных, которым отказывали в реабилитации в связи с наличием у них сопутствующих соматических заболеваний. Это – более высокий уровень реабилитации, который еще не существует в мире.

Проблема сочетанных заболеваний (коморбидность) является одной из серьезнейших проблем современной медицины. Несмотря на ее крайнюю актуальность, специалисты исследуют ее спонтанно, по мере необходимости. Между тем коморбидность – объективная реальность, нуждающаяся в систематическом изучении так же, как это в течение столетий производится в отношении моноболезней. Более того, изучение вопросов патогенеза, диагностики, лечения, реабилитации при коморбидности более необходимо, потому что они находятся в зачаточном состоянии. Дефицит знаний при различных коморбидных состояниях мешает эффективному лечению, реабилитации, профилактике этих сочетаний. Особенно это ощущается при сочетании сердечно-сосудистых и сопутствующих им других заболеваний.

Таким образом, журнал ставит перед собой задачу публиковать статьи, посвященные всему комплексу вопросов, связанных с механизмами развития сочетанной кардиальной и иной патологии, а также посвященные особенностям диагностики и клинического течения коморбидности, особенностям лечения и реабилитации при двух, а иногда и более заболеваниях.

В современном мире у подавляющего числа поликлинических больных выявляется не менее 3–5 самостоятельных заболеваний, их сочетание создает значительные трудности, особенно при лечении. Это – невозможность применения эффективного и даже наиболее эффективного средства из-за его противопоказанности при одном из сочетанных заболеваний, уменьшение диапазона лечебных возможностей, увеличение числа нежелательных явлений и т. д. Еще большие сложности ожидают нас при физической реабилитации больных, например после инсульта. Программа физических тренировок умеренной интенсивности (60% от пороговой), столь эффективная при ишемической болезни сердца (ИБС), окажется чрезмерной для человека, перенесшего инсульт. В результате больной недополучает один из компонентов лечебного воздействия, доказавшего свою эффективность не только как наилучшее средство восстановления физической работоспособности, но и как вмешательство, достоверно снижающее общую и кардиальную смертность.

Взаимные помехи традиционных лекарственных средств, применяемых с успехом при ИБС и хронической обструктивной болезни легких, вынуждают врача прибегнуть к помощи менее эффективных средств, но не являющихся противопоказанными при обоих заболеваниях. К счастью, бывают и обратные взаимоотношения: кардиальные препараты (антиагреганты, статины, β -блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы ангиотензиновых рецепторов) оказывают прекрасное влияние не только на сердечно-сосудистую систему, но и на сопутствующий сахарный диабет типа 2.

Другая сторона вопроса – изучение влияния сопутствующего заболевания на основное сердечно-сосудистое. Установлено, что целый ряд заболеваний и патологических состояний ускоряет и утяжеляет естественное течение болезни. Под их влиянием происходит акселерация процесса, увеличение числа более серьезных осложнений, снижение эффективности лечения (например, при сочетании сердечно-сосудистых заболеваний с миксодемой, сахарным диабетом, хроническими заболеваниями бронхолегочной системы).

Крайне редки благоприятные взаимоотношения сердечной и иной патологии, например положительное воздействие гипертиреоза на липидный обмен при атеросклерозе.

Видимо, объектом нашего внимания должны быть и соматогенные воздействия на сердечно-сосудистую систему, причем на здоровую. Она в той или иной степени становится невольной мишенью при многих заболеваниях, особенно при воспалительных, системных и заболеваниях, затрагивающих различные виды обмена веществ.

Словом, изучение различных аспектов при сочетании сердечно-сосудистых заболеваний с другими болезнями сулит радость открытий, имеющих большое практическое значение для наших пациентов, для нас с вами.

Все эти сложные вопросы можно будет обсуждать на страницах «CardioСоматики».

Интересных вам исследований! Содержательных и серьезных статей в «CardioСоматике»!

*С наилучшими пожеланиями,
ДМАронов,
Президент РосОКР*

В 2009 г. в Минюсте РФ зарегистрирована:

Общероссийская общественная организация
«Российское общество кардиосоматической
реабилитации и вторичной профилактики» (РосОКР)



Президент – Д.М.Аронов (Москва)

Вице-президент – М.Г.Бубнова (Москва)

**Председатели Научного совета – А.И.Мартынов (Москва),
Ю.П.Никитин (Новосибирск)**

Председатель Экспертного совета – Р.С.Карпов (Томск)

Состав научного совета РосОКР:

Акчурин Р.С. (Москва)	Волков В.С. (Тверь)	Лазебник Л.Б. (Москва)	Симоненко В.Б. (Москва)
Арутюнов Г.П. (Москва)	Говорин А.В. (Чита)	Люсов В.А. (Москва)	Сыркин А.Л. (Москва)
Астахова З.Т. (Владикавказ)	Довголевский П.Я. (Саратов)	Медведева И.В. (Тюмень)	Филиппенко Н.Г. (Курск)
Бойцов С.А. (Москва)	Задюченко В.С. (Москва)	Моисеев В.С. (Москва)	Шабров А.В. (Санкт-Петербург)
Бритов А.Н. (Москва)	Иоселиани Д.Г. (Москва)	Перова Н.В. (Москва)	Шальнова С.А. (Москва)
Бузиашвили Ю.И. (Москва)	Карпов Р.С. (Томск)	Радзевич А.Э. (Москва)	
Волкова Э.Г. (Челябинск)	Кухарчук В.В. (Москва)	Руда М.Я. (Москва)	

Правление РосОКР

Амианц В.Ю. (Кисловодск)	Журавлева М.В. (Москва)	Репин А.Н. (Томск)
Аронов Д.М. (Москва)	Закирова А.Н. (Уфа)	Семерзин В.В. (Самара)
Арутюнов Г.П. (Москва)	Зайцев В.П. (Москва)	Смоленская О.Г. (Екатеринбург)
Абдуллаев А.А. (Махачкала)	Иванов К.И. (Якутск)	Сыркин А.Л. (Москва)
Барбараш О.Л. (Кемерово)	Искандеров Б.Г. (Пенза)	Тепляков А.Т. (Томск)
Бритов А.Н. (Москва)	Калинина А.М. (Москва)	Тиньков А.Н. (Оренбург)
Болдуева С.А. (Санкт-Петербург)	Кассирский Г.И. (Москва)	Тюрина Т.В. (Санкт-Петербург)
Бубнова М.Г. (Москва)	Козиолова Н.А. (Пермь)	Филиппенко Н.Г. (Курск)
Бурчук В.Т. (Воронеж)	Лебедева И.П. (Москва)	Фомин И.В. (Нижний Новгород)
Волкова Э.Г. (Челябинск)	Лямина Н.П. (Саратов)	Хасаев А.Ш. (Махачкала)
Галявич А.С. (Казань)	Мацкеплишвили С.Т. (Москва)	Холмогорова Г.Т. (Москва)
Гарганеева А.А. (Томск)	Мисюра О.Ф. (Санкт-Петербург)	Чумакова Г.А. (Барнаул)
Гринштейн Ю.И. (Красноярск)	Назарова О.А. (Иваново)	Шалаев С.В. (Тюмень)
Гуляева С.Ф. (Киров)	Недогода С.В. (Волгоград)	Шальнова С.А. (Москва)
Глезер М.Г. (Москва)	Парнес Е.Я. (Москва)	Шлык С.В. (Ростов-на-Дону)
Дегтярева Е.А. (Москва)	Перепеч Н.Б. (Санкт-Петербург)	Шульман В.А. (Красноярск)
Дубилей Г.С. (Омск)	Пименов Л.Т. (Ижевск)	Якусевич В.В. (Ярославль)

Региональные отделения РосОКР			
Региональное отделение	Председатели	Региональное отделение	Председатели
Республика Адыгея	Бжигакова Ф.К.	Кемеровская область	Барбараш О.Л.
Республика Алтай	Санабасова Г.К.	Кировская область	Гуляева С.Ф.
Республика Башкортостан	Закирова А.Н.	Курская область	Поветкин С.В.
Республика Бурятия	Батудаева Т.И.	Ленинградская область	Тюрина Т.В.
Республика Дагестан	Хасаев А.Ш.	Липецкая область	Мещерякова Л.Б.
Республика Кабардино-Балкария	Асанова Д.Ю.	Нижегородская область	Фомин И.В.
Республика Карачаево-Черкесия	Чимова Ф.А.	Новосибирская область	Гичева И.М.
Республика Карелия	Кузнецова Т.Е.	Омская область	Дубилей Г.С.
Республика Коми	Петрова Е.Е.	Оренбургская область	Тиньков А.Н.
Республика Марий Эл	Кислова Н.В.	Орловская область	Старых Т.Н.
Республика Мордовия	Котляров А.А.	Пензенская область	Искандеров Б.Г.
Республика Саха (Якутия)	Иванов К.И.	Пермский край	Козиолова Н.А.
Республика Татарстан	Галявич А.С.	Псковская область	Рагозина Н.П.
Удмуртская Республика	Пименов Л.Т.	Ростовская область	Шлык С.В.
Чеченская Республика	Лечиев У.К.	Рязанская область	Якушин С.С.
Алтайский край	Чумакова Г.А.	Самарская область	Симерзин В.В.
Красноярский край	Шульман В.А.	Саратовская область	Лямина Н.П.
Приморский край	Либензон Р.Т.	Сахалинская область	Попова И.В.
Ставропольский край	Амиянц В.Ю.	Тамбовская область	Глушкова Л.В.
Архангельская область	Казакевич Е.В.	Тверская область	Колбасников С.В.
Белгородская область	Павлов С.П.	Томская область	Репин А.Н.
Брянская область	Женчевский В.Д.	Тюменская область	Шалаев С.В.
Владимирская область	Остапущенко О.С.	Ульяновская область	Каримова Э.А.
Волгоградская область	Недогода С.В.	Челябинская область	Волкова Э.Г.
Воронежская область	Бурлачук В.Т.	Ярославская область	Якусевич В.В.
Екатеринбургская область	Смоленская О.Г.	г. Москва	Бубнова М.Г.
Ивановская область	Назарова О.А.	г. Санкт-Петербург	Болдуева С.А.
Иркутская область	Черкашина А.Л.	Забайкальский округ	Горбунов В.В.
Калининградская область	Богачев Р.С.	Ханты-Мансийский автономный округ	Урванцева И.А.

Научные секции РосОКР		
Название научной секции	Председатели	Город
Реабилитация больных с хронической сердечной недостаточностью	Арутюнов Г.П.	Москва
Лечебная физкультура в реабилитации неврологических больных	Батышева Т.Т., Иванова Г.Е.	Москва
Реабилитация больных с сочетанной кардиальной и бронхолегочной патологией	Белевский А.С.	Москва
Кардиореабилитация и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у женщин	Болдуева С.А., Куимов А.Д.	Санкт-Петербург, Новосибирск
Электрокардиология во вторичной профилактике и реабилитации неинфекционных заболеваний	Волкова Э.Г.	Челябинск
Кардиореабилитация на диспансерно-поликлиническом этапе	Гарганеева А.А.	Томск
Профилактика тромбозов и системных эмболий	Гринштейн Ю.И.	Красноярск
Кардиосоматическая реабилитация и профилактика в педиатрии	Дегтярева Е.А.	Москва
Лекарственные взаимодействия и фармакогенетика при кардиосоматической патологии	Журавлева М.В.	Москва
Психологические аспекты кардиореабилитации и вторичной профилактики	Зайцев В.П.	Москва
Реабилитация и профилактика при сочетании гастроэнтерологических и кардиологических заболеваний	Звенигородская Л.А.	Москва
Интегральная профилактика	Калинина А.М.	Москва
Реабилитация больных после хирургического лечения пороков сердца	Кассирский Г.И.	Москва
Профилактика кардиоваскулярных заболеваний в молодом возрасте	Кисляк О.А., Александров А.А.	Москва
Физиотерапевтические методы во вторичной профилактике и реабилитации кардиологических больных	Князева Т.А.	Москва
Инструментальная неинвазивная диагностика в кардиосоматической профилактике и реабилитации	Лебедев П.А.	Саратов
Реабилитация больных после реваскуляризации миокарда	Лопатин Ю.М.	Волгоград
Ультразвуковые методы диагностики в реабилитации и профилактике	Мацкеплишвили С.Т.	Москва
Диетологические аспекты кардиопрофилактики и реабилитации	Медведева И.В.	Тюмень
Постстационарный (санаторный) этап реабилитации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями	Перепеч Н.Б.	Санкт-Петербург
Популяционные подходы к первичной и вторичной профилактике терапевтических заболеваний и их осложнений	Симонова Г.И.	Новосибирск
Физиологические аспекты физических методов кардиореабилитации (рабочая группа)	Сыркин А.Л., Поплавская М.Г.	Москва
Реабилитация пациентов с синкопальными и гипотензивными состояниями	Тюрина Т.В.	Санкт-Петербург
Особенности реабилитации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующими метаболическими нарушениями	Чумакова Г.А.	Барнаул
Диабетическая кардиология	Шестакова М.В.	Москва

Организационные структуры РосОКР

Ответственный за связи с общественностью и масс-медиа Г.Т.Холмогорова (Москва)

Руководитель секретариата Е.Я.Парнес (Москва)

Зам. руководителя секретариата В.Б.Красницкий (Москва)

Сайт РосОКР: www.rosokr.ru

Кардиологическая реабилитация

Выступление на Всероссийском форуме «Развитие санаторно-курортной помощи и медицинской реабилитации», Москва, 22 июня 2010 г.

Академик Е.И. Чазов

Cardiologic rehabilitation

E.I. Chazov

Уважаемые коллеги!

Прежде всего разрешите поблагодарить Вас за приглашение выступить на форуме, возрождающем наряду с курортологией ту область медицины, которая была нами, советскими учеными и врачами, официально оформлена сорок лет назад. В 1968 г. было создано первое специализированное отделение реабилитации для больных с инфарктом миокарда. Одновременно санаторно-курортная служба стала одной из основных форм реабилитации. В результате выделились три системы реабилитации: стационарная, санаторная и поликлиническая на основах диспансеризации. Некоторые из тех, кто создавал их основы, присутствуют в этом зале и, уверен, так же, как и я, переживают этот праздник со слезами на глазах.

Со слезами потому, что 1990-е годы разрушили то, что было создано трудом, знаниями, энергией ученых, врачей, организаторов здравоохранения во всех регионах страны. Это не слова, это факты и данные научных исследований, которые позволят не создавать велосипед, а восстановить и совершенствовать с учетом современных принципов здравоохранения систему реабилитации, включая санаторно-курортное лечение, являющуюся важной формой медицинской реабилитации.

Восстановить то, что было, непросто, если учесть, что в начале 1980-х годов в Российской Федерации функционировало 1236 санаториев (около 280 тыс. мест), 1756 санаториев-профилакториев (около 140 тыс. мест). В большинстве регионов функционировала система реабилитационных санаториев с бесплатным пребыванием больных после перенесенного инфаркта миокарда и операций на сердце, которая позволила вернуть 81,8% из них к прежнему труду, тогда как в 1964 г. эта цифра составляла 26%.

Прежде всего, конечно, надо определиться, что мы подразумеваем под «реабилитацией». Я вспоминаю дискуссию по этому вопросу, как ни странно, в научно-редакционном совете «Советской энциклопедии». Составители единственного в мире энциклопедического словаря «Курорты», изданного в 1983 г., учитывая, что его материалы касаются не только Советского Союза, но и большинства стран нашей планеты, представили понятие «реабилитации» из стандартных иностранных справочников как восстановление трудоспособности, достигаемое различными методами лечения.

Подняв весь материал, касающийся этой проблемы, начиная с 1923 г., когда по предложению Н.А. Семашко в Наркомздраве было создано Главное курортное управление, мы убедились, что реабилитация – больше, чем просто восстановление трудоспособности. Основная задача реабилитации – восстановление качества жизни. Именно эта цель подчеркивалась в официальном определении реабилитации больных как системы государственных, медицинских, социально-экономических, психологических и других мер, которые проводятся с целью наиболее полного восстановления их здоровья и возвращения к активной жизни и общественно полезному труду.

Споры шли вокруг понятия «государственные меры». Некоторые из оппонентов убеждали, что реабилитация – сугубо медицинский процесс, зависящий от качества деятельности органов здравоохранения или организаций, располагающих санаторно-курортными учреждениями.

Значимость «государственности» особенно ярко проявилась в период разрушения санаторно-курортной и реабилитационной системы в 1990-е годы. В конце 1980-х годов мы убеждали руководство страны в необходимости передачи санаторно-курортных учреждений под контроль и методическое руководство Министерства здравоохранения, понимая, что в складывающейся социально-экономической и политической ситуации профсоюзы и предприятия не смогут сохранить эти учреждения как одно из важнейших звеньев в системе профилактики и реабилитации. По нашим предложениям они должны были функционировать по принципам, которые сегодня определяются как государственные автономные предприятия. К сожалению, наши предложения были отвергнуты как законодательной, так и исполнительной властью, и вы прекрасно знаете, к чему это привело, особенно в регионах.

Какие же проблемы в мероприятиях медицинской реабилитации стоят перед нами для восстановления системы реабилитации, особенно в условиях санаторно-курортной помощи? Их немало, и среди них в первую очередь – создание четкой преемственности учреждений здравоохранения и санаторно-курортной службы, осуществляющих реабилитацию. Создание единых подходов к ее проведению. Если касаться проблем кардиологии, то здесь наиболее важна проблема больных с инфарктом миокарда – одной из основных причин смертности в нашей стране, и больных после операции на сердце.

Прежде всего следует подчеркнуть, что реабилитация этих больных начинается еще в стационаре и регламентируется двигательной активностью больного. Всего их семь:

I – блок интенсивного наблюдения;

II – палатный режим;

III – выход в коридор;

IV – прогулки по территории больницы (1,5 км в 2–3 приема или подъем на 1–2 пролета лестницы);

V–VII – начальный санаторный, комплексная программа, ходьба до 2–3 км в среднем темпе (80–100 шагов в минуту).

Для того чтобы больной мог воспользоваться реабилитационными возможностями санатория, он должен достичь IV ступени двигательной активности (ходьба до 1–1,5 км по территории санатория). К сожалению, вопреки установленным в советские годы критериям перевода пациентов в санатории, больные направляются туда без достаточной подготовки в стационаре. До 60% больных поступают на II ступени двигательной активности прямо с палатного режима, а остальные – на III ступени (выход в коридор).

Мы считаем, что больные с инфарктом миокарда без осложнений могут быть выписаны из стационара через 10–14 дней на диспансерное наблюдение и реабилитацию, осуществляемую поликлиническим врачом, и направляться для санаторной реабилитации через 1 мес после его возникновения. Такой же подход, мы считаем, должен быть и после операции аортокоронарного шунтирования (АКШ).

Следует подчеркнуть, что санаторная реабилитация, помимо методов активизации больных с физической активностью, требует продолжения начатой в стационаре лекарственной терапии. К сожалению, врачи санаториев еще плохо ориентируются в современных методах реабилитационной терапии. Например, можно сослаться на опубликованные данные эффективности санаторной реабилитации в 1983 и 2009 гг. Если в 1983 г. 95% больных в ходе реабилитации достигали высших ступеней двигательной активности, то в 2009 г. – только 57%.

Есть еще одна проблема, которой мало интересуются врачи санаторно-курортной службы. Это возникающие после инфаркта миокарда или АКШ психологические, психические нарушения в виде депрессии, которая в 2 раза увеличивает риск смерти. При отсутствии в настоящее время в штате санаториев врачей-психотерапевтов (психологов) врачи санаторно-курортной службы должны быть знакомы хотя бы с азами психологии и разбираться в современных методах лечения, хотя бы той же депрессии. Опыт такой работы есть, например, в санатории «Волжский утес», где это направление санаторной деятельности было организовано главным врачом В.Ф.Казаковым, сейчас руководителем санаторной службы Главного медицинского управления Управления делами Президента.

Нас, медиков, часто упрекают в том, что мы, создавая новые формы организации здравоохранения или диагностики и лечения, не думаем о финансово-экономической стороне мероприятий.

Конечно, наша активная работа по широкому внедрению в практическое здравоохранение реабилитационных мероприятий на всех уровнях (от стационаров до первичного звена здравоохранения) определялась в первую очередь возможностью сокращения смертности и улучшения здоровья нации. Однако эти мероприятия носили и экономический характер.

Наряду с созданием дневных стационаров и диагностических центров широкое внедрение реабилитационных мероприятий позволило сократить расходы на стационарную помощь на сумму около 300 млн руб. в год.

Я думаю, что и сегодня важен этот экономический интерес. Конечно, для нас, врачей, самое важное сегодня – возрождение реабилитации в системе санаторно-курортной службы на эффективном уровне, что позволит вдвое снизить смертность и втрое – сердечно-сосудистые осложнения, как это было на заре становления реабилитации.

— * —

Реальный путь снижения в России смертности от ишемической болезни сердца

Д.М.Аронов, М.Г.Бубнова

ФГУ ГНИЦ профилактической медицины МЗ и СР РФ, Москва

Резюме. В статье дается анализ причин высокой смертности в России от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и указывается, что лечебная работа, проводимая врачами первичного звена, малоэффективна. Приводятся статистические данные стран Европейского союза, США и некоторых других, где благодаря государственной системе профилактики и кардиальной реабилитации сверхсмертность от ССЗ была преодолена. Делается заключение о применимости опыта этих стран в снижении сверхсмертности от ССЗ в России.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, вторичная профилактика, кардиореабилитация, общая смертность, статины, аспирин, β -блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, физические тренировки.

A real way of reducing coronary heart disease mortality in Russia

D.M. Aronov, M.G. Bubnova

State Research Center of Preventive Medicine, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation

Summary. The paper analyzes reasons for high cardiovascular mortality in Russia and states that therapeutic work done by primary practitioners is ineffective. It gives the statistical data of the European Union, the USA, and some other countries where overmortality from cardiovascular diseases has been overcome by the governmental cardiovascular prevention and rehabilitation system. It is concluded that the experience of these countries can be applied to reduce cardiovascular overmortality in Russia.

Key words: coronary heart disease, secondary prevention, cardiac rehabilitation, total mortality, statins, aspirin, beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, physical exercises.

Сведения об авторах:

Аронов Давид Меерович – д-р мед. наук, проф., руководитель отдела ФГУ ГНИЦ профилактической медицины МЗ и СР РФ

Бубнова Марина Геннадьевна – д-р мед. наук, проф., ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины (mbubnova@gnicPM.ru)

Начиная с 70-х годов прошлого века в СССР и России сердечно-сосудистая смертность постоянно растет (Р.Г.Оганов, Г.Я.Масленникова, 2003). Этот невиданный в мире рост смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (в основном от различных форм ишемической болезни сердца – ИБС) явился следствием игнорирования общемировых закономерностей в меняющейся структуре заболеваемости и смертности и пренебрежения к доказавшим свою высокую медицинскую и социальную эффективность мероприятиям по реабилитации и вторичной профилактике при сердечно-сосудистых заболеваниях. Напомним, что первой страной, вплотную столкнувшейся с указанной проблемой, были США. В 60–80-е годы прошлого века ученые США первыми установили причины эпидемического роста заболеваемости коронарной болезнью сердца (КБС) и обосновали методы ее профилактики. Последние сводились к внедрению в стране программ первичной и вторичной профилактики, интенсивному внедрению высокотехнологичных методов хирургического лечения КБС, целенаправленной разработке новых высокоэффективных лекарств антиатеросклеротической направленности (статины). Результаты этой исключительно хорошо организован-

ной и теоретически правильно обоснованной политики США были блестящими. Смертность от КБС за период с 1965–1969 по 1995–1998 гг. сократилась с 330,5 до 121,2 на 100 тыс. мужчин (разница – 63,3%) и с 166,0 до 67,1 на 100 тыс. женщин (разница – 59,6%). (F.Levi и соавт. Heart 2002; 88: 119–24). Экономически развитые страны мира с небольшим запозданием следовали примеру США и также добились выдающихся успехов (рис. 1).

В это же время, наоборот, в СССР, а далее в деморализованной и социально нездоровой России смертность от КБС росла невиданными темпами. Только за одно десятилетие с 1985–1988 по 1995–1999 гг. смертность от КБС среди российских мужчин (рис. 2) выросла на 18,2% (с 304,2 до 330,2). Напомним, что в США этот показатель в 1995–1999 гг. был равен 121,2, в странах Европейского союза – 99,6 (F.Levi и соавт., 2002).

Цель настоящей статьи – рассмотреть специфическую проблему борьбы с КБС – реабилитацию и вторичную профилактику, которые дают большие возможности для существенного снижения смертности среди когорты больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Основой кардиореабилитации являются:

- программа физических тренировок;

Рис. 1. Смертность от КБС у мужчин 35–74 лет в различных странах за 1970–2002 гг.



- образовательная программа «Школа для больных и их родственников»;
- коррекция психологических отклонений, развивающихся в результате болезни;
- рациональное трудоустройство больных.

По данным последнего метаанализа, проведенного R.Taylor и соавт. (2004 г.), применение реабилитационных программ привело к достоверному снижению смертности от всех причин на 20% и от сердечно-сосудистых – на 26%.

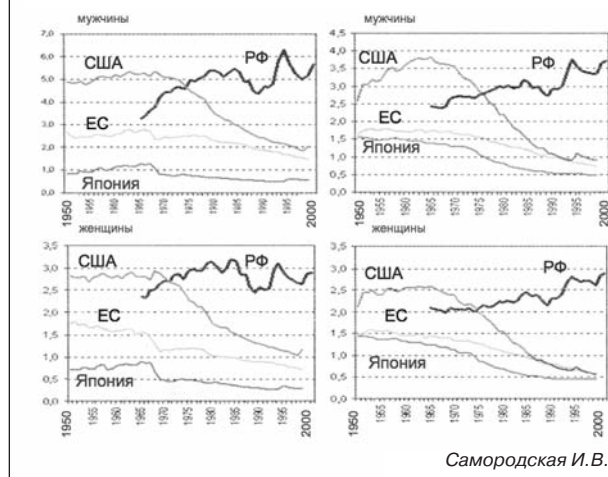
По данным этих же авторов, у больных, участвовавших в программах реабилитации, снижение содержания холестерина, триглицеридов было достоверно более значительным. У них отмечено большее снижение уровня систолического артериального давления (АД) и более частый отказ от курения по сравнению с данными больных контрольной группы (R.Taylor и соавт., 2004).

Развивавшаяся бурно и показавшая свою медико-социальную и экономическую значимость государственная система кардиореабилитации, созданная в СССР (И.К.Шхвацабая, Д.М.Аронов, В.П.Зайцев, 1978), претерпела значительный урон после его распада. В современной России она является рудиментарной и малоэффективной. Беспрецедентная сверхсмертность от сердечно-сосудистых заболеваний в России, безусловно, в определенной степени связана с этим серьезным недостатком нашего здравоохранения, а также с отсутствием крупных национальных программ по их всеобъемлющей первичной и вторичной профилактике.

Между тем следует напомнить, что наличие эффективно действующей системы кардиореабилитации уже не является привилегией экономически развитых стран.

В настоящее время содержание, методы, структура кардиореабилитации значительно упростились. Последняя все больше «демократизируется», т.е. становится более дешевой и доступной, позволяет включать в программы реабилитации все большее число больных, в том числе из тех, кому ранее реабилитация считалась абсолютно или частично противопоказанной. Эти тенденции позволили Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) выпустить специальный доклад «Реабилитация после кардиоваскулярных заболеваний в развивающихся странах» (1993 г.). Документ адресован в первую очередь правительствам. Позволим себе перечислить отдельные положения, касающиеся и нашей страны. Комитет

Рис. 2. Стандартизованный коэффициент смертности от ИБС (левая панель) и цереброваскулярной болезни (правая панель) на 1 тыс.



экспертов ВОЗ по реабилитации и вторичной профилактике (1993 г.) полагает, что кардиореабилитация должна быть доступной во всех странах и для всех пациентов. Работник системы управления здравоохранением и общей медицинской практикой должен быть осведомлен о необходимости и важности кардиореабилитации. Кардиореабилитация должна быть интегрирована в систему национального здравоохранения. Все больные с сердечно-сосудистыми заболеваниями должны проходить обучение в «Школах для больных и их родственников», а также программу физических тренировок.

Комитет экспертов ВОЗ рекомендует развивающимся странам три уровня организации кардиореабилитации:

- первый – на местном, общинном уровне;
- второй – более высокий, на уровне межрайонной или городской больницы;
- третий – наиболее высокий уровень, ассоциированный с крупными больницами или медицинскими центрами. Комитет экспертов ВОЗ считает, что даже в странах с недостаточными материальными возможностями «реабилитационная помощь должна ... применяться широко в соответствии с культурной традицией и социальной нормой» (WHO Expert Committee, 1993).

Как известно, кардиореабилитация осуществляется последовательно. После острой сердечно-сосудистой катастрофы (острый инфаркт миокарда – ИМ, нестабильная стенокардия, гипертонический криз, острая сердечная недостаточность) первый этап осуществляется в стационаре (стационарный этап). Как установлено нами с помощью анкетирования ряда больниц с кардиологическим отделением и блоком интенсивной терапии, на стационарном этапе в настоящее время реабилитационная помощь фактически сводится к соблюдению врачами режима быстрой активизации. Рекомендуемые лечебная физкультура и врачебный контроль за расширением режима больных с острым ИМ не осуществляются. Продолжительность пребывания больных в стационаре в среднем составляет 18–19 дней.

Фаза реконвалесценции (выздоровление) проходит в специализированном реабилитационном отделении санатория (санаторный этап). В настоящее время в трехступенчатом реабилитационном про-

цессе реабилитации реально осуществима только в условиях отделения реабилитации в немногочисленных реабилитационных центрах, находящихся в ведении Фонда социального страхования, и отделений реабилитации в кардиологических санаториях ЗАО «Профкурорт». Общее число этих центров и отделений установить трудно; во всяком случае точно известно, что оно не превышает тридцати. Для сравнения рассмотрим ситуацию в США. В штатах Северная Каролина и Западная Виржиния в радиусе 30 миль (приблизительно 50 км) расположены 75 кардиологических центров реабилитации (S.Pasquali и соавт., 2001). Только четвертая часть наших больных с ИМ (только трудоспособного возраста и живущих преимущественно в крупных городах), имеющих показания на пребывание в отделениях реабилитации местных санаториев, получают бесплатную путевку на реабилитацию. При анализе эффективности санаторной реабилитации более чем у 12 тыс. больных, перенесших ИМ, установлено, что состояние больных, показатели деятельности сердечно-сосудистой системы и физическая работоспособность существенно улучшаются (Д.М.Аронов и соавт., 1983).

Реабилитационные мероприятия на поддерживающем этапе состоят из:

- Обучения больных в «Школах для больных острым ИМ и их родственников»
- Программы контролируемых физических тренировок, а в дальнейшем самостоятельных домашних тренировок
- Программы психологической помощи и коррекции психологических расстройств
- Модификации факторов риска
- Трудовой экспертизы и рационального трудоустройства
- Социальной консультации и при необходимости – социальной помощи.

Наиболее важную роль среди этих программ играет программа длительных физических тренировок (ФТ).

Она буквально меняет судьбу кардиальных больных. Накопленный разносторонний материал по изучению влияния ФТ на эндотелиальную функцию, на атерогенез, на кардиопульмональную систему в целом, на эффективность тканевого дыхания и на другие органы и системы организма позволяет заключить, что ФТ того уровня и интенсивности, которые стали общепринятыми в кардиореабилитации, являются самостоятельным лечебным методом, позволяющим решать стратегические задачи лечения и профилактики ИБС, снижать общую и кардиоваскулярную смертность, улучшать течение ИБС.

Метаанализы по изучению влияния программ ФТ на общую и кардиальную смертность позволили установить, что ФТ достоверно и существенно снижают общую (на 20%) и кардиальную (на 26%) смертность. Причем прежние метаанализы (в дореперфузионный период) по применению ФТ практически давали такие же данные. Напомним, что если комплексная система реабилитации снижала смертность на 26%, то на долю ФТ из этого числа приходилось 20%. Новейшие рандомизированные исследования позволили установить, что после успешного стентирования пораженных венечных артерий программа тренировок (по сравнению с их отсутствием в аналогичной группе больных) существенно улуч-

Снижение риска общей смертности под влиянием различных лекарственных средств и их комбинаций, признанных положительно влияющими на прогноз больных ИБС

Лекарства	Риск общей смертности, %	p
Монотерапия		
Статин	-47	НД
ИАПФ	-20	
Аспирин	-41	
β-Блокатор	-19	
2 препарата		
Статин + аспирин	-61	НД
Статин + ИАПФ	-31	
Статин + β-блокатор	-54	
ИАПФ + аспирин	-46	
ИАПФ + β-блокатор	-36	
Аспирин + β-блокатор	-62	
3 препарата		
Статин + ИАПФ + аспирин	-71	НД
Статин + ИАПФ + β-блокатор	-33	
Статин + аспирин + β-блокатор	-83	
ИАПФ + аспирин + β-блокатор	-66	
Все 4 препарата	-75	

Примечание. Все значения снижения риска смертности достоверны, за исключением обозначенных «НД» – недостоверно (BMJ 2005).

шает прогноз, течение болезни и снижает общие затраты на ведение больных. Сравнение эффекта одно-годовых тренировок у больных со стенозом хотя бы одной артерии по сравнению со стентированием венечных артерий в контрольной группе дает положительный эффект, не уступающий клиническим эффектам стентирования.

Эти удивительные данные становятся легко объяснимыми, если учесть, что ФТ существенно влияют на атерогенез. В частности, они повышают уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, снижают уровень триглицеридов, достоверно улучшают коэффициент атерогенности. По данным повторной коронарографии через 1 год от начала тренировок торможение венечного атеросклероза наблюдалось у 80% тренировавшихся по сравнению с 60% у лиц контрольной группы ($p < 0,001$), регрессирование атероматоза было обнаружено у 36% против 4% больных соответственно.

Подобные результаты получены также Niebauer и соавт., при коронарной ангиографии, произведенной через 6 лет.

Хорошо известен факт весьма успешного улучшения физической работоспособности у больных ИБС в результате длительных тренировок. При этом происходит значительное увеличение длительности физической нагрузки при нагрузочной ЭКГ-пробе, повышение мощности и объема выполненной работы. Установлено, что затраты энергии и потребление кислорода при выполнении единицы работы после тренировок снижаются, а максимальное потребление O_2 и величина кислородного пульса (потребление O_2 за 1 сердечное сокращение) достоверно увеличивается.

В последние годы значительно улучшились технические условия организации и выполнения программ ФТ. В прошлом столетии тренировки больных ИБС были подобны кустарному производству. В на-

Рис. 3. Общий вид системы кардиореабилитации.



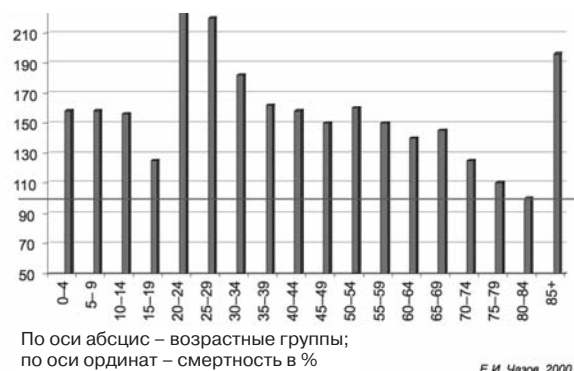
стоящее время широко применяются компьютеризированные системы тренажеров, соединенных в единую сеть и позволяющих автономно следить за ЭКГ, частотой сердечных сокращений и, при желании, за рядом других характеристик организма при тренировке. Применение подобных комплексов помогает превратить тренировки в высокотехнологичный процесс с несопоставимо более высокой производительностью и оперативные возможности наблюдения за каждым больным неизмеримо возрастают. Такие реабилитационные программы очень широко используются центрами реабилитации во всех странах Западной Европы, Израиле, Японии, Австралии.

После санатория начинается так называемая поддерживающая фаза реабилитации, т.е. практически постоянная вторичная профилактика. В силу недостатков нашего здравоохранения она фактически заменяется нашим неэффективным так называемым диспансерно-поликлиническим наблюдением (большому предоставляется возможность находиться под наблюдением участкового врача и периодически консультироваться у кардиолога). Образовательная программа, играющая важнейшую роль в повышении мотивации больных к продолжительному и осознанному выполнению мероприятий по вторичной профилактике, соблюдение антиатеросклеротической диеты, систематические умеренно-интенсивные тренировки, отказ от вредных привычек (и в первую очередь – от курения) практически не используются. Вся оказываемая помощь сводится к неадекватному медикаментозному лечению (Р.Г.Оганов и соавт., 2003).

Будем откровенны. Та терапия, которую получают наши больные, по объективным критериям может быть оценена как неэффективная. Об этом свидетельствует постепенно возрастающая год от года смертность, преимущественно у лиц молодого и среднего возраста.

На рис. 4 показано, что в последнее десятилетие прошлого века интенсивность роста смертности была наивысшей у лиц 25–29 лет (прирост смертности на 130%), далее следовали лица в возрасте 30–34 лет (прирост на 82%) и после них – пожилые люди старше 85 лет (прирост на 92%). У лиц среднего воз-

Рис. 4. Смертность в России от болезней системы кровообращения в зависимости от возраста в 1990 и 2000 гг. (1990 г. принят за 100%).



раста прирост смертности был в пределах 50–55%, а у пожилых в возрасте 75–84 года – в пределах всего лишь 10%.

Дело в том, что наши врачи привыкли проводить симптоматическую терапию, направленную на снятие приступов стенокардии, уменьшение одышки или отеков, снижение АД. Думать об отдаленном прогнозе больного, оценивать риск возможной смерти и тяжелых осложнений болезни, пытаться достичь целевых уровней основных показателей липидов крови, показателей воспаления, нормализации массы тела больных реально не приходится. Это беда, а не вина врачей. Их не учили стратегическому мышлению у постели больного, с них не требуют отчета о числе предотвращенных смертей или увеличении продолжительности жизни больных. Да и условий для выполнения этих функций не имеется.

Для иллюстрации неадекватности нашей лечебной практики у кардиальных больных достаточно ознакомиться с потрясающими результатами обработки поисковых запросов по лекарствам к базе данных интернет-сайта RLSMET.RU (база данных «Регистра лекарственных средств» России). Обработано свыше 10 млн запросов.

Как показывает этот анализ, в перечень 100 наиболее популярных средств для лечения кардиологических больных вошли: Актовегин, Вобэнзим, Милдронат (1, 2 и 4-е места) – препараты, имеющие второстепенное значение и не влияющие на плохой прогноз больных. На 8-м месте стоит экстракт артишока; на 14-м – деринат, показаниями к которому перечислены острое респираторное заболевание, острая респираторная вирусная инфекция, ринит, гайморит, фронтит, синусит, облитерирующие заболевания нижних конечностей, гангрена, ожоги, воспалительные заболевания слизистых оболочек различных органов, включая влагалище. На 17-м месте – рибоксин, на 20, 21-м месте – Дицинон и Солкосерил как ангиопротекторы, на 28 и 32-м местах – Компливит и Аевит (поливитамины) и т.д.

Из числа стратегически важных препаратов, доказавших свое достоверно положительное влияние на прогноз и течение ИБС, статины оказались на 43-м месте – Вазилип, на 85-м – Зокор, других препаратов этой важнейшей в кардиологии лекарственной группы в первой сотне препаратов вообще нет.

Из препаратов-антиагрегантов в лидерах оказались: Трентал (7-е место!), аспирин (34-е место), Купрантил (39-е место), Плавикс (63-е место).

Статины и аспирин, самые главные в кардиологии препараты, снижающие смертность в большей степени, чем другие средства (если начинать сравнение с β -блокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ), оказались позади милдроната, Вобэнзима и бесполезных биодобавок к пище (артишок – 44-е место, Тыквеол – 46-е место)!

Следующие группы препаратов, рекомендуемые для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, – β -блокаторы и ИАПФ. Им повезло чуть больше, чем статинам и аспирину, вероятно, потому, что они используются для симптоматической терапии (снижение АД, антиангинальный эффект). Престариум занимает 6-е место, Эгилок, Атенолол, Конкор – 12, 13 и 15-е места; Энап, Моноприл, Капотен, эналаприл, Диротон, Ренитек занимают 16, 24, 25, 29, 31 и 48-е места соответственно. Более или менее адекватные места.

А между тем именно стратегическая терапия с помощью статинов, аспирина и, по показаниям, – β -блокаторов и ИАПФ или антагонистов к рецепторам ангиотензина II дает реальную и надежную возможность добиться снижения смертности и улучшения течения КБС.

Этот рейтинг, опубликованный популярным справочником «РЛС. Доктор, кардиология» (2007; 10: 51–4), отражает ситуацию в нашей медицинской практике как ни один самый дотошный аудит. Более того, он точно так же предсказывает печальный прогноз у наших многомиллионных больных, имеющих несчастье страдать болезнями сердца и сосудов и лечиться в условиях безнадежно отсталой медицины. На какой успех в снижении кардиальной сверхсмертности можно надеяться, если самые высокие «рейтинги» в списке кардиологических лекарств приходится на малоэффективные, а то и просто сомнительные «антигипоксанты», «ангиопротекторы» или просто «биологически активные добавки к пище»!

Мало того, что высокочтимые в глазах нашего обывателя препараты (а может быть, и наших врачей? Ведь лекарства кто-то рекомендует и даже обязан выписывать!) просто бесполезны или их эффективность сомнительна, ведь за них нужно платить. А теперь для контраста перенесемся к другой медицинской базе данных – британской.

В таблице представлены результаты анализа эффективности 1-, 2-, 3- и 4-компонентной вторичной профилактики на примере популяции из базы данных Соединенного Королевства, включающей 7,5 млн больных с диагнозом ИБС. Использованы результаты проспективного контроля в течение не менее 8 лет начиная с 1996 г. Чтобы иметь возможность сравнить сопоставимые группы погибших от ИБС и продолжающих жить больных, были составлены группы одинаковых по клиническим характеристикам пациентов. Это позволило выделить группу из 2266 погибших больных и 9064 больных, подобранных по принципу случай (смерть) – контроль (сопоставимые больные, продолжающие жить). Эти две группы были сопоставимы по полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям, наличию факторов риска, приему антагонистов кальция, конкретному времени наблюдения.

Сведения о снижении риска общей смертности (т.е. от всех причин) представлены в таблице в упро-

щенной нами форме. Результаты даны в виде процента различий риска смертности под влиянием использованных методов лечения.

Как видно из данных таблицы, наиболее эффективными при монотерапии оказались статины (снижение риска смерти на 47%) и аспирин (-41%). Наиболее эффективными при назначении двух препаратов оказались пары: аспирин + β -блокатор (-62%) и статин + аспирин (-61%).

При комбинировании трех препаратов наибольший эффект отмечен при сочетании статин + аспирин + β -блокатор (снижение риска смерти на 83%); статин + ИАПФ + аспирин (-71%).

Наименее удачная комбинация двух препаратов: статин + ИАПФ; трех препаратов: статин + ИАПФ + β -блокатор (-33%).

Сочетание четырех препаратов по эффективности несколько уступает (-75%) сочетанию статинов с аспирином и β -блокатором.

Из этого анализа видно, что наиболее благоприятные результаты связаны со статинами и аспирином как при монотерапии, так и при комбинированном лечении. Это известные данные. Настоящее исследование подтвердило, что аспирин является «золотым стандартом» в антитромботической терапии. Результаты недавнего крупного метаанализа (более 200 тыс. больных с высоким риском) подтвердили, что прием малых доз аспирина (75–150 мг/день) достоверно снижает риск сердечно-сосудистой смертности (-15%; $p < 0,0001$), нефатального ИМ (-34%; $p < 0,0001$) и нефатального инсульта (-25%; $p < 0,001$) (Antithrombotic Trialists Collaboration. BMJ 2002). У больных с артериальной гипертензией, гиперхолестеринемией, ожирением, сахарным диабетом и другими серьезными факторами риска (4495 человек) за 3,6 года аспирин снизил риск развития сердечно-сосудистой смерти на 44%, всех сердечно-сосудистых событий на 23% (de Gaetano и соавт. Lancet 2001; 3571: 89–95). В другом исследовании, посвященном первичной профилактике, аспирин снизил риск нефатального инсульта у женщин на 17% и нефатального ИМ у мужчин на 32% (J.Berger и соавт. JAMA 2006; 295: 306–13). В исследовании P.Ridker и соавт. (2005 г.) при изучении первичной профилактики у 40 тыс. женщин в возрасте до 65 лет аспирин снизил только риск нефатального инсульта.

Другой высокоэффективной группой оказались статины. Они эффективны как при первичной профилактике у людей с факторами риска, так и при вторичной профилактике, т.е. у больных с манифестированными заболеваниями атеросклеротического характера.

Но в данной статье мы сосредоточены на вторичной профилактике.

В семи крупнейших исследованиях по вторичной профилактике, проведенных по правилам медицины, основанной на доказательствах, с общим числом более 40 тыс. больных КБС, установлено, что под влиянием статинов произошло снижение риска смертности от КБС в пределах 24–42%, общей смертности (т.е. от всех причин) на 12–43%. Отмечено также значительное уменьшение случаев фатального и нефатального ИМ и инсульта, потребности в аортокоронарном шунтировании. Обращаем ваше внимание на то, что все статины обладают свойством достоверно и существенно снижать не только риск ко-

ронарных событий, включая смерть от них, но и общую смертность. Это свойство в наибольшей степени присуще группе статинов. Поэтому их считают средством номер один для эффективной вторичной профилактики.

Чем объясняется такой разительный успех статинов? Статины обладают гораздо более значимым влиянием, чем просто гиполипидемическим эффектом, т.е. имеют множество важных плеiotропных (дополнительных) эффектов. Плеiotропные свойства обусловлены разными, не совсем еще изученными механизмами, но главные из них определенно связаны с улучшением под влиянием статинов функций эндотелия, нарушенных при атеросклерозе.

Поскольку плеiotропные эффекты проявляются в ближайшие дни и недели от начала болезни, они играют выдающуюся роль в стабилизации так называемых нестабильных атероматозных бляшек. При этом статины:

- уменьшают объем большого липидного ядра, состоящего из полужидких эфиров холестерина, за счет их резорбции;
- подавляют воспалительный процесс, обязательно сопутствующий нестабильной атероме, за счет снижения выделения активированными макрофагами цитокинов, медиаторов воспаления (тканевый фактор некроза), интерлейкина-1 β и интерлейкина-6;
- предохраняют фиброзную оболочку бляшки от разрушения металлопротеазами, продуцируемыми активированными макрофагами;
- подавляют наклонность к тромбообразованию на локальном и системном уровнях;
- увеличивают сосудорасширяющий резерв артерий. Тем самым статины способствуют стабилизации нестабильной атеромы в течение ближайших 6–14 нед, предотвращая драматические (острый ИМ, нестабильная стенокардия, инсульт) и трагические (внезапная смерть) клинические исходы (P.Ridker и соавт., 2000; J.-F.Fruchert, 2002).

Особая роль статинов в профилактике атеросклеротических заболеваний обусловлена следующим:

- снижением риска кардиальной и общей смертности в 1,5–2 раза сильнее, чем все другие группы препаратов;
- их эффект наступает значительно раньше, чем при применении других групп лекарств;
- удобством профилактического применения (1- или 2-кратный прием таблеток);
- наиболее безопасны и хорошо переносятся.

Как указывалось, монотерапия β -блокаторами оказалась менее эффективной в снижении общей смертности у больных ИБС. К слову сказать, все благоприятные результаты в крупных исследованиях с применением β -блокаторов были выявлены у больных с ИМ. В данном исследовании подгруппа больных, перенесших ИМ, очень хорошо реагировала на комбинацию: статин + аспирин + β -блокатор. В этой подгруппе снижение риска смерти достигло 83% – невиданный результат!

Что следует добавить в завершение обзора этих принципиально важных данных? В статье указывается, что больные были включены в наблюдение в течение 8 лет, притом что им выписывали регулярно соответствующие лекарства. Это очень важный момент. Мы уже обратили внимание на то, что двумя самыми эффективными средствами оказались статины и

аспирин. В России оба этих препарата стали широко назначать после 2000–2003 гг. По данным С.А.Шальновой и соавт. (2005 г.), статины в течение 3 лет принимают менее 6% больных (из числа тех, кому статин был назначен). Дозировка статинов в нашей стране недостаточна для достижения целевого уровня липидов крови. В этих условиях надеяться на отсроченный (3–5 лет) эффект препаратов этой группы не приходится. Аспирин же наши врачи в основном назначают больным после ИМ, точных сведений о продолжительности приема аспирина мы не нашли. Но все же (по впечатлениям, складывающимся при контакте с постинфарктными больными) они принимают аспирин более или менее правильно и продолжительно. Теперь применение аспирина следует расширить на всех больных КБС.

В чем еще наша медицинская практика испытывает насущную потребность? В первую очередь – в образовательных программах для больных. Больные уже напуганы болезнью и поэтому особенно чутко реагируют на вероятность каких-то дополнительных опасностей и отрицательного влияния на здоровье. Прочитав в инструкции к препарату о возможных его побочных действиях, значительная часть больных в худшем случае не принимают предписанное лекарство, в лучшем – принимают в уменьшенной дозе и нерегулярно. Это является одной из множества причин низкого комплаенса со стороны больных и, следовательно, неэффективности нашего лечения. Есть и другие. Например, мы не информируем больных о показаниях к назначению данного лекарства и механизмах его действия, не объясняем, как, через какое время и каким образом проявляется его действие. Больные остаются в полном неведении о свойствах препаратов стратегического действия и нередко разочаровываются, не ощутив каких-то эффектов от применения того или иного лекарства после «курса» в 2–3 мес. А им следует определенно знать, что конечной целью применения этих лекарств является предотвращение преждевременной смерти и коренное улучшение течения болезни, а для этого их необходимо принимать по крайней мере в течение 5 лет.

В задачи образовательных программ для больных наряду с указанными пунктами входят и другие: обучение правильному образу жизни (с точки зрения требований медицины), помощь в отказе от вредных привычек и т.д.

Исторически сложилось так, что до настоящего времени мы не дошли до понимания простых, но важных для эффективного лечения больных истин. А истина проста – России надо выживать. Ежегодные миллионные потери населения не могут быть восполнены «родовыми сертификатами». Кроме прибавления в стране малышей, надо решительно взяться за всеобъемлющую и тщательно организованную программу первичной (среди здорового населения) и вторичной (среди уже болеющих заболеваниями сердца и сосудов) профилактики. Если первичная профилактика – в основном забота государства и каждого гражданина, то вторичная профилактика – дело государства и врачей вместе с больными. Россияне не отличаются по своим биологическим и другим параметрам от народов Европейского союза или Северной Америки. Народы этих стран также испытывали всю тяжесть эпидемии заболеваний сердечно-сосудистой системы. Но они прошли свой путь и

победили. Россияне никак не выберут правильное направление, не сосредоточиваются на главном – на создании комплексной национальной (т.е. государственной) программы (или программ!) по атеросклерозу, ИБС, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности. Именно от этих причин зависит наша кардиологическая сверхсмертность.

Подобная программа – дело государственной важности. Только общими согласованными усилиями основных государственных структур и средств массовой информации можно обеспечить успех этой (этих) программ. Роль медицинских работников достаточно высока только в программах реабилитации и вторичной профилактики. Для подготовки врачей к этим действиям их надо обучать по специальным программам. Только тогда врачи избавятся от тоскливого ощущения своей неполноценности как специалистов и врачебная должность вновь станет престижной. Надо сделать усилие, выбрать правильный путь и через 20–30 лет по заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний мы не будем отличаться от так называемых экономически развитых стран.

Литература

1. Аронов Д.М. и др. Результаты санаторной реабилитации больных инфарктом миокарда. *Тер. арх.* 1983; 1: 33–8.

2. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения в России. *Кардиоваскул. тер. и вторичная профилак.* 2003; 1 (3): 5–7.
3. Оганов Р.Г. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (Международное исследование ATP – Angina Treatment Pattern). *Кардиология.* 2003; 5: 9–15.
4. Шхвацабая И.К., Аронов Д.М., Зайцев В.П. Реабилитация больных ишемической болезнью сердца. М.: Медицина, 1978.
5. Antithrombotic Trialists' Collaboration, «Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients». *BMJ* 2002; 324 (7329): 71–86.
6. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295 (3): 306–13.
7. de Gaetano G. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomized trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet* 2001; 357 (9250): 89–95.
8. Pasquali SK et al. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1415–6.
9. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352 (13): 1293–304.
10. Taylor RS et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004; 116: 10.
11. WHO Expert Committee. Rehabilitation after cardiovascular diseases, with special emphasis on developing countries. Geneva, 1993.

— * —

Исследование ZAFRA (ZAFRA study: Zanidip en Funcion Renal Alterada): Лерканидипин у пациентов с ХПН*

Цели исследования

Оценить безопасность использования лерканидипина у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН).

Изучить нефропротективный эффект лерканидипина у пациентов с ХПН, находящихся на терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА).

Дизайн и методы исследования

В исследование вошли пациенты с ХПН ($n=203$, завершили исследование $n=175$) в 16 медицинских центрах Испании. Исходная концентрация креатинина плазмы $>1,4$ мг/дл у мужчин, $>1,2$ мг/дл у женщин. Клиренс креатинина определялся с помощью оценки объема суточной мочи.

Все пациенты до начала исследования находились на лечении ИАПФ – 63,4% или БРА – 36,6% (исходная точка исследования), но имели цифры артериального давления (АД) $>130/85$ мм рт. ст. (выше, чем рекомендовано при ХПН). Диуретики не назначались.

Лерканидипин добавлялся к имеющейся терапии: однократный прием 10 мг 1 раз в сутки в течение 6 мес.

Результаты исследования

Лерканидипин продемонстрировал хороший антигипертензивный эффект у пациентов с ХПН. У 89,2% пациентов произошло значительное и достоверное снижение АД, у 58,1% пациентов было достигнуто оптимальное АД $<135/80$ мм рт. ст.

На фоне приема лерканидипина было отмечено достоверное улучшение функции почек, оцениваемое по клиренсу креатинина, который увеличился с 41,8 до 45,8 мл/мин ($p=0,019$) (рис. 1).

Лерканидипин в комбинации с ИАПФ и БРА достоверно уменьшал протеинурию с 3,5 до 2,8 г/24 ч ($p=0,015$) и замедлял прогрессирование патологии почек (рис. 2).

Лерканидипин хорошо переносился: ни у одного пациента не было отмечено отеков голени. Частота всех побочных эффектов составила всего 3,4%.

Лерканидипин достоверно снижал уровень холестерина плазмы с 221 до 211 мг/дл ($p=0,001$).

Рис. 1. Лерканидипин достоверно повышал клиренс креатинина

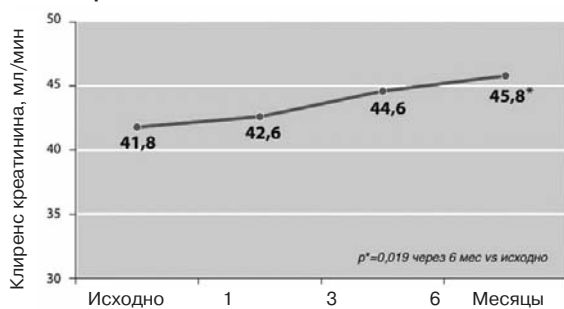
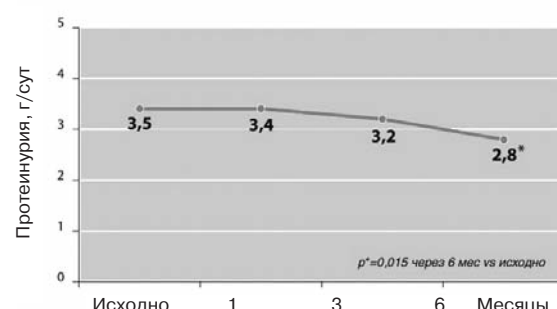


Рис. 2. Лерканидипин достоверно уменьшал протеинурию



Леркамен® улучшает почечную функцию у пациентов с хроническими заболеваниями почек

Выводы

1. Лерканидипин продемонстрировал хороший антигипертензивный эффект у пациентов с артериальной гипертензией и ХПН.
2. На фоне приема лерканидипина было отмечено улучшение функции почек, оцененное по клиренсу креатинина.
3. Лерканидипин в комбинации с ИАПФ и БРА уменьшал протеинурию и замедлял прогрессирование патологии почек.
4. Препарат обладал хорошей переносимостью и снижал уровень липидов плазмы.

*Robels NR et al, Ren Fail 1, S: 73-80 (2005).

Современные подходы к реабилитации больных с хронической сердечной недостаточностью

Г.П.Арутюнов, Е.А.Колесникова, А.К.Рылова

Российский государственный медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Москва

Резюме. В статье представлен критический обзор по особенностям лечения больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III–IV функционального класса. Кроме обзора данных литературы по этому вопросу авторы представляют в статье положительные результаты собственных исследований по применению тренировки дыхательных мышц при ХСН. Привлечение к процессу лечения родственников больных способствовало усилению приверженности больного лечению. Для более широкого привлечения внимания врачей к проблеме авторы организовали Российское исследование по повышению приверженности больных ХСН лечению и реабилитации с помощью привлечения к этому процессу родственников больных.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, реабилитация, тренировка дыхательных мышц, приверженность лечению и реабилитационным мероприятиям, роль родственников больного в лечении

Current approaches to rehabilitation of patients with chronic heart failure

G.P. Arutyunov, E.A. Kolesnikova, A.K. Rylova

N.I. Pirogov Russian State Medical University

Summary. The paper provides a critical review of the specific features of treatment in patients with Functional Class III–IV chronic heart failure (CHF). In addition, the authors give the positive results of their own studies dealing with respiratory muscle training in CHF. Greater treatment adherence by a patient is promoted by the attraction of his/her relatives to the treatment process. For wider involvement of physicians in the problem, the authors arranged a Russian study to increase the adherence of patients with CHF to treatment and rehabilitation, by attracting patients' relatives to this process.

Key words: chronic heart failure, rehabilitation, respiratory muscle training, adherence to treatment and rehabilitation measures, role of a patient's relatives in treatment.

Сведения об авторах:

Арутюнов Григорий Павлович – д-р мед. наук, проф., проректор по научной и лечебной работе РГМУ им. Н.И. Пирогова, зав. каф. терапии Московского факультета РГМУ им. Н.И. Пирогова

Рылова Анна Константиновна – д-р мед. наук, проф. каф. терапии Московского факультета РГМУ им. Н.И. Пирогова

Колесникова Елена Александровна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии Московского факультета РГМУ им. Н.И. Пирогова

Подходы к лечению хронической сердечной недостаточности (ХСН) и реабилитации больных с этой патологией претерпели огромные изменения за последние десятилетия. В 50-е годы прошлого столетия больным с декомпенсацией кровообращения назначали строгий постельный режим, седативные средства, кровопускание, применяли дигиталис, морфий и ртутные диуретики. В 70-е годы на смену ртутным диуретикам пришли тиазидные диуретики, исчезли из рекомендаций по лечению сердечной недостаточности (СН) кровопускания и седативные средства, а указания на необходимость соблюдения длительного постельного режима сменились рекомендациями как можно раньше включать физические упражнения в комплекс реабилитации таких больных. Кроме того, большее внимание стали уделять вопросам этиотропного лечения и профилактики ХСН [1–3].

Однако, несмотря на достигнутые успехи в профилактике, лечении и реабилитации больных с ХСН, она остается одной из наиболее частых причин

смертности, инвалидизации и госпитализации пациентов, особенно пожилого возраста [4, 5].

По данным американских исследователей, в США около 2 млн человек страдают ХСН и ежегодно появляются около 400 тыс. новых больных. Количество госпитализаций в связи с декомпенсацией кровообращения за последние 15 лет выросло втрое, а частота повторных госпитализаций составляет от 27 до 47%. В России почти 2/3 (63%) всех больных с признаками ХСН обращаются за помощью в стационары и лишь 1/3 (37%) – в поликлиники, это приводит к росту повторных госпитализаций, увеличению койкоднев и как следствие росту расходов на лечение больных с ХСН [6].

Для уменьшения числа повторных госпитализаций, снижения расходов на лечение необходимо уделять большое внимание реабилитации и вторичной профилактике больных. Больные должны не только принимать адекватную медикаментозную терапию, но и соблюдать диету, отказаться от курения, иметь достаточную физическую нагрузку.

Важной задачей в структуре реабилитации пациентов с ХСН является физическая реабилитация. Особенно много вопросов возникает при физической реабилитации пациентов с ХСН III–IV функционального класса (ФК).

Установлено, что слабость, быстрая утомляемость, свойственные больным с ХСН, быстро нарастающие при физических нагрузках, прямо коррелируют со степенью функциональной недостаточности мускулатуры. Так, N.Buller и соавт. установили, что максимальное усилие поперечно-полосатой мышцы у больного ХСН III–IV ФК в 2,8 раза меньше, чем у здорового человека [7].

Как показали многочисленные исследования, в основе физической слабости пациентов с ХСН лежат гистохимические, метаболические и сосудистые нарушения в скелетной мускулатуре [8–16]. Причем, как продемонстрировали работы, выполненные J.Wilson и соавт. [10, 16], причиной низкой толерантности к физическим нагрузкам у пациентов с СН являются изменения в скелетной мускулатуре не только конечностей. Получены данные о существенном снижении выносливости и силы дыхательной мускулатуры [10, 17, 18]. D.Mancini, N.Ferraro доказали, что у пациентов с СН в дыхательной мускулатуре во время физических нагрузок происходит деоксигенация, которая может являться причиной одышки [19, 20].

Эти данные позволили высказать предположение о необходимости специальной тренировки дыхательной мускулатуры у больных с ХСН.

Изолированные тренировки дыхательной мускулатуры уже в течение нескольких десятилетий с успехом применяются в комплексной реабилитации пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Программы реабилитации пациентов с заболеваниями легких, включающие различные физические упражнения для тренировки всего тела и улучшающие функцию периферических мышц, не влияют на функцию дыхательной мускулатуры [21]. Это обусловило развитие методики тренировки дыхательных мышц как составяющей части реабилитации пациентов с ХОБЛ.

В 1996–2007 гг. проведен ряд клинических исследований, в которых изучали эффективность дыхательных тренировок у больных ХОБЛ. Результаты этих исследований обобщены в двух крупных мета-анализах [21, 22]. Полученные данные показали, что наиболее часто применяемый протокол тренировок использует максимальное давление, развиваемое на вдохе ($P_{\max}$), в качестве переменной, позволяющей оценить результат тренировки. Длительность каждой тренировки составляет 20–30 мин в день со стартовым сопротивлением на вдохе, равном 30% от $P_{\max}$, измеренного до начала тренировки. Через 10–12 нед упражнений отмечены достоверный рост силы мышц вдоха (оценивали $P_{\max}$, % от должного $P_{\max}$ и показатели пикового инспираторного потока), увеличение прочности мышц вдоха, увеличение толерантности к физической нагрузке (оценивали максимальный вентиляционный объем – $VE_{\max}$, степень выраженности одышки по шкале Борга, результаты 6-минутного теста), достоверное уменьшение одышки и улучшение показателей качества жизни.

Помимо улучшения силы и выносливости дыхательных мышц в них происходят, как показали

A.Ramirez-Sarmiento и соавт., структурные изменения, заключающиеся в увеличении доли мышечных волокон I типа и уменьшении доли волокон II типа [23].

Таким образом, получены убедительные данные об эффективном влиянии тренировок дыхательной мускулатуры на уменьшение степени выраженности одышки и улучшение толерантности к физической нагрузке у пациентов с ХОБЛ.

Учитывая результаты реабилитации больных ХОБЛ с использованием тренировок дыхательной мускулатуры, Donna M.Mancini и соавт. высказали предположение о возможности использования тренировок дыхательной мускулатуры при реабилитации пациентов с СН с целью уменьшения выраженности одышки и увеличения толерантности к физическим нагрузкам [10]. В это исследование были включены пациенты с ХСН и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $22 \pm 9\%$. Тренировки проводили в течение 3 мес 3 раза в неделю по 90 мин. Исходно и через 3 мес тренировок оценивали максимальный минутный объем, жизненную емкость легких, давление выдоха, максимальное потребление кислорода и проводили 6-минутный тест ходьбы. Через 3 мес отмечено достоверное увеличение минутного объема (с $48,6 \pm 10,7$ до $76,9 \pm 14,5$ л/мин; $p < 0,05$), рост силы дыхательной мускулатуры, который оценили по возрастанию давления вдоха и выдоха (с 64 ± 31 до 78 ± 33 см H_2O , $p < 0,01$ и с 94 ± 30 до 133 ± 53 см H_2O , $p < 0,01$ соответственно). Также достоверно увеличились дистанция 6-минутного теста ходьбы (с 1101 ± 351 до 1421 ± 328 футов; $p < 0,001$) и максимальное потребление кислорода (с $11,4 \pm 3,3$ до $13,3 \pm 2,7$ мл/кг⁻¹ мин⁻¹; $p < 0,05$), что позволило сделать вывод об увеличении толерантности к физической нагрузке. Кроме того, было отмечено значительное уменьшение одышки в повседневной жизни больных. У пациентов, выбывших из исследования по различным причинам и завершивших тренировки, никаких достоверных изменений легочных объемов, потребления кислорода, дистанции 6-минутного теста ходьбы не отмечено. Таким образом, показано, что изолированные тренировки дыхательной мускулатуры у пациентов с СН уменьшают одышку и увеличивают толерантность к физической нагрузке.

В исследовании P.Weiner и соавт. оценивали влияние тренировок дыхательной мускулатуры на толерантность к физической нагрузке у пациентов с ХСН II–III ФК, рандомизированных в две группы. Пациенты одной группы выполняли дыхательные тренировки с постепенным увеличением сопротивления вдоху, в другой группе была имитация тренировок – при минимальном уровне сопротивления и без увеличения нагрузки. Тренировки проводили 6 раз в неделю по 30 мин в течение 3 мес. В основной группе через 3 мес отмечено небольшое, но статистически достоверное увеличение жизненной емкости легких, значительное увеличение дистанции теста 12-минутной ходьбы (с 458 ± 29 до 562 ± 32 м; $p < 0,01$). Помимо того, улучшились показатели по шкале оценки одышки. Статистически значимых изменений максимального потребления кислорода ни в одной группе не отмечено [24].

Gaspar R.Chiappa и соавт. предположили, что механизмом, обеспечивающим повышение толерантности к физической нагрузке у пациентов с СН после тренировок дыхательной мускулатуры, является

улучшение кровоснабжения мышц конечностей в покое и во время нагрузки. В этой работе было показано, что у пациентов с СН слабость дыхательной мускулатуры и повышенная нагрузка на нее приводят к развитию периферической вазоконстрикции как в покое, так и при нагрузке. Через 4 нед тренировок дыхательной мускулатуры отмечено значимое улучшение кровотока в конечностях и в покое, и при нагрузке [25].

При этом, как показали результаты исследования I.Laoutaris и соавт. [26], эффективность тренировок дыхательной мускулатуры зависела от их интенсивности. У пациентов, включенных в группу более интенсивных тренировок (60% от максимального исходного давления вдоха), отмечено достоверно большее увеличение толерантности к физической нагрузке, чем у пациентов группы низкой интенсивности тренировок (15% от максимального исходного давления вдоха).

Учитывая результаты многочисленных работ, показавшие эффективность тренировок дыхательной мускулатуры в отношении увеличения толерантности к физической нагрузке и снижения одышки у пациентов с СН, во многих странах их рекомендовано включать в комплексную программу реабилитации пациентов с СН. В национальных рекомендациях ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (2-й пересмотр) они рекомендованы для реабилитации пациентов с ХСН III–IV ФК, а также имеющих выраженный дефицит массы тела.

В 2006 г. было завершено рандомизированное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование по изучению роли дооперационных интенсивных тренировок дыхательной мускулатуры в профилактике легочных осложнений у пациентов высокого риска, перенесших аортокоронарное шунтирование (АКШ). Постоперационные легочные осложнения являются наиболее частой причиной смертности после АКШ, увеличения продолжительности госпитализации и стоимости лечения. В связи с этим Erik H.J. Hulzebos и соавт. предположили, что проведение интенсивных тренировок дыхательной мускулатуры до госпитализации может улучшить функцию легких у пациентов, готовящихся к операции АКШ. В исследовании были включены 279 пациентов, которых рандомизировали в две группы. С пациентами одной группы ($n=140$) проводили интенсивные тренировки дыхательной мускулатуры до поступления в стационар, пациенты другой группы ($n=139$) получали обычное лечение. В основной группе тренировки проводили 7 раз в неделю как минимум в течение 2 нед до операции. Каждая тренировка продолжалась 20 мин 6 раз в неделю самостоятельно и 1 раз в неделю под контролем врача. Для тренировки мышц вдоха использовали дыхательный тренажер Threshold IMT с начальным сопротивлением 30% от PI_{max} , измеренного исходно. Сопротивление увеличивали постепенно, основываясь на ощущении напряжения по шкале Борга, если оно было менее 5, то сопротивление увеличивали на 5%. Кроме того, пациентов обучали технике форсированного выдоха. После проведенного АКШ было 25 (18%) случаев постоперационных легочных осложнений в группе тренировавшихся, 48 (35%) случаев в контрольной группе. Пневмония осложнила послеоперационный период у 9 пациентов 1-й группы и 22 пациентов группы контроля.

Средняя продолжительность госпитализации в 1-й группе составила 7 дней, в группе контроля – 8 дней. Таким образом, в ходе исследования были получены убедительные доказательства, что интенсивные дыхательные тренировки в предоперационном периоде снижают риск развития легочных осложнений после проведения операции АКШ [27].

В исследование, проведенное в нашей клинике, были включены 93 пациента с ХСН III–IV ФК на 5–7-е сутки инфаркта миокарда (ИМ), осложненного нарушениями ритма (желудочковая экстрасистолия I–III класс по Lown) и проводимости (атриовентрикулярная блокада I–II степени). Все пациенты получали стандартное медикаментозное лечение (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β -блокаторы, антиагреганты, гиполипидемические препараты, мочегонные, при необходимости нитраты). Пациенты были рандомизированы в две группы. В основную группу вошли 46 пациентов, сочетавших медикаментозную терапию с тренировками дыхательной мускулатуры. Вторую группу (сравнения) составили 47 пациентов, которые получали только стандартное медикаментозное лечение. В обеих группах проводили оценку клинического состояния (по ШОКС), лабораторных показателей (общий и биохимический анализы крови), электрокардиографию (ЭКГ) и Холтер-ЭКГ, ЭхоКГ, 6-минутный тест ходьбы с оценкой потребления кислорода, определение силы максимального инспираторного давления (PI_{max}), а также оценивали качество жизни по результатам теста SF-36.

Дыхательную мускулатуру тренировали с помощью дыхательных тренажеров с созданием дополнительного сопротивления на вдохе и выдохе – Threshold IMTR и Threshold PEPR (Healthscan Products Inc., New Jersey, США) соответственно. Пациентов обучали методике правильного выполнения тренировок в стационаре, после чего выдавали инструкцию по самостоятельному продолжению тренировок на дыхательных тренажерах, содержащую подробное пошаговое объяснение действий во время подготовки и проведения тренировки. Продолжительность занятия составляла 21 мин, рекомендованная частота тренировок – 2 раза в день не менее 5 дней в неделю.

Обследование пациентов через 3 мес показало, что в основной группе произошло достоверное улучшение клинического состояния, увеличилась толерантность к физической нагрузке, оцениваемая по результатам теста 6-минутной ходьбы и максимальному потреблению кислорода на высоте нагрузки. В основной группе дистанция, проходимая пациентами, увеличилась на 6% от исходной, в группе сравнения лишь на 2,5% ($p<0,01$). Увеличение дистанции 6-минутного теста сопровождалось достоверным ростом максимального потребления кислорода во время теста на 49% от исходного в основной группе и всего лишь на 19% в группе контроля.

Кроме того, через 3 мес тренировок у пациентов основной группы обнаружено достоверное увеличение силы сопротивления мышц вдоха (PI_{max}) по сравнению с результатами, зарегистрированными исходно. У 50% пациентов PI_{max} достигло 7,9 кПа, т.е. результаты улучшились на 4% по сравнению с исходным значением ($p<0,01$). В контрольной группе значимых изменений инспираторного давления не было зарегистрировано.

На фоне тренировки дыхательной мускулатуры существенно улучшилось качество жизни пациентов. Через 3 мес тренировок в основной группе достоверно лучшими стали показатели по 2 шкалам физического компонента здоровья («физическое функционирование» и «интенсивность боли») и 2 шкалам психологического компонента («жизненная активность» и «ролевое эмоциональное функционирование»). По остальным шкалам также наблюдали некоторое улучшение показателей. При этом у пациентов основной группы не ухудшались показатели сократительной способности сердца, ритма и проводимости или ишемической активности.

Очень важным результатом, полученным в нашем исследовании, стало сокращение числа госпитализаций на протяжении года наблюдения за пациентами, продолжавшими регулярные тренировки дыхательной мускулатуры. Частота госпитализаций у пациентов, тренировавших дыхательные мышцы, была в 2 раза меньше по сравнению с пациентами контрольной группы, преимущественно за счет меньшего числа случаев пневмоний, прогрессирования ХСН и развития жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости [28]. Таким образом, тренировки дыхательной мускулатуры оказались высокоэффективными в реабилитации пациентов, перенесших ИМ, осложненный тяжелой СН III–IV ФК и нарушениями ритма.

В настоящее время под руководством Jorge P. Ribeiro проводится проспективное рандомизированное контролируемое исследование по сравнению влияния аэробных нагрузок и аэробных нагрузок в сочетании с тренировками дыхательной мускулатуры у пациентов с ХСН [29]. В исследование включены 30 пациентов, рандомизированных в 2 группы. С первой группой будут проводиться только аэробные тренировки, со второй группой – аэробные тренировки в сочетании с тренировками мышц вдоха. В исследование включаются пациенты 25–75 лет с ХСН, развившейся в связи с систолической дисфункцией ЛЖ. Критериями включения являются наличие СН и систолической дисфункции ЛЖ, слабость дыхательной мускулатуры ($PI_{max} < 70\%$ от должного), клиническая стабильность, включая неизменяющуюся терапию в течение последних 3 мес. Критерии исключения: нестабильная стенокардия, ИМ, хирургическая операция на сердце в предыдущие 3 мес, хронические метаболические, ортопедические или инфекционные заболевания, лечение стероидами, гормональными препаратами, противоопухолевая химиотерапия, наличие в анамнезе астмы физического напряжения, ХОБЛ, курение. Аэробные тренировки планируется проводить на велоэргометре 3 раза в неделю, дыхательные тренировки – с использованием тренажера для мышц вдоха Threshold по 30 мин 7 раз в неделю. Планируется оценивать влияние тренировок на дистанцию 6-минутной ходьбы, кардиопульмонарные тесты, качество жизни, вариабельность сердечного ритма и ночное апноэ.

В связи с изложенным крайне актуальным становится вопрос приверженности больных назначенному лечению и рекомендациям по реабилитации, так как именно низкая приверженность лечению занимает в настоящее время лидирующее место в структуре причин частых повторных госпитализаций [30].

В исследовании, проведенном в нашей клинике, изучали степень приверженности пациентов с ХСН по-

лученным рекомендациям по лечению, образу жизни и физическим нагрузкам, а также оценивали влияние структурированного обучения и амбулаторного наблюдения на клиническое состояние и функциональный статус пациентов, гемодинамические показатели, качество жизни и частоту госпитализации. Предложенная методика обучения предусматривала короткий лекционный курс, решение пациентами ситуационных задач, касающихся вопросов питания, необходимости контроля массы тела, расчета потребления поваренной соли и жидкости, выполнения физических упражнений, а также телефонные контакты с больными для контроля их клинического состояния, приверженности к назначенной терапии и немедикаментозным рекомендациям.

При применении методики интерактивного обучения пациентов отмечено значимое повышение приверженности пациентов к проводимой терапии (+5%), что привело к улучшению их клинического состояния, повышению толерантности к физическим нагрузкам и улучшению качества жизни. Применение методики позволило снизить количество госпитализаций в связи с декомпенсацией кровообращения (в 1,6 раза) и обращаемость в поликлинику (до 0,5 раза в 1 мес).

Однако, как показали наши последующие наблюдения, полученные знания пациенты группы интерактивного обучения применяли на стабильно высоком уровне только в течение 6 мес. В дальнейшем была зарегистрирована тенденция к постепенному уменьшению приверженности рекомендациям, что делало необходимым повторное обучение пациентов с более «агрессивным» контролем за усвоением материалов.

«Агрессивный» контроль означал еженедельные телефонные контакты с больными, во время которых контролировали правильность выполнения пациентами рекомендаций, касающихся самоконтроля, медикаментозной терапии, физических упражнений и соблюдения диеты. Кроме того, 1 раз в 1 нед проводили тестовый контроль и проверку дневников самоконтроля, а 1 раз в 2 нед – правильность выполнения физических упражнений. Это позволило в 1,7 раза уменьшить число госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН, а обращаемость в поликлинику сохранить на уровне 0,5 раза в 1 мес [31].

Однако с течением времени приверженность к исполнению рекомендаций также снижалась, как и при применении только интерактивного обучения.

Учитывая эти результаты, а также тот факт, что в национальных руководствах по лечению пациентов с ХСН некоторых стран рекомендуется совместное обучение пациентов и их родственников или людей, осуществляющих уход за пациентами [32], было принято решение о проведении Всероссийского исследования по изучению особенностей работы с родственниками больных с ХСН в условиях российской практики.

Целью исследования стало изучение возможностей повышения приверженности пациентов с ХСН к лечению и реабилитационным мероприятиям в результате работы с их родственниками. Во многих зарубежных исследованиях показана необходимость проведения обучения родственников, в процессе которого они должны получить четкую стратегию оказания поддержки и помощи больным с ХСН. При этом целесообразно обращать внимание на состояние самих родственников и уровень их качества жизни.

ни, так как это оказывает большое влияние на пациентов с ХСН, а следовательно, и на весь процесс лечения и реабилитации.

В пилотное исследование мы включили 17 больных с ХСН III–IV ФК, которых рандомизировали на 2 группы. Больные обеих групп исходно достоверно не отличались по полу, возрасту, тяжести клинического состояния. В 1-й группе (n=9) проводили занятия и с пациентами, и с их родственниками, во 2-й группе (n=8) – только с пациентами. Темы занятий были определены на основании предварительного опроса пациентов и их родственников о наиболее интересных и полезных, с их точки зрения, знаниях, которые они хотели бы получить. Среди наиболее интересующих тем оказались: медикаментозное и немедикаментозное лечение, прогноз, уход, «эмоциональное выгорание» родственников.

Первые результаты показали, что прочность полученных знаний выше в той группе, в которой занятия проводили с больными и их родственниками. Важно начинать занятия в первые 30 дней после выписки пациента с ХСН из стационара, так как в этот период отмечен максимальный интерес к занятиям. Отмечено, что раннее начало занятий позволяет уменьшить количество повторных госпитализаций в первые 3 мес после выписки. Кроме того, выявлена необходимость «горячей линии» для больных с ХСН и их родственников. Дальнейшее более глубокое изучение эффективности совместного обучения пациентов с ХСН и их родственников в структуре реабилитации будет осуществляться в ходе Всероссийского исследования по эффективности вовлечения родственников в процесс реабилитации больных с ХСН.

Литература

1. Braunwald E. The Management of Heart Failure. *Circulation: Heart Failure* 2008; 1: 58–62.
2. Braunwald E. Heart failure. In: Wintrobe MM, Thorn GW, Adams RD, Bennett IL Jr, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 6th ed. New York, NY: McGraw Hill, 1970; p. 1132–41.
3. Braunwald E. Heart failure and cor pulmonale. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York, NY: McGraw Hill, 2005; p. 1367–78.
4. Susan J. Pressler, Irmina Gradus-Pizlo, Suzanne D. Chubinski, George Smith, Susanne Wheeler, Jingwei Wu and Rebecca Sloan. Family Caregiver Outcomes in Heart Failure. *Am J Crit Care* 2009; 18: 149–159 doi: 10.4037/ajcc2009300.
5. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). *Сердеч. недостат.* 2004; 5(1): 4–7.
6. Даниелян М.О. Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 20-летнего наблюдения). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
7. Buller NP, Jones DA, Poole-Wilson PA. Direct measurement of skeletal muscle fatigue in patient with chronic heart failure. *Br Heart J* 1991; 65: 20–4.
8. Drexler H et al. Expression, activity and functional significance of inducible nitric oxide synthase in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 955–63.
9. Lipkin D, Jones D, Round J, Poole-Wilson P. Abnormalities of skeletal muscle in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1988; 18: 187–95.

10. Mancini D, Davis L, Wexler J et al. Dependence of enhanced maximal exercise performance on increased peak skeletal muscle perfusion during long-term captopril therapy in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 845–50.
11. Mancini DM, Coyle E, Coggan A et al. Contribution of intrinsic skeletal muscle changes to 31P NMR skeletal muscle metabolic abnormalities in patients with heart failure. *Circulation* 1989; 80: 1338–46.
12. Mancini DM, Henson D, La Manca J et al. Benefit of selective respiratory muscle training on exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1995; 91 (2): 320–9.
13. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Exercise training in patients with chronic heart failure delays ventilatory anaerobic threshold and improves submaximal exercise performance. *Circulation* 1989; 79: 324–9.
14. Massie B, Conway M, Rajagopalan B et al. Skeletal muscle metabolism during exercise under ischemic conditions in congestive heart failure: evidence for abnormalities unrelated to blood flow. *Circulation* 1988; 78: 320–6.
15. Weiner DH, Fink LI, Maris J et al. Abnormal skeletal muscle bioenergetics during exercise in patients with heart failure: role of reduced muscle blood flow. *Circulation* 1986; 73: 1127–36.
16. Wilson JR, Fink L, Maris J et al. Evaluation of energy metabolism in skeletal muscle of patients with heart failure with gated phosphorus-31 nuclear magnetic resonance. *Circulation* 1985; 71: 57–62.
17. DeTroyer A, Estenne M, Yernault J. Disturbance of respiratory muscle function in patients with mitral valve disease. *Am J Med* 1980; 69: 867–73.
18. Hammond M, Bauer K, Sharp J, Rocha R. Respiratory muscle strength in congestive heart failure. *Chest* 1990; 98: 1091–4.
19. Madariaga VB, Iturri JB, Manterola AG et al. Comparison of 2 methods for inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol* 2007; 43 (8): 431–8.
20. Mancini D, Nazzaro D, Ferraro N et al. Demonstration of respiratory muscle deoxygenation during exercise in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 492–8.
21. Padula CA, Yeaw E. Inspiratory muscle training: integrative review. *Res Theory Nurs Pract* 2006; 20 (4): 291–04.
22. Geddes EL, O'Brien K, Reid WD et al. Inspiratory muscle training in adults with chronic obstructive pulmonary disease: an update of a systematic review. *Respir Med* 2008; 102 (12): 1715–29.
23. Ramirez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Guell R et al. Inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: structural adaptation and physiologic outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166 (11): 1491–7.
24. Weiner DH, Fink LI, Maris J et al. Abnormal skeletal muscle bioenergetics during exercise in patients with heart failure: role of reduced muscle blood flow. *Circulation* 1986; 73: 1127–36.
25. Gaspar R, Chiappa, Bruno T, Roseguini, Paulo J.C, Vieira et al. Inspiratory Muscle Training Improves Blood Flow to Resting and Exercising Limbs in Patients With Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1663–71.
26. Laoutaris ID, Dritsas A, Adamopoulos S et al. Effects of inspiratory muscle training in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (23): 1888–9.
27. Hulzebos EHJ, Helder PJM, Favie NJ et al. Preoperative Intensive Inspiratory Muscle Training to Prevent Postoperative Pulmonary Complications in High-Risk Patients Undergoing CABG Surgery. *JAMA* 2006; 296: 1851–7.
28. Колесникова Е.А. Эффективность тренировок дыхательной мускулатуры в комплексной терапии больных инфарктом миокарда в остром периоде и на различных этапах реабилитации. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009.
29. <http://www.controlledtrials.com/mrct/trial/439115/>
30. Michalsen A, Kunig G, Thime W. Preventable causative factors leading to hospital admission with decompensated heart failure. *Heart* 1998; 80: 437–41.
31. Евзерихина А.В. Клиническая эффективность различных форм непрерывного образования пациентов, страдающих ХСН. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009.
32. Development and implementation of a comprehensive heart failure practice guideline. *Heart Failure Soc Am J Card Fail* 2006; 12 (1): e3–9.

Как изменились результаты и характер лечения больных острым инфарктом миокарда за последние годы (по данным двух стационаров Санкт-Петербурга)

С.А.Болдуева, Е.Г.Быкова, И.А.Леонова, Н.А.Тростянецкая, И.В.Ярмош, Н.С.Третьякова, А.О.Нестерко

Кафедра факультетской терапии с курсом интервенционной кардиологии СПбГМА им. И.И.Мечникова

Резюме. Проанализированы результаты и характер терапии 772 больных острым инфарктом миокарда (ОИМ), лечившихся в двух стационарах Санкт-Петербурга в период с 1998 до 2007 г. Определена положительная динамика в отношении качества медикаментозного лечения больных в стационаре и приверженность терапии через год после ОИМ, результатом которой стало достоверное снижение внезапной кардиальной смертности. Вместе с тем недостаточно активное применение тактики первичной реперфузии и реваскуляризации миокарда в последующем не позволило достоверно улучшить показатели смертности вследствие хронической сердечной недостаточности и частоты повторного инфаркта миокарда.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, внезапная кардиальная смерть, повторный инфаркт миокарда, рекомендации по лечению инфаркта миокарда, приверженность лекарственной терапии.

How the results and pattern of treatment have recently changed in patients with acute myocardial infarction (according to the data of two Saint-Petersburg hospitals)

S.A. Bolduyeva, E.G. Bykova, I.A. Leonova, N.A. Trostyansetskaya, I.V. Yarmosh, N.S. Tretyakova, A.O. Nesterko

Department of Faculty Therapy with a Course of Interventional Cardiology, I.I. Mechnikov Saint Petersburg State Medical Academy

Summary. The results and pattern of therapy were analyzed in 772 patients with acute myocardial infarction (AMI) who were treated at two Saint Petersburg hospitals in 1998 to 2007. A follow-up indicated that drug treatment quality and therapy adherence improved a year after AMI, resulting in a significant reduction in sudden cardiac death rates. At the same time, inadequate primary myocardial reperfusion and myocardial revascularization failed to significantly reduce mortality from chronic heart failure and incidence of myocardial reinfarction.

Key words: acute myocardial infarction, sudden cardiac death, myocardial reinfarction, guidelines for the management of myocardial infarction, drug therapy adherence.

Сведения об авторах:

Болдуева Светлана Афанасьевна – д-р мед. наук, проф., зав.каф.факультетской терапии с курсом интервенционной кардиологии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова

Быкова Елена Григорьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской терапии с курсом интервенционной кардиологии СПбГМА им. И.И.Мечникова

Леонова Ирина Анатольевна – доцент каф.факультетской терапии с курсом интервенционной кардиологии СПбГМА им. И.И.Мечникова

Тростянецкая Наталья Алексеевна – ассистент каф.факультетской терапии с курсом интервенционной кардиологии СПбГМА им. И.И.Мечникова

Ярмош Ирина Васильевна – аспирант каф.факультетской терапии с курсом интервенционной кардиологии Санкт-Петербургской

Третьякова Наталья Сергеевна – аспирант каф.факультетской терапии с курсом интервенционной кардиологии СПбГМА им. И.И.Мечникова

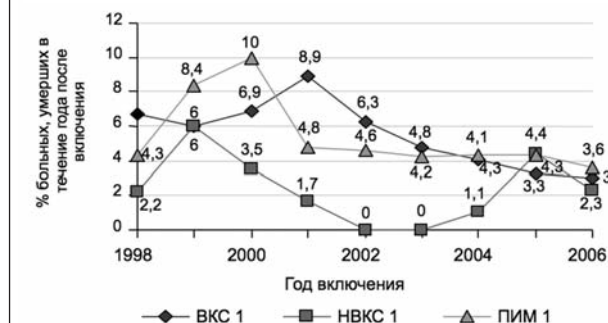
Сердечно-сосудистые заболевания, в том числе острый инфаркт миокарда (ОИМ), по данным эпидемиологических исследований, занимают одно из ведущих мест в структуре смертности взрослого населения. Обращает на себя внимание повышение доли молодых лиц, переносящих ОИМ,

увеличение в структуре заболеваемости женщин молодого и среднего возраста. Важным моментом является высокий процент инвалидизации больных после ОИМ вследствие застойной сердечной недостаточности и повторных коронарных событий. В течение последнего десятилетия разработаны меж-

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов, госпитализированных с ОИМ в различные временные периоды наблюдения

Признак	Группа 1 (n=369)	Группа 2 (n=403)	p
Возраст, лет	57,9±9,2	58,3±10,0	0,6
Мужчины	285(77,2%)	297(73,7%)	0,3
Передний ОИМ	229(62,0%)	205(50,9%)	0,07
Циркулярный ОИМ	12(3,3%)	17(4,2%)	0,07
ГБ (+)	249(67,5%)	321(79,7%)	1×10 ⁻⁴
СД (+)	40(11,7%)	56(13,6%)	0,4
Q-ИМ (+)	202(54,7%)	304(75,4%)	2×10 ⁻⁹
Перенесенный ранее ОИМ (+)	132(35,8%)	87(21,6%)	1×10 ⁻⁵
Аневризма ЛЖ (+)	78(21,1%)	91(22,6%)	0,6
ОЛЖН по Killip II–IV	36(9,8%)	27(6,7%)	0,1
ХСН III–IV ФК NYHA	49(15,0%)	43(11,5%)	0,2
ЖЭ III–V класс по Lowen	102(37,2%)	39(43,3%)	0,3
Рецидив ОИМ (+)	29(7,9%)	21(5,2%)	0,1
РПС (+)	63(17,1%)	84(20,8%)	0,2
ФВ ЛЖ (в), %	48,37±11,6	55,4±11,20	2×10 ⁻⁴
КДР ЛЖ, мм	53,1±7,4	52,7±6,4	0,4
КСР ЛЖ, мм	37,6±8,7	35,2±8,0	0,004
ЛП, мм	40,5±4,97	41,1±5,5	0,1
ДД (+)	192(59,4%)	131(59,8%)	0,9
ДД рестриктивный	35(13,0%)	40(12,2%)	0,2
ГЛЖ (+)	217(67,8%)	146(49,5%)	4×10 ⁻⁶
Курение (+)	190(51,8%)	236(59,7%)	0,03

Примечание. ОЛЖН – острая ЛЖ-недостаточность; ФК – функциональный класс; КДР – конечный диастолический размер; ЛП – левое предсердие; (+) – проводилось соответствующее лечение.

Рис. 1. Частота ПИМ, ВКС и НВКС в течение первого года после ИМ в зависимости от года включения в исследование.

дународные и отечественные руководства по стационарному этапу реабилитации пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), как с подъемом, так и без подъема сегмента ST, в том числе и по медикаментозному лечению [1–4]. К сожалению, реальная клиническая практика не всегда соответствует рекомендациям, изложенным в данных руководствах.

Целью исследования являлась оценка результатов и характера лечения больных ОИМ, госпитализированных в два стационара Санкт-Петербурга с 1 января 1998 до 1 января 2007 г.

Материалы и методы

В исследование включены 772 пациента, лечившихся по поводу ОИМ в клинике кардиологии СПбГМА им. И.И.Мечникова (зав. отделением – канд. мед. наук М.В.Самохвалова) и кардиологическом отделении городской многопрофильной больницы №2 (зав. – канд. мед. наук А.И.Щербак). У всех пациен-

тов по историям болезни проанализирована терапия на госпитальном этапе – с момента поступления до выписки. Через год больных приглашали на повторное обследование в амбулаторном режиме, во время которого оценивали особенности течения заболевания за прошедшее время и характер терапии. В последующем контакт с больными осуществляли путем телефонного опроса. Изучены следующие конечные точки: внезапная кардиальная смерть (ВКС), не-внезапная кардиальная смерть (НВКС), основной причиной которой была прогрессирующая сердечная недостаточность, повторный ОИМ (ПИМ). Для сравнения оценивали частоту использования первичной реперфузионной терапии – системный тромболизис (СТЛ) и чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ – первичная ангиопластика и стентирование) у пациентов, госпитализированных в клинику кардиологии СПбГМА им. И.И.Мечникова в 2008–2009 гг.

Результаты и обсуждение

Критерием включения в исследование был подтвержденный ОИМ. Не включали в исследование больных с тяжелой сопутствующей патологией, которая могла повлиять на прогноз заболевания, а также иногородних лиц, наблюдение за которыми было затруднено. Пациенты, включенные в исследование, находились под наблюдением в сроки от 1 года до 9 лет, средний срок наблюдения составил 3,4 года. Поскольку все больные прослежены как минимум в течение 1 года, и именно в этот период у перенесших ОИМ наиболее высока смертность, мы проанализировали частоту летальных исходов, возникавших на протяжении первого года после инфаркта миокарда (ИМ), у всех пациентов, которые последовательно

Таблица 2. Частота использования различных групп лекарственных препаратов и реваскуляризации миокарда в различные временные периоды наблюдения

Показатель	Группа 1 (n=369)	Группа 2 (n=403)	p
Аспирин (+) в стационаре	350 (97,5%)	388 (96,8%)	0,5
Аспирин через 1 год (+)	186 (72,9%)	225 (80,9%)	0,03
β-Адреноблокаторы (+) в стационаре	285 (79,4%)	381 (95%)	6,5×10 ⁻¹¹
β-Адреноблокаторы через 1 год (+)	125 (49,0%)	195 (70,1%)	7×10 ⁻⁷
ИАПФ (+) в стационаре	280 (78%)	381 (95%)	3,4×10 ⁻¹²
ИАПФ через 1 год (+)	123 (48,2%)	181 (65,1%)	9×10 ⁻⁵
Статины (+) в стационаре	32 (8,9%)	281 (70,1%)	2,2×10 ⁻¹⁶
Статины через 1 год (+)	13 (5,1%)	106 (38,1%)	2,2×10 ⁻¹⁶
Нитраты (+) в стационаре	306 (85,2%)	209 (52,1%)	2,2×10 ⁻¹⁶
Нитраты через 1 год (+)	129 (50,6%)	105 (37,8%)	8×10 ⁻⁴
Антагонисты кальция (+) в стационаре	40 (12,8%)	50 (12,5%)	0,9
Антагонисты кальция через 1 год (+)	32 (12,5%)	38 (13,7%)	0,7
Сердечные гликозиды (+) в стационаре	16 (4,5%)	13 (3,2%)	0,4
Сердечные гликозиды через 1 год (+)	8 (3,2%)	5 (1,8%)	0,3
СТЛ (+)	17 (4,7%)	120 (29,9%)	2,2×10 ⁻¹⁶
Первичная ангиопластика/стентирование	8 (2,1%)	9 (2,2%)	0,95
Ангиопластика/стентирование на 1-м месяце после ИМ	8 (2,1%)	23 (5,4%)	0,02
Ангиопластика/стентирование в период до 6 мес после ИМ	5 (1,5%)	22 (5,8%)	0,002
Общее количество выполненных ангиопластик/стентирования после ИМ	21 (5,9%)	54 (13,1%)	8×10 ⁻⁴
Коронарное шунтирование (+)	40 (11,7%)	22 (7,5%)	0,07
ИКД	3 (0,9%)	3 (0,9%)	0,9

Примечание. (+) – проводилось соответствующее лечение.

включались в исследование в период с 1998 до 2007 г. (рис. 1). Оказалось, что показатели ВКС, начиная с 2001 г., неуклонно снижались, тогда как показатели НВКС и ПИМ за весь период наблюдения оставались примерно на одном уровне.

Наиболее реальным объяснением факта снижения частоты ВКС представлялось предположение об изменении качества терапии больных в динамике наблюдения. В связи с этим была прослежена стратегия лечения больных в острый период ИМ и частота использования в стационаре основных групп препаратов (деагрегантов, β-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ, статинов), рекомендованных как отечественными, так и зарубежными руководствами по лечению ОИМ. В данной статье не представлены результаты медикаментозного лечения больных в отделении реанимации, так как существенных изменений в терапии за изучаемый период времени не произошло; низкомолекулярные гепарины и статины с первых часов ОИМ, равно как и внутривенные β-блокаторы, что соответствует последним рекомендациям, стали использовать только в последние два года, не включены в анализ.

В связи с тем что статистическая обработка достоверности различий в приеме всех основных групп препаратов за весьма длительный период времени оказалась довольно громоздкой, а также учитывая тот факт, что именно после 2001 г. наблюдалась тенденция к снижению ВКС, мы сравнили частоту использования указанных лекарств в стационаре у двух больших групп больных. К 1-й отнесли больных, включенных в исследование в течение первых 5 лет (с 1998 по 2002 г. – 369 человек), на протяжении ко-

торых частота ВКС оставалась высокой, ко 2-й – госпитализированных в последующие четыре года (с 2003 до 2007 г. – 403 человека); в эти годы частота ВКС неуклонно снижалась. Понятно, что такое деление было довольно условным, так как больные не были рандомизированы, но сформированные группы были сопоставимы по количеству и основным клиническим характеристикам.

При сравнительной характеристике выделенных групп по таким признакам, как возраст, пол, локализация ОИМ, наличие сахарного диабета (СД) и развитие таких осложнений ОИМ, как острая и хроническая сердечная недостаточность (ХСН), аневризма левого желудочка (ЛЖ), рецидив ИМ и ранняя постинфарктная стенокардия (РПС), различий не обнаружено. Частота выявления желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) III–V класса по Lown также не различалась. Во 2-й группе ОИМ реже был повторным, но чаще формировался патологический зубец Q. Следует отметить, что пациенты 2-й группы чаще страдали гипертонической болезнью (ГБ), в то же время гипертония левого желудочка (ГЛЖ) определялась у них реже, что, вероятно, связано не только с наличием сопутствующей ГБ, но и с процессами постинфарктного ремоделирования. Эхокардиографические параметры, оцениваемые при выписке у пациентов 1-й группы, характеризовались большими значениями конечного систолического размера (КСР ЛЖ) и более низкими показателями фракции выброса (ФВ ЛЖ), но частота развития диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ всех типов в исследуемых группах не различалась. Следует отметить, что количество курящих на момент включения в исследование во 2-й группе было достоверно больше (табл. 1).

Таблица 3. Частота конечных точек через год после ИМ в разные временные периоды наблюдения

Показатель	Группа 1 (n=337)		Группа 2 (n=359)		p
	абс.	%	абс.	%	
ВКС через год после ИМ	24	7,2	13	3,8	0,05
НВКС через год после ИМ	9	2,8	8	2,4	0,7
ПИМ через год после ИМ	25	6,3	16	3,8	0,09

Данные, полученные при изучении особенностей лечения больных в этих двух выборках, представлены в табл. 2. Так, во 2-й группе повысилось использование СТЛ (в 6,4 раза), в то время как частота выполнения первичной ангиопластики/стентирования и коронарного шунтирования в течение первого года после перенесенного ОИМ в сравниваемых группах не отличалась. При этом во 2-й группе достоверно увеличилось выполнение ангиопластики/стентирования коронарных артерий на протяжении 1-го месяца, а также в период до 6 мес после ОИМ. Заслуживает внимания тот факт, что частота имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД), как известно, являющихся наиболее эффективным способом профилактики ВКС, за весь период наблюдения была крайне низкой (выполнена всего 6 пациентам) и в сравниваемых группах не различалась.

Назначение аспирина в стационаре в сравниваемых группах было одинаковым. Кроме того, во 2-й группе назначали такой антитромбоцитарный препарат, как клопидогрел, который не мог быть использован в лечении пациентов 1-й группы в связи с тем, что зарегистрирован в России только в 2004 г. Во 2-й группе также достоверно увеличилась частота использования в стационаре препаратов таких групп, как β -адреноблокаторы (95% против 79,4%, $p=6,5 \times 10^{-11}$), ИАПФ (95% против 78%, $p=3,4 \times 10^{-12}$), статины (70,1% против 8,9%, $p=2,2 \times 10^{-16}$). Обращает на себя внимание очень высокая достоверность полученных различий. Интересно, что, по-видимому, вследствие более адекватного лечения у пациентов 2-й группы потребность в нитратах снижалась (52,1% против 85,2%; $p=2,2 \times 10^{-16}$).

Следует отметить, что у больных 2-й группы на момент выписки выраженность процессов постинфарктного ремоделирования ЛЖ была меньше. Так, при изучении эхокардиографических параметров отмечена менее выраженная дилатация ЛЖ и более высокие значения ФВ ЛЖ, несмотря на более частую встречаемость Q-ИМ. Представляется важным и то, что ГЛЖ у пациентов этой группы регистрировали достоверно реже (49,5% против 67,8%, $p=0,000004$), несмотря на то что ГВ встречалась чаще (79,7% против 67,5%; $p=0,0001$). Данное обстоятельство, вероятно, обусловлено тем, что развитие ГЛЖ связано не только с сопутствующей ГВ, но и с процессами постинфарктного ремоделирования, которые у этих пациентов были менее выражены вследствие более частого проведения СТЛ и адекватного медикаментозного лечения (в первую очередь ИАПФ). Вместе с тем более высокая распространенность ГВ у больных 2-й группы свидетельствует о недостаточности первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в нашей популяции.

Таким образом, медикаментозное лечение у пациентов, лечившихся в 2003–2006 гг., по сравнению с 1998–2002 гг. существенно улучшилось. Это касалось использования в 2004–2006 гг. клопидогрела в пе-

риод госпитализации (в изучаемый период времени использован плавикс в дозе 75 мг/сут), более частого применения β -блокаторов, ИАПФ и статинов. По-видимому, именно оптимальная медикаментозная терапия способствовала снижению ВКС во второй выборке, так как, несмотря на более частое применение СТЛ у этих больных, первичная реперфузионная стратегия в целом, реваскуляризация миокарда в последующем и имплантации ИКД в обеих группах проводились явно недостаточно широко.

Закономерен вопрос, почему за указанный период времени не наблюдали снижения частоты НВКС, как указывалось, развивавшейся вследствие сердечной недостаточности, а также ПИМ; данные конечные точки во 2-й группе встречались реже, но различия были недостоверными (табл.3).

Одним из возможных объяснений может быть приверженность пациентов терапии после выписки из стационара. Мы проанализировали характер лечения больных через год по основным группам препаратов [β -блокаторы, ИАПФ, дезагреганты (аспирин), статины, пероральные нитраты, сердечные гликозиды, антагонисты кальциевых каналов]. Результаты проведенного анализа представлены в табл. 2.

При оценке терапии через год после ОИМ в обеих группах обращает на себя внимание тот факт, что наилучшая приверженность лечению отмечена для аспирина, наихудшая – для статинов (снижение примерно в 2 раза по сравнению со стационарным этапом). В отношении β -блокаторов и ИАПФ также отмечено снижение комплаентности, менее выраженное во 2-й группе. В то же время во 2-й группе уменьшается использование таких по сути симптоматических препаратов, как нитраты и сердечные гликозиды, вероятно, за счет более частого проведения среди этих пациентов СТЛ, а также как экстренной, так и отсроченной ангиопластики и стентирования.

К сожалению, проблема приверженности терапии не является сугубо российской. Так, по данным G.Gislason и соавт. из Нидерландов [5], которые проанализировали данные 55 315 пациентов с ОИМ за 1995–2002 гг., через год β -блокаторы продолжали принимать 78% пациентов, спустя 3 года – 64%, спустя 5 лет – 58%, для ИАПФ это снижение было не столь выраженным: 86, 78 и 74% соответственно. Приверженность терапии статинами была достаточно стабильна, на уровне 80–85%. Почти все препараты принимались в недостаточных дозах – до 50% от доз, признанных эффективными по результатам рандомизированных исследований. По данным N.Shah и соавт. [6], через 3 года статины продолжали принимать 44% пациентов, β -блокаторы – 48% и ИАПФ – 43% больных. H.Lee и соавт. [7], проанализировав данные о получении препаратов по рецептам, выяснили, что наименьшая приверженность терапии характерна для пациентов моложе 45 и старше 65 лет, особенно старше 80 лет; женщины реже, чем мужчины, принимают как статины, так и другие препараты.

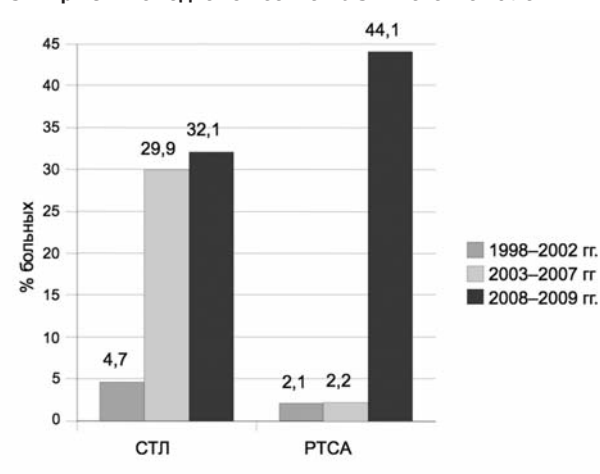
Среди причин, объясняющих отказ пациентов от терапии, в нашем исследовании сообщались следующие: стоимость препаратов (особенно статинов), отмена лечения врачами амбулаторного звена, отсутствие информации о необходимости постоянного, а не курсового приема таблеток, нежелание принимать «химические» препараты вследствие опасения развития указанных в аннотации побочных эффектов. Кроме того, немаловажной оказалась вера в рекламируемые в средствах массовой информации биологически активные добавки, не имеющие никаких противопоказаний. Имела значение точка зрения родственников и знакомых, особенно это касается аспирина, «разжижающего кровь». К сожалению, мнение об эффективности β -блокаторов, ИФПФ и статинов у наших больных пока не сформировалось.

Тем не менее, как показал проведенный анализ, в последние годы улучшились приверженность лечению у больных, перенесших ОИМ. Вероятно, это связано с появлением на фармацевтическом рынке более дешевых генериков, улучшением информированности врачей первичного звена о рекомендациях по лечению пациентов с ОИМ, государственным финансированием здравоохранения. При сравнении полученных нами данных с результатами международных и отечественных регистров [8–11] выявлено, что медикаментозная терапия на стационарном этапе, особенно в последние годы, сопоставима с показателями зарубежных регистров, за исключением статинов и клопидогрела, и несколько превосходит отечественные. Мы не могли сравнить частоту использования клопидогрела в двух группах по причине его отсутствия в нашей стране во время лечения больных первой выборки, но и во второй выборке до 2006 г. его принимали только 47% больных. Следует отметить, что в последние годы в данных стационарах клопидогрел принимают практически все больные ОИМ.

Если проблема медикаментозного лечения больных ОИМ, как показал проведенный анализ, все-таки изменилась в лучшую сторону, то частота применения первичной реперфузионной стратегии, как тромболитика, так и особенно ЧКВ, а также в дальнейшем реваскуляризации миокарда явно оставляли желать лучшего. Первичная реперфузионная терапия была выполнена не более чем у 10% больных в первой выборке и немногим более чем у 30% во второй. Вероятно, данная причина и является одним из объяснений высоких показателей отдаленной смертности вследствие сердечной недостаточности и повторного ОИМ в нашей популяции больных. Именно своевременное восстановление коронарного кровотока при ОИМ способствует уменьшению интенсивности процессов постинфарктного ремоделирования, приводящего к формированию ХСН, а сохраняющиеся атеросклеротические сужения в коронарных артериях – повторным коронарным событиям.

Определенный оптимизм, однако, внушает внедрение в клиническую практику в последние годы федеральной программы по оказанию высокотехнологичных видов медицинской помощи кардиологическим больным. Так, за 2009 г. благодаря данной программе в клинике кардиологии СПбГМА им. И.И.Мечникова были пролечены 202 больных с ОИМ и подъемом сегмента ST. Суммарный показатель общей доли реперфузионной терапии у пациентов, госпитализированных в клинику с диагнозом ОИМ с подъемом сегмен-

Рис. 2. Частота использования различных видов реперфузии при ОИМ с подъемом сегмента ST в течение 10 лет.



та ST, составил 76,2%, в том числе тромболитическая терапия была проведена у 32,1% пациентов, из них в стационаре – у 16,8% больных (всем больным – аalteплаза), на догоспитальном этапе – в 15,3% случаев (всем больным – метализа). Первичная ангиопластика со стентированием осуществлена у 44,1% пациентов. Всего ангиопластика и стентирование за период госпитализации выполнены в 63,3% случаев ОИМ с подъемом сегмента ST, а коронарные ангиографии – 81,2% пациентов данной группы. В 100% случаев пациенты получали клопидогрел (плавикс) – в нагрузочной дозе 600 мг перед ангиопластикой и стентированием, в последующем 75 мг/сут.

Что касается пациентов с ОКБ без подъема сегмента ST, то интервенционное лечение получили 58,1% больных, в том числе в первые 72 ч – 36,6%. Коронарная ангиография выполнена в 70,3% случаев.

Поскольку к настоящему времени в клинике собрана большая база данных по лечению больных ОИМ (более 1000 пациентов), представляло интерес проанализировать, как изменилась наша стратегия лечения при ОИМ. Как видно из рис. 2, частота использования первичной реперфузионной терапии у больных ОИМ существенно возросла за последние годы, что полностью соответствует международным стандартам и превосходит данные российских регистров [8, 9]. Интересен дальнейший анализ влияния более агрессивной тактики лечения больных в последние годы на рассматриваемые конечные точки.

Заключение

Таким образом, следует отметить, что на основании анализа работы двух стационаров характер лечения больных ОИМ в последние годы несомненно улучшился, приведя к снижению внезапной смертности, которая является наиболее частым вариантом фатальных исходов в этот период времени после ОИМ. В то же время влияние на такие исходы, как НВКС вследствие ХСН и ПИМ, оказалось менее существенным. Последнее обстоятельство, на наш взгляд, в первую очередь связано как с недостаточно активной тактикой ведения больных с ИМ в острый период (реперфузионная стратегия), так и с характером лечения больных после выписки из стационара. При оценке приверженности терапии, безусловно, следует учитывать не только характер проводимого лечения, но и его адекватность в смысле достижения

целевых уровней соответствующих физиологических показателей и используемых дозировок препаратов. Необходимо также изучать причины, по которым пациенты отказываются от лечения, для их устранения.

Литература

1. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ. Кардиоваскул. тер. и профил. 2007; 6 (8), Прил. 1.
2. Лечение острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Кардиоваскул. тер. и профил. 2006; 8 (5), Прил. 1.
3. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008; 29: 2909–45.
4. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 2205–41.

5. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrøm SZ et al. Long-term compliance with beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and statins after acute myocardial infarction. Eur Heart J 2006; 27 (10): 1153–8.
6. Shah ND, Dunlay SM, Ting HH et al. Long-term medication adherence after myocardial infarction: experience of a community. Am J Med 2009; 122 (10): 961.
7. Lee HY, Cooke CE, Robertson TA. Use of secondary prevention drug therapy in patients with acute coronary syndrome after hospital discharge. J Manag Care Pharm 2008; 14 (3): 271–80.
8. Fox KAA, Goodman SG, Klein W et al. Avezum for the GRACE Investigators. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome. Findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Eur Heart J 2002; 23: 1177–89.
9. Hasdai D, Behar S, Wallentin L et al. A prospective Survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). Eur Heart J 2002; 23: 1190–201.
10. Эрлих АД, Грацианский НА, и участники регистра РЕКОРД. Независимый регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. Атеротромбоз. 2009; 1 (2): 105–19.
11. Бойцов СА, Довгалецкий ПЯ, Гриднев ВИ, и др. Сравнительный анализ данных Российского и зарубежных регистров острого коронарного синдрома. www.cardioweb.ru/articles

— * —

Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких: патогенетические параллели и клинико-функциональные особенности

В.С.Задюченко, Т.В.Адашева, И.В.Федорова, С.В.Павлов, В.В.Ли, О.И.Нестеренко
 ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава

Резюме. Большая распространенность таких коморбидных состояний, как артериальная гипертензия (АГ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), диктует необходимость изучения влияния ХОБЛ на патогенез, течение и клинику ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний.

Статья посвящена анализу данных литературы, освещающих патогенез, особенности течения АГ у больных с ХОБЛ. Также в статье представлены данные собственных исследований по изучению клинико-функциональных и патофизиологических особенностей АГ у больных с ХОБЛ.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии в изучаемой группе клинически значимого сосудистого и органного повреждения, которое может играть роль как в патогенезе АГ на фоне ХОБЛ, так и предопределять высокий сердечно-сосудистый риск.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких.

Arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease: pathogenetic parallels and clinicofunctional features

V.S. Zadionchenko, T.V. Adasheva, I.V. Fedorova, S.V. Pavlov, V.V. Li, O.I. Nesterenko
 Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russian Agency for Health Care

Summary. The great prevalence of comorbidities, such as arterial hypertension (AH) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), generates a need to study the impact of COPD on the pathogenesis, course, and clinical picture of associated cardiovascular diseases.

The paper analyzes the data available in the literature on the pathogenesis and course of arterial hypertension in patients with COPD. The paper also gives the authors' data on the clinicofunctional and pathophysiological features of AH in patients with COPD.

The findings suggest that the study group has clinical vascular and organ dysfunction that may both play a role in the pathogenesis of AH in the presence of COPD and prevent a high cardiovascular risk.

Key words: arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease.

Сведения об авторах:

Задюченко В.С. – д-р мед. наук, проф., засл. деят. науки РФ, зав. каф. терапии и семейной медицины МГМСУ

Адашева Т.В. – д-р мед. наук, проф. каф. терапии и семейной медицины МГМСУ, (adashtv@mail.ru)

Федорова И.В. – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии и семейной медицины МГМСУ

Павлов С.В. – ст. лаборант каф. терапии и семейной медицины МГМСУ

Ли В.В. – канд. мед. наук, доц. каф. терапии и семейной медицины МГМСУ

Нестеренко О.И. – канд. мед. наук, зав. кардиологическим отделением ГКБ №11

На рубеже веков наши представления о взаимосвязи сердечно-сосудистой патологии и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) стали стремительно меняться, это было связано с получением данных о структуре сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с коморбидной патологией. По данным отечественных авторов, частота артериальной гипертензии (АГ) при ХОБЛ варьирует в широких пределах, достигая, по данным отдельных публикаций, 76,3%, и составляет в среднем 34,3% [1, 2].

В эпидемиологических исследованиях показано, что ухудшение функции легких является столь же сильным предиктором сердечно-сосудистой летальности, как и основные кардиоваскулярные факторы

риска. В исследовании The Lung Health Study были включены около 6000 курящих с умеренной степенью бронхиальной обструкции. В ходе анализа этого исследования было продемонстрировано, что 10% уменьшение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) увеличивало общую смертность на 14%, сердечно-сосудистую – на 28%, риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) – на 20% [3, 4].

С учетом большой распространенности коморбидных состояний, большой интерес вызывает изучение влияния ХОБЛ на патогенез, течение и клинику таких ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний, как ИБС, АГ, развитие атеросклероза.

Впервые Н.М.Мухарлямов в 1966 г. отметил, что у 20–25% больных с хроническими неспецифически-

ми заболеваниями легких (ХНЗЛ) диагностируется АГ, связь которой с состоянием бронхиальной проходимости позволяет выделить ее в качестве самостоятельной симптоматической «пульмогенной» гипертонии. В генезе этой формы АГ Н.М.Мухарлямов предполагал участие гипоксии и гиперкапнии, нарушение роли легких в метаболизме биологически активных веществ (катехоламинов, серотонина, гистамина, кининов, ангиотензина II), которые являются вазоактивными агентами [5]. В свою очередь В.Ф.Жданов и соавт. отмечали связь развития системной АГ с бронхообструкцией при участии гипоксии, гиперкапнии, нарушений легочного газообмена и гемодинамики малого круга кровообращения у больных с ХНЗЛ, что подтверждается и более поздними исследованиями [6].

Современные аспекты патогенеза АГ при ХОБЛ

По мнению большинства исследователей, основным звеном патогенеза АГ на фоне ХОБЛ, как системной, так и легочной, является гипоксия. По мере усиления степени вентиляционных нарушений увеличивается процент больных со стойким повышением АД. Гипоксия может разными путями привести к развитию АГ, в том числе повышая симпатическую вазомоторную активность [7–9].

Установлено нарушение деятельности гипофиза и глюкокортикоидной функции надпочечников у больных с ХОБЛ. Предположительно, это обусловлено гипоксемией, снижающей чувствительность коры надпочечников к действию адренокортикотропина. Глюкокортикоидная функция надпочечников активизируется по мере усиления степени тяжести бронхиальной обструкции и является по существу ключевым звеном в нарушении гомеостаза, способствует прогрессированию АГ при бронхиальной обструкции [10, 11].

Один из патогенетических механизмов гипоксической вазоконстрикции связан с хронической гипоксией головного мозга. Снижение оксигенации нервных центров и коры головного мозга ведет к возникновению застойных очагов возбуждения в подкорковых структурах, ответственных за формирование вазоконстрикторной доминанты с активацией симпатoadреналовой системы (САС). Наряду с гипоксией увеличение выработки катехоламинов приводит к включению в патогенез почечного звена формирования гипертонии, повышению активности юктагломерулярного аппарата, гиперпродукции ренина и ангиотензина II, и почечный механизм формирования АГ при ХОБЛ быстро становится доминирующим [11].

Ведущая роль гипоксии в формировании АГ подтверждается в многочисленных исследованиях, посвященных синдрому обструктивного апноэ во сне (СОАС). СОАС – состояние, характеризующееся наличием храпа, периодически повторяющимся частичным или полным прекращением дыхания во время сна, достаточно продолжительным, чтобы привести к снижению уровня кислорода в крови, грубой фрагментацией сна и дневной сонливости.

Среди хронических последствий СОАС на первом месте стоит системная АГ, которая в основном и определяет прогноз пациентов с СОАС. Другими хроническими сердечно-сосудистыми осложнениями СОАС могут явиться легочная гипертензия, гипер-

трофия и дилатация полостей сердца, изменения в свертывающей системе крови, раннее развитие атеросклероза, инсульта, инфаркта миокарда.

АГ встречается более чем у половины пациентов с СОАС и наблюдается в этой группе в 2 раза чаще, чем в популяции в целом. По данным эпидемиологических исследований, до 30% больных АГ имеют данную патологию той или иной степени выраженности. Обусловленная СОАС типичная «утренняя» АГ, преимущественно диастолическая, плохо поддается коррекции обычными гипотензивными препаратами [12, 13].

В основе формирования АГ у больных с СОАС лежат прежде всего такие физиологические механизмы, как развитие гипоксии, резкие колебания интраторакального давления, возникающие во время эпизодов апноэ, приводящие к активации симпатической нервной системы, и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – РААС, локальный ацидоз сосудистой стенки с развитием эндотелиальной дисфункции и усилением вазоконстрикции. Колебания интраторакального давления могут изменить не только активность симпатической системы, но и других гормонов (простагландины, предсердный натрийуретический пептид). Конечно, нельзя полностью отождествлять развитие АГ при ХОБЛ и СОАС, однако следует признать некоторые сходства патогенеза этих патологических состояний [14, 15].

Имеются немногочисленные работы как экспериментального, так и клинического характера, в которых сообщается о существенной роли компонентов РААС в патогенезе сердечно-сосудистых изменений у больных с ХОБЛ. В условиях гипоксии повышается содержание ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в сосудах легких, увеличивается его активность, что, возможно, играет роль в развитии гипоксической системной АГ [16, 17].

Одним из факторов сосудистого повреждения при ХОБЛ принято считать гипоксию. Сосудистый ответ на гипоксию включает комплекс межклеточных взаимодействий с участием цитокинов и факторов роста. Гипоксия вызывает утолщение интимы за счет гипертрофии и гиперплазии эндотелия и субэндотелиальных слоев с нарушением эндотелиальных функций релаксации [18, 19]. У больных с ХОБЛ с гипоксемией уровень эндотелина-1 в артериальной крови выше, чем у больных с ХОБЛ без гипоксемии. Установлено повышение агрегации тромбоцитов, синтеза тромбосана A_2 и снижение выработки простагличина на фоне гипоксии у больных с ХОБЛ, что нарушает антитромбогенную активность эндотелия и может быть связано как с влиянием гипоксемии на метаболическую активность мембраны тромбоцитов, так и с нарушением функциональной активности эндотелия [18–21].

Известно, что гипоксия является одной из причин активизации процессов свободнорадикального и перекисного окисления, что служит связывающим звеном между ХОБЛ и АГ наряду с дисфункцией эндотелия.

Окислительный стресс играет одну из основных ролей в патофизиологии ХОБЛ, приводя как к прогрессированию бронхиального повреждения, легочной гемодинамики, так и к системным расстройствам [22, 23].

Ткань легких содержит в большом количестве субстрат перекисного окисления липидов – ненасы-

ценные жирные кислоты, продукты окисления которых стимулируют активность протеинкиназы-С, высвобождение кальция, снижают синтез NO, уменьшают эндотелийзависимую вазодилатацию, нарушают репликацию эндотелиальных клеток и ангиогенез, индуцируют апоптоз [24].

В настоящее время установлено, что оксидативный стресс при ХОБЛ носит не только локальный, но и системный характер, о чем свидетельствует нарушение баланса антиоксидантов и прооксидантов в периферической крови, что приводит к повреждению сосудистой стенки и формированию эндотелиальной дисфункции [25, 26].

При ХОБЛ наблюдается не только активация оксидантных механизмов, но и изменение в системе антиоксидантов, при этом сведения об изменении антиоксидантных механизмов у больных с ХОБЛ разноречивы. Существуют доказательства снижения содержания в плазме аскорбата, β -каротина, витамина С. С другой стороны, некоторые авторы отмечают повышение антиоксидантной активности у пациентов с ХОБЛ [25, 26].

Оксидативный стресс и воспаление – взаимосвязанные процессы, играющие ключевую роль в развитии и прогрессировании как ХОБЛ, так и АГ.

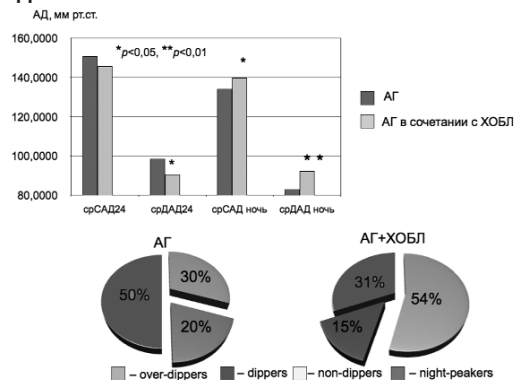
Воспаление играет основную роль в патогенезе ХОБЛ. Является общепризнанным и тот факт, что курение – основная причина воспалительного процесса в центральных и периферических бронхах и легочной паренхиме. Воспаление при ХОБЛ носит не только местный, но и системный характер. Так, установлено повышение концентрации циркулирующих CD8+, интерлейкинов-6, -8, -1 β , ФНО- α , лейкоцитарных молекул адгезии (ICAM-1), Е-селектина и острофазовых белков, включая С-реактивный белок (СРБ), у больных с ХОБЛ не только в период обострения, но и ремиссии [27]. Системный воспалительный процесс при ХОБЛ приводит к повреждению эндотелия. Экспрессия различных молекул адгезии на поверхности нейтрофилов и эндотелиоцитах является одним из значимых этапов патогенеза ХОБЛ [26].

СРБ является как маркером воспаления, так и фактором развития атеросклероза, частично активизируя эндотелиальные и гладкомышечные клетки, может оказывать негативные эффекты на синтез NO, усиливая дисфункцию эндотелия. СРБ признается суррогатным маркером дисфункции эндотелия при разнообразных патологиях, сопровождающихся системным воспалением низкой градации [28].

Повышение уровня СРБ при субклинических проявлениях васкулярной патологии является маркером развития не только сосудистых катастроф, но и АГ. Также существует предположение, что увеличение уровня СРБ может играть важную роль в прогрессировании атеросклероза у больных с ХОБЛ. Системное воспаление низкой градации присутствует у больных с умеренной и тяжелой степенью бронхиальной обструкции и ассоциировано с повышенным риском развития кардиальной патологии [29].

Таким образом, не вызывает сомнения наличие общих патогенетических механизмов при ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии, таких как системное воспаление, эндотелиальное повреждение, нарушение баланса оксидативных и антиоксидантных систем. Необходимо продолжение углубленных исследований с выявлением возможных механизмов фор-

Рис. 1. Особенности показателей суточного мониторирования АД.



В.С.Задионченко, Т.В.Адашева, 2010.

мирования АГ и увеличения сердечно-сосудистого риска при ХОБЛ. Кроме того, представляется целесообразным изучение патогенетических и клинико-функциональных особенностей АГ при ХОБЛ для оптимизации терапии в данной клинической группе.

Клинико-функциональные и патогенетические характеристики АГ у больных с ХОБЛ

В результате проведения большого количества исследований работ в нашей клинике установлено наличие следующих **клинико-функциональных особенностей АГ** у больных АГ и ХОБЛ [30–39].

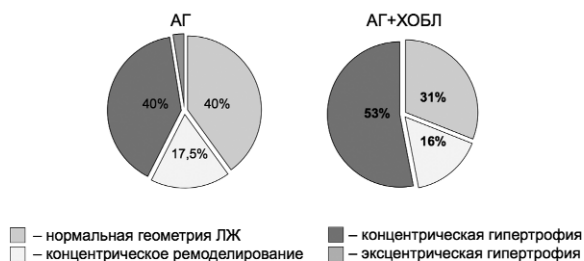
- *Нарушения суточного профиля артериального давления (АД) с преобладанием пациентов с повышением АД в ночном периоде (non-dippers, night-peakers), высокие показатели вариабельности АД, особенно в ночное время.*

При исследовании суточного профиля АД было выявлено, что в группе пациентов с АГ и ХОБЛ преобладали типы суточного профиля АД с отсутствием снижения или повышением АД в пассивном периоде – non-dippers и night-peakers. Тип «dippers» отмечен только у 31% больных. У лиц с изолированной АГ преобладал тип dippers (50%), у 30% пациентов зарегистрирован тип non dippers при отсутствии типа night-peakers (рис. 1).

Среднесуточные и дневные показатели систолического АД (САД) были сопоставимы в группах АГ и сочетанной патологии (ср.САД24 – 147,3 $\pm$ 13,3 и 144,7 $\pm$ 8,0 мм рт. ст. соответственно). У больных АГ среднесуточные и дневные показатели диастолического АД (ДАД) были выше, чем у пациентов с АГ и ХОБЛ. Ночные значения САД и ДАД в группе больных АГ и ХОБЛ превышали таковые в группе больных с изолированной АГ (ср.САД – 139,9 $\pm$ 4,4 и 134,3 $\pm$ 3,1; $p < 0,05$). Обращает на себя внимание повышение показателей вариабельности САД и ДАД (на 8–29%) в группе пациентов с сочетанной патологией, достоверности различия достигли в ночной период для САД и ДАД и за сутки для ДАД $p < 0,05$ (см. рис. 1).

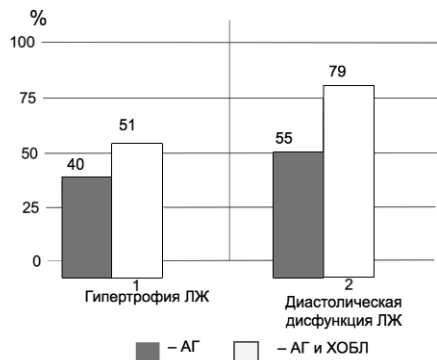
Таким образом, в группе больных АГ и ХОБЛ выявлено преобладание патологических типов суточной кривой АД (non-dippers, night-peakers), характеризующихся недостаточной степенью ночного снижения АД. По-видимому, это связано с увеличением степени бронхиальной обструкции во время сна у больных с ХОБЛ и возникновением значительной

Рис. 2. Морфофункциональные характеристики ЛЖ.



В.С.Задионченко, Т.В.Адашева, 2010.

Рис. 3. Морфофункциональные характеристики ЛЖ.



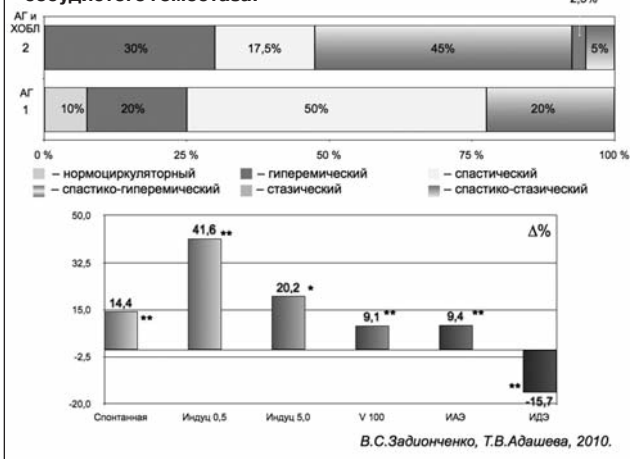
В.С.Задионченко, Т.В.Адашева, 2010.

гипоксемии и гиперкапнии с активацией нейрогуморальных систем, регулирующих АД. Наряду с гипоксией причиной повышения АД могут служить резкие колебания интраторакального давления, возникающие во время эпизодов затруднения дыхания, которые приводят к значительной активации симпатической нервной системы, развитию вазоконстрикции и как следствие к повышению АД [7, 8]. Эти же механизмы, вероятнее всего, лежат в основе повышения вариабельности АД в группе пациентов с сочетанной патологией.

- Увеличение степени диастолической дисфункции и гипертрофии левого желудочка (ЛЖ).

При анализе морфофункциональных параметров сердца, наряду с закономерным нарушением функции правых отделов у больных АГ и ХОБЛ в сравнении с изолированной АГ, обнаружено более выраженное нарушение диастолической функции ЛЖ с преобладанием патологических типов геометрии ЛЖ (концентрическая гипертрофия), что свидетельствует о большем ремоделировании при сопоставимом уровне АД (рис. 2). Не было выявлено статистически значимых отличий в объемных показателях и контрактильной функции желудочков. При изучении диастолической функции желудочков получена статистически значимая разница между значениями индекса VE/VA как ЛЖ, так и правого желудочка (ПЖ) у группы больных с сочетанной патологией и пациентов с изолированной АГ ($p=0,0260$ и $p<0,0001$ соответственно). При этом значения индекса VE/VA ЛЖ и ПЖ в группе АГ были в пределах нормальных значений и составили $1,0\pm0,3$ и $1,1\pm0,3$ ед соответственно. В группе пациентов с сочетанной патологией значения изучаемого показателя ЛЖ $0,8\pm0,2$ ед и ПЖ $0,9\pm0,2$ ед оказались ниже нормальных значений в

Рис. 4. Особенности микроциркуляции и тромбоцитарно-сосудистого гемостаза.



В.С.Задионченко, Т.В.Адашева, 2010.

Гемодинамические типы микроциркуляции (в %)

Тип	АГ	АГ и ХОБЛ
Спастический	50	17,5
Гиперемический	20	30
Спастико-гиперемический	20	45
Спастико-статический	0	5
Статический	0	2,5
Нормоциркуляторный	10	0

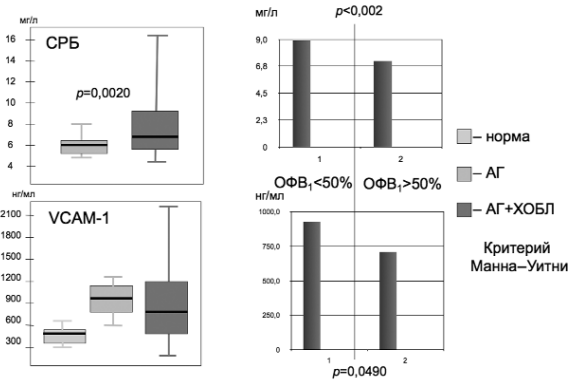
связи с преобладанием пациентов с диастолической дисфункцией как ПЖ, так и ЛЖ (79 и 71% соответственно). Более чем у половины (51%) больных с сочетанием АГ и ХОБЛ выявлена гипертрофия миокарда ЛЖ, что превышает число пациентов с подобными изменениями в группе с изолированной АГ – 40% (рис. 3). Более выраженное ремоделирование ЛЖ у больных АГ и ХОБЛ, вероятнее всего, связано с влиянием гипоксических и воспалительных стимулов с активацией САС и тканевой РААС [9–11].

Таким образом, при сочетании АГ и ХОБЛ в отличие от изолированной АГ наблюдается больший процент лиц с гипертрофией миокарда ЛЖ, диастолической дисфункцией как ЛЖ, так и ПЖ, что свидетельствует о прогрессировании органических повреждений и повышении сердечно-сосудистого риска.

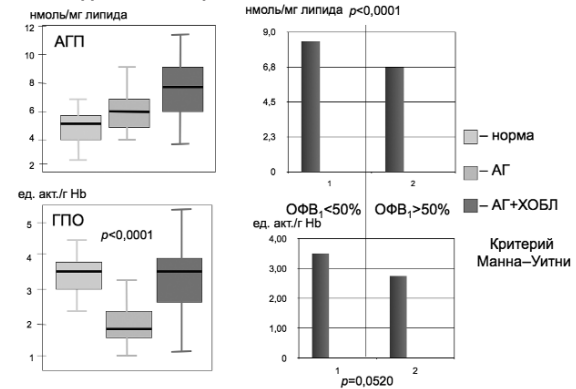
- Выраженные изменения в системе тромбоцитарного гемостаза, реологии крови и микроциркуляторные нарушения.

У больных АГ в сочетании с ХОБЛ выявлено увеличение среднего радиуса агрегатов по сравнению с больными с изолированной АГ: на 14,4% ($p<0,01$) при спонтанной агрегации, на 41,6% ($p<0,01$) при 0,5 мкМ АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и на 20,2% ($p<0,01$) при 5,0 мкМ АДФ-индуцированной агрегации. В обеих группах показатели вязкости крови и плазмы находились в пределах нормы. В то же время индекс агрегации эритроцитов (ИАЭ) и индекс деформируемости эритроцитов (ИДЭ), которые оставались нормальными у больных АГ, претерпевали изменения у больных АГ и ХОБЛ. Так, ИАЭ был выше на 9,4% ($p<0,01$), а ИДЭ ниже на 15,7%; $p<0,01$ (рис. 4).

Следовательно, тромбоцитарно-сосудистый гемостаз и реологический статус у больных с сочетанием АГ и ХОБЛ характеризуются более выраженными на-

Рис. 5. Показатели системного воспаления и эндотелиальной дисфункции.

В.С.Задонченко, Т.В.Адашева, 2010.

Рис. 6. Показатели оксидативного стресса и антиоксидантной защиты.

В.С.Задонченко, Т.В.Адашева, 2010.

рушениями. Усиление агрегации эритроцитов, уменьшение их способности к деформированию в потоке усиливают имеющиеся нарушения кислород-транспортной функции крови, в результате чего еще больше усугубляется гипоксия. Показана зависимость эластичности эритроцита от происходящих в нем процессов диффузии газов (O_2 , CO_2), что отражается на реологических свойствах крови [16, 17].

Анализ состояния микрокровоотока позволил сделать заключение, что при АГ в сочетании с ХОБЛ преобладают патологические спастико-гиперемический (45% случаев) и гиперемический (30%) гемодинамические типы микроциркуляции и также присутствуют наиболее неблагоприятные спастико-стазический и стазический типы. При изолированной АГ превалирует спастический тип (50%) и отсутствуют застойные явления в микроциркуляторном русле (см. таблицу, рис. 4).

Сосудистые реакции микроциркуляторного русла – результат комплексного взаимодействия между метаболическими, нейрогуморальными, эндотелийзависимыми и физическими факторами, влияющими на сосудистую стенку. Установлено, что характер изменений тканевого микрокровоотока зависит от клинического варианта АГ. Для изолированной АГ характерно повышение миогенной активности микрососудов, в качестве компенсаторной реакции наблюдается возрастание нейрогенного компонента в регуляции микрососудов и повышение их тонуса. Для больных АГ в сочетании с ХОБЛ характерны патофизиологические изменения в системе микроциркуляции с преобладанием гиперемических и застойных явлений в венолярном звене, к которым присоединяются реологические расстройства, связанные с внутрисосудистой агрегацией эритроцитов, нарушением функции тромбоцитов и локальным стазом в микрососудах. Подавление механизмов активной модуляции тканевого кровотока сопровождается компенсаторным возрастанием роли пассивной модуляции, которая направлена прежде всего на разгрузку венолярного звена микроциркуляторной системы.

• *Высокая степень системного воспаления, эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса.*

Механизмы сосудистого повреждения при ХОБЛ реализуются прежде всего через активацию хронического воспаления, интенсификацию процессов свободнорадикального окисления на фоне бронхиального воспалительного повреждения и гипоксии.

В настоящее время доказано, что повышение уровня CRP является неблагоприятным прогностическим фактором развития сердечно-сосудистой патологии и используется как суррогатный маркер дисфункции эндотелия при разнообразных патологиях, сопровождающихся системным воспалением низкой градации [28, 29]. Зафиксировано достоверное повышение данного показателя у пациентов с изолированной АГ и сочетанной патологией. При этом у больных АГ и ХОБЛ были получены большие значения CRP ($p<0,002$; рис. 5).

Наиболее ранним этапом эндотелиального повреждения следует считать прилипание моноцитов к активированным клеткам эндотелия вследствие чрезмерной экспрессии на их поверхности молекул адгезии сосудистого эндотелия (VCAM-1). Эндотелиальные молекулы адгезии, специфически и прочно связываясь с моноцитами и лимфоцитами крови, являются основой последующей дифференцированной миграции этих клеток под влиянием специфических факторов в субэндотелиальное пространство сосудов [25].

В нашем исследовании было установлено, что поражение сосудистой стенки при АГ в сочетании с ХОБЛ характеризуется высоким уровнем растворимой формы молекулы межклеточной адгезии – VCAM-1. Наблюдались высокие значения VCAM-1 у пациентов обеих групп по сравнению с группой «здоровых» курящих ($p<0,0001$). Уровень VCAM-1 в группах АГ и сочетанной патологии статистически значимо не различался. Однако при разделении больных АГ и ХОБЛ в зависимости от степени бронхиальной обструкции с ОФВ₁ > 50 и < 50% от должного (что соответствует среднетяжелой и тяжелой стадии ХОБЛ, по GOLD 2006) были получены достоверные отличия. Так, в группе больных с выраженной бронхиальной обструкцией уровень экспрессии молекулы адгезии был на 23% выше, чем у больных с ОФВ₁ > 50% ($p<0,05$), и статистически значимо превышал показатели группы АГ ($p<0,01$; см. рис. 5). Данный факт свидетельствует о патогенетическом влиянии степени бронхиальной обструкции на процессы эндотелиального повреждения при ХОБЛ [40]. Полученные результаты свидетельствуют о наличии у больных АГ и ХОБЛ цитокинопосредованного механизма воспаления, в котором VCAM-1 модулирует реакции иммунного воспаления как на клеточном, так и на гуморальном уровнях. Повышение сосудисто-

клеточной молекулы адгезии, а также СРБ являются признаками эндотелиальной дисфункции, которая во многом определяет прогрессирование сердечно-сосудистой патологии у больных с ХОБЛ.

У пациентов с АГ и ХОБЛ установлено увеличение продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) – ацилгидроперекисей на 77% ($p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой здоровых курящих, что отражает высокий уровень оксидативных повреждений в этой группе. Показано, что интенсификация процессов ПОЛ может влиять на структуру и барьерные свойства клеточных мембран, вызывая нарушение их нормального функционирования и приводя к формированию сосудистого повреждения. В механизме развития дисфункции эндотелия при АГ и ХОБЛ лежит гемодинамический и оксидативный стресс, повреждающий эндотелиоциты и разрушающий систему NO.

При анализе состояния оксидативного статуса было выявлено, что направленность изменений в обеих группах была однотипной – наблюдали повышение продуктов ПОЛ ацилгидроперекисей в сравнении с контролем как в группе АГ на 31,3% ($p < 0,004$), так и у больных АГ и ХОБЛ на 50% ($p < 0,0001$). При сравнении концентрации ацилгидроперекисей у пациентов с АГ и ХОБЛ с таковой в группе пациентов с изолированной АГ было установлено повышение данного показателя в группе больных с сочетанной патологией на 14,3%, но различия были не достоверны. При разделении группы больных АГ и ХОБЛ в зависимости от степени бронхиальной обструкции зарегистрирована большая активность ПОЛ в группе $ОФВ_1 < 50\%$ на 25,4% ($p < 0,0001$) в сравнении с менее выраженной обструкцией, что также подтверждает значение вентиляционных нарушений в прогрессировании оксидативного стресса при ХОБЛ (рис. 6).

Одну из первых линий защиты клеток от агрессивного действия свободных радикалов обеспечивают антиоксидантные ферменты – супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатионзависимые пероксидазы (ГПО), удаляющие органические перекиси [40]. Система ПОЛ – антиоксиданты в норме хорошо сбалансирована и работает по принципу обратной связи. Постоянство содержания естественных антиоксидантов служит одним из основных показателей нормального гомеостаза.

Ответной реакцией на усиление ПОЛ является активация антиперекисной системы клетки, в том числе глутатионпероксидазы. Активность ГПО была увеличена у пациентов с АГ и ХОБЛ в сравнении с таковой у больных АГ на 70% ($p < 0,0001$) при отсутствии различий с группой контроля. Анализируя значения сывороточной концентрации СОД и активности эритроцитарной СОД у пациентов каждой группы и сравнивая их с значениями в контрольной группе, мы получили статистически незначимую разницу. Отсутствие увеличения этого антиоксидантного фермента в условиях активации оксидативного стресса у больных с ХОБЛ свидетельствует об истощении антиоксидантных механизмов и прогрессировании сосудистого повреждения (см. рис. 6).

Наблюдали повышение общей антиоксидантной активности (емкости) сывотки крови (ОААС) в обеих группах в сравнении с контролем ($p < 0,0001$), что свидетельствует о закономерной активизации антиоксидантных механизмов защиты на фоне усиления оксидативного стресса. Было отмечено сниже-

ние ОААС у пациентов с АГ и ХОБЛ в сравнении с больными АГ на 28,6% ($p < 0,0001$), что, возможно, является отражением срыва антиоксидантных протекторных механизмов на фоне активации ПОЛ.

Изложенное позволяет сделать вывод, что у больных АГ в сочетании с ХОБЛ имеется более выраженное, чем у больных АГ, нарушение функции эндотелия на фоне активного системного воспаления и нарушения баланса в системе оксидант – антиоксидант. Степень эндотелиального повреждения, состояние оксидативного статуса и антиоксидантной защиты тесно связаны с выраженностью вентиляционных нарушений у больных АГ и ХОБЛ.

Таким образом, установлены следующие клинико-функциональные и патофизиологические особенности АГ у больных с ХОБЛ:

- изменения суточного профиля АД с недостаточным снижением или повышением АД в ночное время, высокие показатели вариабельностью АД;
- структурно-функциональные изменения миокарда ЛЖ и ПЖ – гипертрофия и увеличение степени диастолической дисфункции;
- нарушение тканевой перфузии в виде изменений в системе тромбоцитарного гемостаза и реологии крови, тканевого микрокровотока с преобладанием гиперемических и застойных явлений;
- увеличение экспрессии провоспалительных факторов, высокая степень системного воспаления, эндотелиальной дисфункции, активация оксидативного стресса с истощением механизмов антиоксидантной защиты.

Таким образом, у пациентов с АГ и ХОБЛ наблюдается более высокая степень сосудистого и органного повреждения, что увеличивает сердечно-сосудистый риск и диктует необходимость индивидуализации схем терапии с подбором антигипертензивных препаратов с выраженными органотективными, антиоксидативными и эндотелийрегулирующими эффектами в сочетании с базисной терапией ХОБЛ.

Литература

1. Кубышкин В.Ф., Солдатченко С.С., Коновалов В.И. Особенности течения хронических обструктивных заболеваний легких в сочетании с системной артериальной гипертензией. *Тер. арх.* 1985; 2 (57): 114–6.
2. Бобров В.А., Фуштейн И.М., Боброва В.И. Системная артериальная гипертензия при хроническом обструктивном бронхите: современные взгляды и новые понимания. *Клин. мед.* 1995; 3: 24.
3. Mannino DM, Brown C, Giovino GA. Obstructive lung disease deaths in the United States from 1979 through 1993. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 814–8.
4. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 333–9.
5. Мухарлямов Н.М. Легочное сердце. В кн.: *Руководство по кардиологии. Т. 3: Болезни сердца.* Е.И. Чазов (ред.). М.: Медицина, 1992.
6. Жданов В.Ф. Клинико-статистическая характеристика больных неспецифическими заболеваниями легких с системной артериальной гипертензией. Актуальные проблемы пульмонологии. *Сб. науч. тр. Л.*, 1991; с. 89–93.
7. Александров А.И. Легочная гемодинамика и функциональное состояние сердца при хронических неспецифических заболеваниях легких. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1992.
8. Мухарлямов Н.М., Саттбеков Ж.С., Сучков В.В. Системная артериальная гипертензия у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких. *Кардиология.* 1974; 12 (34): 55–61.
9. Жданов В.Ф. Системная артериальная гипертензия у больных бронхиальной астмой. Автореф. дис. ... д-р мед. наук. СПб., 1993.

10. Гаврилова ЕА. Изучение уровня серотонина у больных хроническими obstructивными заболеваниями легких в сочетании с артериальной гипертензией. Проблемы совершенствования медицинской помощи населению города Ленинграда. Л., 1988; с. 94.
11. Сereбрякова В.И. Клинико-патологические особенности нейроэндокринной регуляции при сочетании артериальной гипертензии с лабильной и стабильной обструкцией бронхов в возрастном и половом аспекте, коррекция выявленных нарушений. Автореф. дис. ... д-р мед. наук. СПб., 1998.
12. Зелвян П.А., Оценкова Е.В. Проблема взаимосвязи синдрома апноэ во сне и артериальной гипертензии. Практикующий врач. 2002; 2: 28–30.
13. Зелвян П.А., Оценкова Е.В., Буниатян М.С. и др. Особенности суточного профиля артериального давления у больных мягкими и умеренными формами артериальной гипертензией с синдромом апноэ/гипоапноэ во сне. Тер. арх. 2001; 9: 8–13.
14. Калинин А.Л. Синдром obstructивного апноэ сна – фактор риска артериальной гипертензии. Артериал. гипертензия. 2003; 9 (2): 37–42.
15. Ольбинская Л.И., Хапаев Б.А. Нарушения сна у больных с артериальной гипертензией – возможный фактор риска и предиктор сердечно-сосудистых и церебральных осложнений. Кардиология. 1999; 6: 18–22.
16. Федорова Т.А., Химочко Т.Г., Ройтман А.П. и др. К вопросу о состоянии ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных хроническими obstructивными заболеваниями легких с легочным сердцем. Моск. мед. журн. 2001; 1: 23–5.
17. Кубышкин В.Ф., Солдатченко С.С., Бельный А.И. Гуморальные механизмы пульмонологической гипертензии. Труды Крымского медицинского института. 1985; 108: 50–2.
18. Dittmowicz AG, Stenmark KR. Mechanisms of structural remodeling in chronic pulmonary hypertension. *Pediatr Rev* 1999; 20: e91–102.
19. Кароли Н.А. Хроническая obstructивная болезнь легких и кардиоваскулярная патология: клинико-функциональные взаимоотношения и прогнозирование течения. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007.
20. Earley S, Nelin LD, Chicoine G, Walker BR. Hypoxia-induced pulmonary endothelin-1 expression is unaltered by nitric oxide. *J Appl Physiol* 2002; 92: 1152–8.
21. Faller M, Kessler R, Sapin R et al. Regulation of endothelin-1 at rest and during a short steady-state exercises in 21 COPD patients. *Pulm Pharmacol Ther* 1998; 11: 155–7.
22. Соодаева С.К. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе ХОБЛ. Атмосфера. 2002; 2: 24–5.
23. Kanazawa H, Shiraishi S, Hirata K, Yoshikawa J. Imbalance between levels of nitrogen oxides and peroxynitrite inhibitory activity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58: 106–9.
24. Henning B, Diana JN, Toborek M, McClain CJ. Influence of nutrients and cytokines on endothelial cell metabolism. *J Am Coll Nutr* 1994; 13: 224–31.
25. Noguera A, Busquets X, Sauleda J et al. Expression of adhesion molecules and G proteins in circulating neutrophils in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1664–8.
26. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 341–57.
27. Saetta M, Baraldo S, Corbino L et al. CD8+ve cells in the lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 711–1.
28. Ridker P, Cannon C, Morrow D et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-brombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352: 20–8.
29. Sin DD, Man SFP. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107: 1514–9.
30. Кузьмичева Н.В. Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии у больных с хроническим бронхообstructивным синдромом. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1999.
31. Шилова Е.В. Особенности течения и лечения артериальной гипертензии у больных хроническими obstructивными болезнями легких. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2003.
32. Задионченко В.С., Погонченкова И.В., Адашева Т.В. Монография «Артериальная гипертензия и хроническая obstructивная болезнь легких». М., 2005.
33. Мацевич М.В. Эндотелиальная дисфункция, оксидантная и антиоксидантные системы у больных хронической obstructивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией на фоне антигипертензивной терапии. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2008.
34. Адашева Т.В. Клинические варианты течения и медицинская коррекция артериальной гипертензии. Дис. ... д-р мед. наук. М., 2008.
35. Федорова И.В. Клинико-патогенетические особенности артериальной гипертензии при хронической obstructивной болезни легких. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2008.
36. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Шилова Е.В. и др. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных хронической obstructивной болезнью легких. Рус. мед. журн. 2003; 11 (9): 535–9.
37. Задионченко В.С., Адашева Т.В. Глава «Артериальная гипертензия у больных хронической obstructивной болезнью легких». Руководство по артериальной гипертензии под редакцией акад. Е.И. Чазова, проф. И.Е. Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005.
38. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Шилова Е.В. и др. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных хронической obstructивной болезнью легких. Рус. мед. журн. 2003; 11 (9): 535–9.
39. Адашева Т.В., Федорова И.В., Задионченко В.С. и др. Клинико-функциональные характеристики артериальной гипертензии у больных хронической obstructивной болезнью легких. Сердце. 2009; 6: 23–9.
40. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 341–57.

Гиполипидемическая терапия у больных с неалкогольной жировой болезнью печени

Л.Б.Лазебник, Л.А.Звенигородская, Н.Г.Самсонова, Е.А.Черкашова, Н.В.Мельникова
Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

Резюме. На сегодняшний день общепризнано, что одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклероза является дислипидемия (ДЛП). Несомненным является тот факт, что печень играет важную роль в развитии атерогенной ДЛП, одновременно являясь и органом-мишенью, что приводит к развитию неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Наличие НАЖБП ограничивает возможности проведения адекватной гиполипидемической терапии, увеличивая тем самым сердечно-сосудистые риски. При лечении атерогенной ДЛП статинами и фибратами у больного с доказанной НАЖБП возникает необходимость назначения гепатопротекторов. Выбор гепатопротекторов зависит от стадии НАЖБП. При НАЖБП в стадии стеатоза целесообразен прием статинов в комбинации с эссенциальными фосфолипидами. При НАЖБП в стадии стеатогепатита необходимо прием статинов в комбинации с препаратами урсодезоксихолевой кислоты. У больных с высоким уровнем гиперхолестеринемии, в достижении целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности и снижении побочных эффектов лучшей является комбинация статинов с ингибитором абсорбции холестерина. В комплекс гиполипидемической терапии у больных с НАЖБП необходимо включать препараты, нормализующие кишечную микрофлору (кишечные антисептики, пре- и пробиотики).

Ключевые слова: атерогенная дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени, гиполипидемическая терапия.

Hypolipidemic therapy in patients with non-alcoholic fatty liver disease

L.B.Lazebnik, L.A.Zvenigorodskaya, N.G.Samsonova, E.A.Cherkasova, N.V.Melnikova
Central Research Institute of Gastroenterology, Moscow

Summary. Dyslipidemia is currently accepted to be one of the major risk factor for cardiovascular diseases and atherosclerosis. There is no question that the liver plays an important role in the development of atherogenic dyslipidemia and it is simultaneously a target organ, which results in the development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). The latter limits the feasibilities of adequate hypolipidemic therapy, thus increasing the cardiovascular risks. There is a need to use hepatoprotectors when atherogenic dyslipidemia in a patient with documented NAFLD is treated with statins and fibrates. The choice of hepatoprotectors depends on the stage of NAFLD. It is expedient to take statins in combination with ursodeoxycholic acid preparations in NAFLD at the stage of steatosis. A combination of statins and a cholesterol absorption inhibitor is more effective in achieving low-density lipoprotein cholesterol goals in patients with hypercholesterolemia. Intestinal microflora-normalizing agents (enteric antiseptics, pre- and probiotics) should be included into a complex of hypolipidemic therapy in patients with NAFLD.

Key words: atherogenic dyslipidemia, non-alcoholic fatty liver disease, hypolipidemic therapy.

Сведения об авторе:

Самсонова Н.Г. – E-mail: samsonof@yandex.ru

Вопросы профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и осложнений, связанных с ними, неизменно сохраняют свою актуальность, поскольку, несмотря на проводимую современную гиполипидемическую терапию, осложнения атеросклероза лидируют среди других нозологических причин в структуре смертности населения во всем мире. На сегодняшний день общепризнано, что одним из основных факторов риска развития ССЗ и атеросклероза является дислипидемия (ДЛП) [1, 4, 8]. Часть холестерина (ХС) попадает в организм с пищей через желудочно-кишечный тракт. Считается, что в среднем человек потребляет с различными продуктами 0,5 г ХС в день (20–30% всего ХС). Но большая часть (70–80%) ХС синтезируется в самом организме. Все клетки, кроме эритроцитов, обладают способностью синтезировать ХС, однако основная его мас-

са (80%) поступает из печени. В день организм среднего человека синтезирует 1 г ХС. Таким образом, самая большая доля ХС (800 мг) синтезируется в печени, меньшая часть (500 мг) поступает с пищей и еще меньшая (200 мг) синтезируется клетками организма.

Тот факт, что печень играет важную роль в развитии атерогенной ДЛП не вызывает сомнения, так как изменения липидного метаболизма начинаются на уровне гепатоцита (рис. 1). Однако печень одновременно является и органом-мишенью, что приводит к развитию неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Наличие НАЖБП ограничивает возможности проведения адекватной гиполипидемической терапии, увеличивая сердечно-сосудистые риски. В связи с этим при лечении атерогенной ДЛП статинами и фибратами в случае явления НАЖБП целесообразно назначение гепатопротекторов. Выбор гепатопротекторов зависит от стадии НАЖБП.

Печень играет ведущую роль в обмене липидных веществ – нейтральных жиров, жирных кислот (ЖК), фосфолипидов (ФЛ), ХС. Участие печени в обмене липидов тесно связано с ее желчевыделительной функцией: желчь активно участвует в ассимиляции жиров в кишечнике. При нарушении образования или выделения желчи жиры в повышенном количестве выделяются с калом. Желчь усиливает действие панкреатической липазы и вместе с рядом других веществ участвует в образовании хиломикронов. В печени осуществляются следующие процессы обмена липидов: окисление триглицеридов (ТГ), образование ацетоновых тел, синтез ТГ и ФЛ, синтез липопротеидов (ЛП), синтез ХС.

С 1935 г. существует гипотеза о том, что кишечная микрофлора участвует в холестеринном обмене. С тех пор накоплено много доказательств того, что резидентная и транзитная микрофлора хозяина, синтезируя, трансформируя или разрушая экзогенные и эндогенные стерины, активно участвует в стеринном метаболизме. В 2001 г. Карнейро Де Мура предложил теорию о нарушении микробного сообщества в толстой кишке как один из путей реализации нарушений липидного метаболизма [25].

Микроорганизмы, обитающие в кишке, метаболизируют ХС, поступивший в толстую кишку в копростанол и далее – в копростанол.

Образующиеся в результате брожения ацетат и пропионат, всосавшись в кровь и достигнув печени, могут влиять на синтез ХС. В частности, показано, что ацетат стимулирует его синтез, а пропионат – тормозит. Третий путь влияния микрофлоры на обмен липидов в макроорганизме связан со способностью бактерий метаболизировать желчные кислоты, в частности холевую кислоту.

Невсосавшаяся в дистальных отделах подвздошной кишки конъюгированная холевая кислота в толстой кишке подвергается деконъюгации микробной холеглицингидролазой и дегидроксилированию при участии 7- α -дегидроксилазы. Этот процесс стимулируется при повышении значений рН в кишке. Образовавшаяся деоксихолевая кислота связывается с пищевыми волокнами и выводится из организма. При повышении значений рН деоксихолевая кислота ионизируется и хорошо всасывается в толстой кишке, а при снижении – выводится. Всасывание деоксихолевой кислоты обеспечивает не только пополнение пула желчных кислот в организме, но также является важным фактором, стимулирующим синтез ХС. Повышение значений рН в толстой кишке приводит к повышению активности ферментов, синтезирующих деоксихолевую кислоту, к повышению ее растворимости и всасывания и как следствие – к повышению в крови уровня желчных кислот, ХС и ТГ. Одной из причин повышения рН может быть недостаток пребиотических компонентов в питании, нарушающих рост нормальной микрофлоры, в том числе бифидо- и лактобактерий [22, 32, 33].

Также установлено, что покоящиеся и растущие клетки бифидобактерий в присутствии солей желчных кислот секретируют деконъюгазы, которые превращают таурин- и глицинсодержащие амиды желчных кислот в труднорастворимые осадки, связывающие толстокишечный холестерол и обеспечивающие экскрецию его с каловыми массами, уменьшают вы-

Рис. 1. Строение и функции гепатоцита.

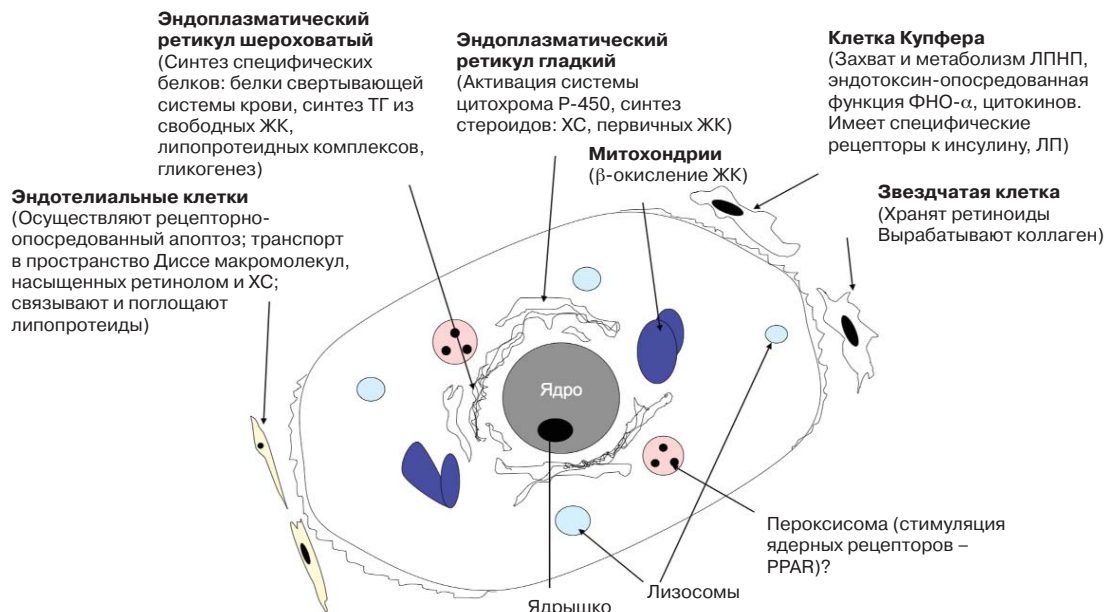
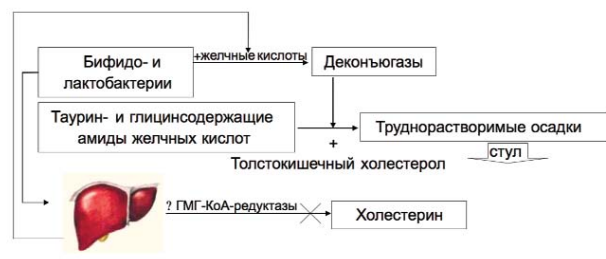


Рис. 2. Роль кишечной микрофлоры в регуляции липидного обмена.



ход ХС из печеночных клеток за счет ингибирования активности ГМГ-КоА-редуктазы, оказывают влияние на количество рецепторов для ЛП низкой плотности (ЛПНП) у форменных элементов крови (рис. 2).

Аналогичные свойства отмечаются у лактобацилл и некоторых других кишечных микроорганизмов [9, 24, 31]. Стоит еще раз подчеркнуть, что трансформация ХС в экскретируемые формы происходит в присутствии желчных кислот, выход которых имеет свойство уменьшаться при паренхиматозных заболеваниях печени.

Кроме того, доказано участие в липидном обмене короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), которые являются продуктами метаболизма аэробных и анаэробных бактерий [19, 21]. КЖК – основной продукт микробной ферментации углеводов, жиров и белков. КЖК – монокарбоновые кислоты с длиной цепи до 8 атомов углерода. К ним относятся уксусная, пропионовая, изомасляная, масляная, изовалериановая, валериановая, изокапроновая и капроновая кислоты. Неразветвленные летучие жирные кислоты – уксусная, пропионовая и масляная – образуются при анаэробном брожении углеводов. В присутствии этих кислот тормозится развитие условно-патогенных штаммов, которые в большинстве своем обладают протеолитическим типом метаболизма. Подавление протеолитических штаммов сопровождается угнетением гнилостных процессов и подавлением образо-

вания аммиака, ароматических аминов, сульфидов, эндогенных канцерогенов [29]. Образование разветвленных КЖК – изомасляной и изовалериановой происходит при метаболизме белков из валина и лейцина соответственно.

Благодаря выработке ЖК происходит регуляция pH внутрикишечного содержимого. Локально КЖК определяют снижение pH и обеспечивают колонизационную резистентность, а также принимают участие в регуляции кишечной моторики, осуществляют дезинтоксикационную функцию за счет выведения продуктов метаболизма белков [30].

Также доказано их участие в энергообеспечении эпителиальных тканей, в процессах роста и дифференцировки колоноцитов, поставки субстратов глюконеогенеза, поддержания ионного и газового обмена, активации местного и системного иммунитета и др. [10].

Выполнение перечисленных и многих других метаболических функций возможно лишь в том случае, если нормальная микрофлора в полной мере обеспечена необходимыми для ее роста и развития нутриентами. Важнейшими энергетическими источниками для нее являются углеводы: ди-, олиго- и полисахариды, не расщепляющиеся в просвете тонкой кишки, которые получили название «пребиотики». Для нормальной жизни бактерий толстой кишки нужны также витамины, некоторые из них они синтезируют сами.

По современным представлениям нарушения функции печени при ДЛП проявляются в виде НАЖБП [3, 7, 13, 18, 26].

Понятие НАЖБП четко очерчено и представляет собой патогенетически связанную группу поражений печени, включающую:

- жировую дистрофию печени (стеатоз);
- жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов – неалкогольный стеатогепатит (НАСГ);
- НАСГ с фиброзом (с возможностью прогрессии и исходом в цирроз печени). НАСГ – как II стадия раз-

вития заболевания опасна своим переходом в ряде случаев в цирроз печени и рак печени.

НАСГ разделяют на первичный и вторичный. Основные причины развития первичного НАСГ: висцеральное ожирение, сахарный диабет типа 2, ДЛП [3, 14, 18, 23]. Причины развития вторичного НАСГ: лекарственные препараты (глюкокортикоиды, амиодарон, эстрогены, тамоксифен, тетрациклин, ацетилсалициловая кислота, индометацин, бруфен), другие противовоспалительные средства; недостаточное питание, в особенности недостаток белка (при обширных операциях на желудке и тонкой кишке, при резком – более 1,5 кг в неделю снижении веса, при некоторых врожденных аномалиях обмена – болезнь Вильсона–Коновалова, болезнь Вебера–Крисчена).

Патогенез НАСГ до конца не изучен. Существующая модель патогенеза НАСГ – теория «двух толчков» – объединяет известные факторы риска стеатогепатита. При нарастании ожирения увеличивается поступление в печень свободных жирных кислот (СЖК) и развивается стеатоз печени – теория «первичного толчка». Во время этого процесса происходят реакции окисления СЖК и образуются продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) и реактивные формы кислорода – оксидативный стресс – теория «второго толчка». Теория «второго толчка» возлагает ответственность за развитие стеатогепатита на ПОЛ и секрецию цитокинов [3, 18].

Другой возможной причиной, способствующей развитию воспалительного компонента при НАСГ, является эндотоксемия, связанная с дисбиозом кишечника.

Считается, что возникновение эндотоксемии при стеатогепатите характеризуется повышенной выработкой провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α – ФНО- α , интерлейкины 6, 8) и повышенной экспрессией рецепторов к провоспалительным цитокинам.

Диагностика НАСГ у больных с ДЛП принципиально важна в связи с тем, что назначение гиполипидемических препаратов при отсутствии объективной информации о клинических, функциональных и морфологических изменениях в печени увеличивает риск развития лекарственных поражений печени [13].

Клиническая картина, методы диагностики

Как и в случаях многих хронических заболеваний печени другой этиологии, у большинства пациентов НАЖБП протекает бессимптомно. Вследствие этого НАСГ часто диагностируется благодаря выявлению патологических отклонений показателей крови при рутинном обследовании. Привлекают внимание и неспецифические клинические симптомы у этих больных (общая слабость, повышенная утомляемость и неопределенное ощущение дискомфорта в верхнем правом квадранте живота). По данным литературы, в 75% случаев при осмотре пациента с НАСГ выявляется гепатомегалия [3, 18, 23, 26, 27].

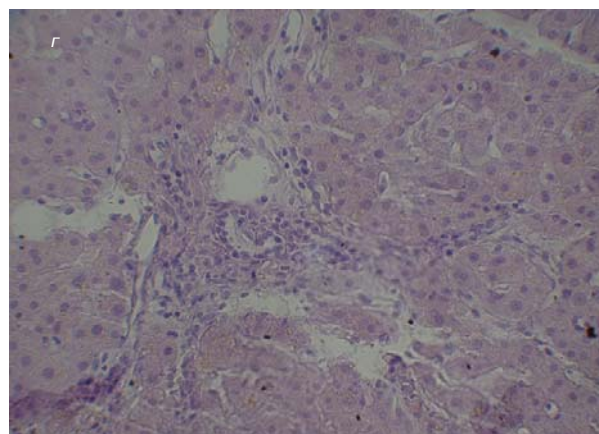
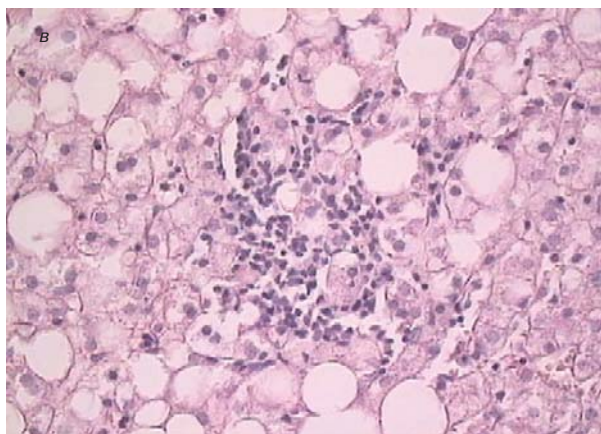
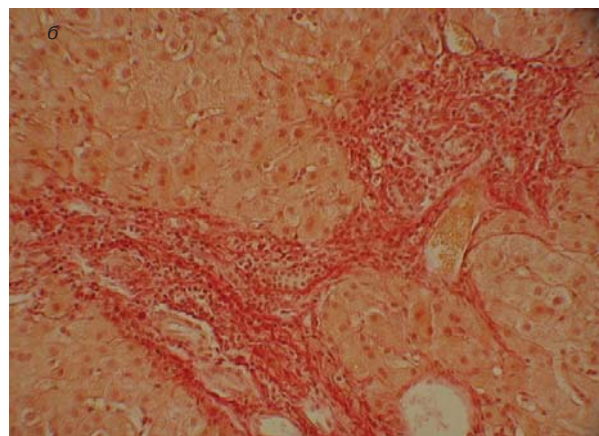
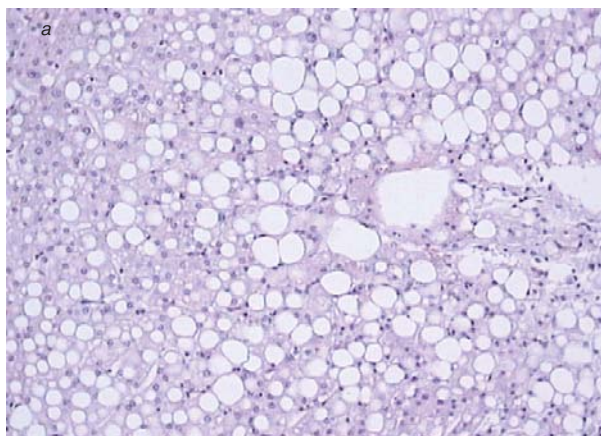
При лабораторном исследовании наиболее часто выявляется 2–3-кратное повышение активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) в сыворотке крови.

Повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) до 2–3

Основные клинические, лабораторные и инструментальные признаки НАСГ	
Симптомы	Неспецифические (общая слабость, повышенная утомляемость, неопределенное ощущение дискомфорта, боли в правом подреберье, диспепсические явления) или отсутствуют
Изменения, выявляемые при физикальном исследовании	Гепатомегалия у 50% больных
Лабораторные признаки	Повышение активности: АсАТ, АлАТ в 1,5–2 раза ГГТП, ЩФ до 2–3 норм
Данные инструментальных методов (УЗИ и компьютерная томография)	Признаки стеатоза печени Изменение желчевыводящих путей: холестероз желчного пузыря; ЖКБ; хронический холецистит
Примечание. УЗИ – ультразвуковое исследование, ЖКБ – желчно-каменная болезнь.	

Рис. 3. Морфологические изменения печени при атерогенной дислипидемии.

а – крупнокапельная жировая инфильтрация гепатоцитов у больного с атерогенной ДЛП при НАЖБП в стадии стеатоза;
б – крупнокапельная жировая дистрофия печени, ограниченная местная воспалительная реакция на месте жирового некроза гепатоцитов при НАЖБП в стадии стеатогепатита;
в – деструкция мелких желчных протоков и пролиферация дуктулов при статиновом гепатите;
г – отек портального тракта и слабая гиперплазия дуктулов при статиновом гепатите на фоне терапии гепатопротекторами (УДХК).



норм при НАСГ также наблюдается достаточно часто.

Гипербилирубинемия, увеличение протромбинового времени и гипоальбуминемия имеют место лишь у некоторых больных.

Основные клинические, лабораторные и инструментальные признаки НАСГ приведены в таблице.

С целью ранней диагностики поражения печени у больных с атерогенной ДЛП рекомендуется проведение комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования. При наличии гипертрансаминаземии до 2 норм и/или повышении ГГТП и ЩФ до 2–3 норм показано проведение пункционной биопсии печени.

Несмотря на несомненный риск при биопсии печени, целесообразность ее проведения бесспорна: во-первых, прогноз НАСГ зависит от выраженности

гистологических изменений, а развитие цирроза сопровождается высокой опасностью нарастания печеночной недостаточности; во-вторых, при наличии существенных жировых изменений в печени оценка степени выраженности воспаления и фиброза с помощью ультразвукового метода ненадежна, а применение гиполлипидемической терапии увеличивает риск развития лекарственных поражений.

На рис. 3 представлены морфологические характеристики поражения печени у больных с атерогенной ДЛП.

В настоящее время наиболее распространенными препаратами в лечении ДЛП являются статины [1, 2, 4, 5, 20]. В рандомизированных клинических исследованиях была показана высокая эффективность статинов по снижению общего ХС и ХС ЛПНП: 4S, 1994; WOS-

COP, 1995; CARE, 1996; Post-CABG, 1997; LIPID, 1998; AFCAPS/TexCAPS, 1998; HPS, 2002. В этих же исследованиях наблюдали снижение ССЗ, а в некоторых – общей смертности. В современных исследованиях с использованием аторвастатина и розувастатина была продемонстрирована возможность стабилизации (REVERSAL) и обратного развития (ASTEROID) атеросклеротических бляшек в коронарных артериях [17]. Традиционно статины считают безопасными препаратами, учитывая опыт применения у большого числа пациентов [6, 7]. Тем не менее одним из побочных действий этой группы препаратов является повышение уровня трансаминаз (гепатотоксический эффект). В связи с этим статины противопоказаны при болезнях печени. Учитывая распространенность хронических заболеваний печени, можно предположить, что значительное число пациентов не смогут принимать статины даже при наличии показаний к их применению и явном профилактическом эффекте. Кроме того, наличие самой атерогенной ДЛП также приводит к изменениям функционального состояния печени [6, 12, 14]. Таким образом, терапия статинами должна применяться не только с учетом индивидуальной переносимости препаратов, но и с учетом стадии НАЖБП.

Больным с ДЛП и НАЖБП в стадии стеатоза возможно использование препаратов из группы статинов (ловастатин, симvastатин, правастатин, аторвастатин, розувастатин, флувастатин). Среди статинов безусловным преимуществом пользуется аторвастатин. Аторвастатин – один из немногих препаратов, который позволяет добиться снижения ХС ЛПНП на 40–60% при использовании относительно невысоких доз, что приобретает особо важное значение в коррекции ДЛП, ассоциированной с НАЖБП с точки зрения гепатотоксичности статинов. Так, применение 10 мг аторвастатина эквивалентно 20 мг симvastатина, 40 мг ловастатина и правастатина и 80 мг флувастатина. При этом не наблюдается линейной зависимости между дозой препарата и степенью снижения концентрации ХС ЛПНП. Учитывая длительное лечение пациентов, необходимо использовать препараты с оптимальным соотношением цена/качество, среди которых следует отметить отечественный препарат Атомас (ЗАО «Макиз-Фарма»). По основному гиполипидемическому эффекту – влиянию на уровень ЛПНП – Атомас соответствует оригинальному Липримару, что доказано в рандомизированном перекрестном исследовании терапевтической эквивалентности Атомаса у пациентов с повышенным уровнем ХС. Исследование проведено на научной базе Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова – лаборатории гемодиализа и плазмафереза отдела проблем атеросклероза в 2007 г. под руководством В.В.Кухарчука [15].

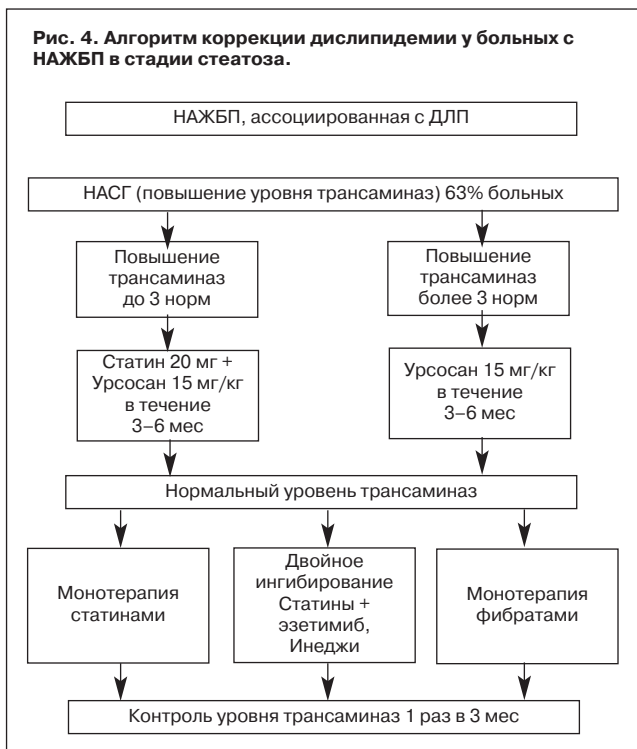
Наибольший гиполипидемический эффект наступает через 2–3 нед от начала лечения, следовательно, повышать дозу любого статина следует с интервалом в 2–3 нед [17]. Плейотропные эффекты статинов и результаты терапии по снижению сердечно-сосудистых осложнений начинают проявляться не ранее 6–9 мес от начала терапии. Необходимость длительной терапии диктует тщательный контроль уровня активности печеночных ферментов. Для предотвращения проявления гепатотоксического эффекта статинов у больных с НАЖБП целесообразно проводить курсы гепатопротективной терапии эссенциальными

ми ФЛ (ЭФЛ) и препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) – Урсосан. Длительное применение ЭФЛ предотвращает развитие фиброза печени и дальнейшее прогрессирование заболевания.

Следует сказать, что препараты УДХК могут применяться не только как гепатопротекторы, но и использоваться в качестве альтернативной гиполипидемической терапии у больных с сопутствующей НАЖБП в стадии стеатогепатита в стандартной дозировке 15 мг/кг. Широкий спектр применения препаратов УДХК основывается на многочисленных механизмах, обуславливающих разносторонность его действия [11, 13, 28]: УДХК не только изменяет липидный обмен, но и обладает прямым гепатопротективным, желчегонным, холелитолитическим и некоторым иммуномодулирующим действием. Обладая высокими полярными свойствами, УДХК образует нетоксичные смешанные мицеллы с аполирными (токсичными) желчными кислотами, что снижает способность желудочного рефлюктата повреждать клеточные мембраны при билиарном рефлюкс-гастрите и рефлюкс-эзофагите. Кроме того, УДХК образует двойные молекулы, способные включаться в состав клеточных мембран гепатоцитов, холангиоцитов, эпителиоцитов желудочно-кишечного тракта, стабилизировать их и делать невосприимчивыми к действию токсичных мицелл. Уменьшая концентрацию токсичных для гепатоцитов желчных кислот и стимулируя холестерез, богатый бикарбонатами, УДХК эффективно способствует разрешению внутрипеченочного холестаза, уменьшает насыщенность желчи ХС за счет угнетения его абсорбции в кишечнике, подавления синтеза в печени и понижения секреции в желчь; повышает растворимость ХС в желчи, образуя с ним жидкие кристаллы; уменьшает литогенный индекс желчи. Результатом является растворение холестериновых желчных камней и предупреждение образования новых конкрементов. Иммуномоделирующее действие обусловлено угнетением экспрессии антигенов HLA-1 на мембранах гепатоцитов и HLA-2 на холангиоцитах, нормализацией естественной киллерной активности лимфоцитов и др. Достоверно задерживает прогрессирование фиброза у больных первичным билиарным циррозом, муковисцидозом и алкогольным стеатогепатитом; уменьшает риск развития варикозного расширения вен пищевода. Также УДХК замедляет процессы преждевременного старения и гибели клеток (гепатоцитов, холангиоцитов). Минимальный курс терапии 3 мес (2–3 раза в год) или длительно (в течение 6–12 мес).

Пациентам с НАЖБП в стадии стеатогепатита (гипертрансаминаземия до 3 норм) с высокими уровнями общего ХС и ХС ЛПНП назначается комбинированная терапия: статин 20 мг + УДХК 15 мг/кг курсом от 3 до 6 мес до нормализации уровня трансаминаз. В последующем переходят на монотерапию статинами, контролируя уровень активности печеночных ферментов 1 раз в месяц. При необходимости проводят курсы гепатопротективной терапии ЭФЛ (эссливер-форте, эссенциале, фосфоглив) 2 капсулы 3 раза в день в течение 2 мес, 2–3 раза в год либо препаратами УДХК в стандартной дозировке в течение 3–6 мес. Особенно целесообразно применение комбинированных гепатопротекторов. Среди таковых Эслидин® – комбинированный препарат, содержащий в качестве активных компонентов ЭФЛ и метионин. Из-

Рис. 4. Алгоритм коррекции дислипидемии у больных с НАЖБП в стадии стеатоза.

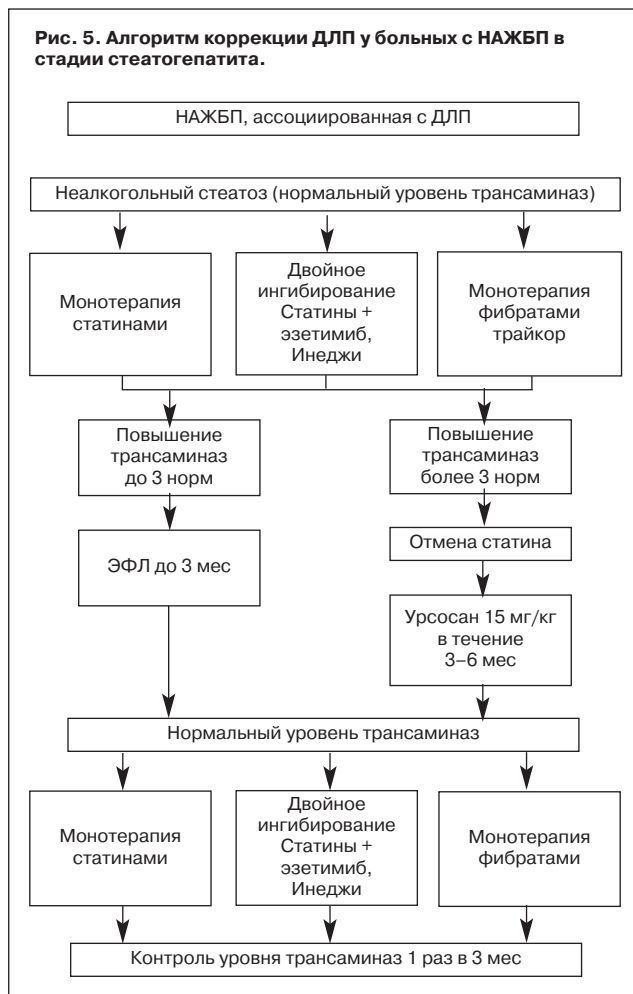


вестно, что ЭФЛ оптимизируют соотношения липидных фракций в ЛП плазмы крови и мембранах клеток, улучшают реологические и антиоксидантные свойства крови. Метионин обладает липотропным действием, а также стимулирует синтез холина – вещества, с недостаточным образованием которого связаны нарушение образования ФЛ из жиров и отложение в печени нейтрального жира. ЭФЛ и метионин потенцируют гиполлипидемическую активность друг друга. Применение препарата позволяет не только эффективно снижать уровень ХС, но и минимизировать проблемы, связанные со статинами, что особенно важно при жировой дистрофии печени, ожирении и дислипидопроteinемиях.

Возможные принципы коррекции дислипидемии у больных с НАЖБП представлены на рис. 4, 5.

У многих пациентов при монотерапии статинами не удается достичь целевых уровней общего ХС и ХС ЛПНП, и у них по-прежнему повышен риск развития ССЗ и их осложнений. Последние исследования характеризуются более агрессивным подходом к гиполлипидемической терапии и основываются на принципе «чем ниже – тем лучше». Для решения этой проблемы раньше шли по пути увеличения дозы статина. Однако известно, что большую часть эффекта снижения статинами уровня ХС ЛПНП обеспечивает начальная доза, а повышение дозы любого статина увеличивает снижение уровня ХС ЛПНП примерно на 6% («правило 6»). Также увеличение дозы статина повышает риск развития побочных эффектов, в том числе и гипертрансаминаземии. Интенсификация терапии статинами сопровождается увеличением частоты токсических поражений печени. В частности, в исследовании TNT в группе пациентов, получавших 80 мг аторвастатина, в 6 раз чаще регистрировалось более чем 3-кратное повышение уровня трансаминаз по сравнению с группой больных, принимавших 10 мг препарата. Следует также отметить, что усиление гепатоксического эффекта статинов может быть связано с недиагностируемой НАЖБП.

Рис. 5. Алгоритм коррекции ДЛП у больных с НАЖБП в стадии стеатогепатита.



Современные положения лечения атерогенной ДЛП основываются на двойном ингибировании синтеза ХС и его абсорбции. Поэтому у больных с высоким риском развития ССЗ в достижении целевых уровней ХС ЛПНП и снижении побочных эффектов наиболее перспективным и обеспечивающим высокую эффективность является комбинация 10 мг симвастатина с ингибитором абсорбции ХС.

При изолированной гипертриглицеридемии предпочтительно назначение фибратов: трайкор 145 мг, при достижении целевых уровней ТГ переход на поддерживающую дозу – 145 мг через день.

С целью коррекции кишечной микрофлоры, учитывая патогенетические аспекты развития НАСГ, необходимо проводить санацию толстой кишки (метронидазол 250 мг 4 раза в сутки, альфа-нормикс 200 мг 2 таблетки 2 раза в сутки) в течение 7–10 дней с последующим назначением пробиотиков (бифиформ комплекс по 2 капсулы утром, пробиформ по 25–30 доз 3 раза в сутки, линекс 2 капсулы 3 раза в сутки) и пребиотиков (хилак-форте 40–60 капель 3 раза в сутки, споробактерин 2–4 мл, дюфалак в дозе 5–10 мл/сут), длительность приема 3–4 нед.

Заключение

В настоящее время НАЖБП признается фактором риска ССЗ. С целью ранней диагностики поражения печени у больных с атерогенной ДЛП рекомендуется проведение комплексного клинко-инструментального обследования для уточнения стадии НАЖБП. Гиполлипидемическую терапию следует проводить с учетом стадии НАЖБП в комплексе с гепатопротек-

торами. При НАЖБП в стадии стеатоза целесообразна комбинация гиполлипидемической терапии с ЭФЛ. При НАЖБП в стадии НАСГ необходимо сочетать прием препаратов, снижающих ХС, с препаратами УДХК. У больных с высоким уровнем гиперхолестеринемии в достижении целевых уровней ХС ЛПНП и снижении побочных эффектов лучшей является комбинация статинов с ингибитором абсорбции ХС. При изолированной гипертриглицеридемии препаратами выбора являются фибраты. В комплекс гиполлипидемической терапии у больных с НАЖБП необходимо включать препараты, нормализующие кишечную микрофлору (кишечные антисептики, пре- и пробиотики).

Список литературы

1. Аронов ДМ. Лечение и профилактика атеросклероза. М.: Трида, 2000.
2. Аронов ДМ. Каскад терапевтических эффектов статинов. Кардиология. 2004; 10: 85–92.
3. Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит. В кн.: Болезни печени и желчевыводящих путей. Изд. 2-е. Под ред. В.Т.Ивашкина. 2005; 205–16.
4. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, III пересмотр 2007. Кардиоваск. тер. и профилак. (Прил.).
5. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации, II пересмотр 2008. Кардиоваск. тер. и профилак. (Прил. 4).
6. Звенигородская ЛА., Лазебник ЛБ., Черкашова ЕА., Ефремов ЛИ. Статиновый гепатит. Трудный пациент. 2009; 7 (4): 44–9.
7. Исаков ВА. Статины и печень: друзья или враги? Клин. гастроэнтерол. и гепатол. Рус. изд. 2008; 1 (5): 372–4.
8. Кардиология. Национальное руководство. Под ред. Ю.Н.Беленкова, Р.Г.Оганова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
9. Карнейро де Мур М. Неалкогольный стеатогепатит. Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. 2001; 2: 12–5.
10. Клеменов АВ., Мартынов ВЛ. Хроническая дуоденальная непроходимость и дисбактериоз кишечника как факторы патогенеза бронхиальной астмы у больных с несостоятельностью илеоцекального клапана. Аллергология. 2003; 1: 23–6.
11. Лазебник ЛБ., Ильченко ЛЮ., Голованова ЕВ. Урсодезоксихолевая кислота. К 100-летию обнаружения. Cons. Med. 2002; 2: 10–4.
12. Лазебник ЛБ., Звенигородская ЛА., Морозов ИА., Шепелева СД. Клинико-морфологические изменения печени при атерогенной дислипидемии и при лечении статинами. Тер. арх. 2003; 8: 51–5.
13. Лазебник ЛБ., Звенигородская ЛА. Метаболический синдром и органы пищеварения. М.: Анахарсис, 2009.

14. Лазебник ЛБ., Звенигородская ЛА., Мельникова НВ. и др. Атерогенная дислипидемия и инсулинорезистентность, ассоциированные с неалкогольной жировой болезнью печени (сходства и различия), дифференцированный подход к терапии. Кардиоваск. тер. и профилак. 2009; 3: 69–77.
15. Мальшиев ПП., Каминная ВИ., Рожкова ТА., Тутунов В.С., Кухарчук ВВ. Сравнительная гиполлипидемическая эффективность препаратов аторвастатина Атомакс и Липримар у пациентов с гиперхолестеринемией. Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии. 2007; 3.
16. Метаболизм липидов. Учебно-методическое пособие. СПб.: ГВМ, 2005.
17. Оганов РГ., Аронов ДМ., Бубнова МГ. Применение статинов – парадигма профилактики и лечения атеросклеротических заболеваний (фокус на аторвастатин). Кардиоваск. тер. и профилак. 2006; 5 (6).
18. Подымова СД. Болезни печени. М.: Медицина, 2005.
19. Ретин В.С., Сухих Г.Т. Медицинская клеточная биология. М., 1998.
20. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. Под ред. акад. РАН Е.И.Чазова, чл.-корр. РАМН В.В.Кухарчука, проф. С.А.Бойцова. М.: Медиа Медика, 2007.
21. Ткаченко Е.И., Суворова АН. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. СПб.: СпецЛит, 2007.
22. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. СПб.: СпецЛит, 2006.
23. Burt AD, Mutton A, Day CP. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis. Semin Diagn Pathol 1998; 4: 246–58.
24. Cserbut C, Aube AC, Blottiere HM, Galmiche JP. Effects of short-chain fatty acids on gastrointestinal motility. Scand J Gastroenterology 1997; 32 (Suppl. 222): 58–61.
25. Conraads VM, Jorens PG, De Clerck LS et al. Selective intestinal decontamination in advanced chronic heart failure a pilot study. Eur J Heart Fail 2004; 6: 483–91.
26. Dixon JB et al. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. Gastroenterology 2001; 121: 91–100.
27. Garcia-Monzon C et al. A wider view of diagnostic criteria of nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology 2002; 111: 560–5.
28. Hofmann AF. Bile acid hepatotoxicity and the rationale of UDCA therapy in chronic cholestatic liver disease: some hypotheses. Gastroenterology 1993; 75: 22–6.
29. Husebye E, Hellstrom R, Midtvedt T. The role of normal microbial flora in control of small intestine motility. Microbiol Therapy 1990; 20: 389–94.
30. Midtvedt T, Lingaas E, Carlstedt-Duke B et al. Intestinal microbial conversion of cholesteryl to coprostanol mark. Influence of antibiotics. Acta Path Microbiol 1990; 98: 967–81.
31. Rolfe RD. Interactions among microorganisms of the indigenous intestinal flora and their influence on the host. Rev Infect Dis 1984; 6 (Suppl. 1): S73–9.
32. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelval S et al. Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchodilator therapy. Gastroenterology 1990; 99 (3): 613–20.
33. Wigg AJ, Robert-Thompson JG, Dymock RB. The role small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia and tumor necrosis factor – alpha in a pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. Gut 2001; 48: 206–11.

— * —

Сердечно-сосудистые заболевания у больных сахарным диабетом

И.Р.Ярек-Мартынова, М.В.Шестакова
ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Резюме. В обзоре обращается внимание на значительный рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) и его связи с сердечно-сосудистых заболеваниями и осложнениями. Отмечается, что эти осложнения могут присутствовать намного раньше установления диагноза СД. Подробно обсуждается роль гипергликемии, особенно постпрандиальной, гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, дисфункции эндотелия, нарушений реологических свойств крови и липидного обмена, генетических и традиционных факторов риска в развитии атеросклероза, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, сосудистой патологии мозга, ишемии нижних конечностей при СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, гипергликемия, дисфункция эндотелия, сердечно-сосудистые заболевания.

Cardiovascular diseases in diabetic patients

I.Y. Yarek-Martynova, M.V. Shestakova
Endocrinology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Summary. The review pays attention to a considerable rise in the incidence of diabetes mellitus (DM) and to its association with cardiovascular diseases (CVD) and events. It is noted that these events may be present much earlier than DM is diagnosed. The paper also discusses in detail a role of hyperglycemia, postprandial one in particular, hyperinsulinemia, insulin resistance, endothelial dysfunction, impaired blood rheological properties, lipid metabolic disturbances, and genetic and traditional risk factors in the development of atherosclerosis, coronary heart disease, chronic heart failure, cerebrovascular diseases, and lower extremity ischemia in DM.

Key words: diabetes mellitus, hyperglycemia, endothelial dysfunction, cardiovascular diseases.

Сведения об авторах:

Шестакова Марина Владимировна – д-р мед. наук, проф. директор Института диабета, Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Ярек-Мартынова Ивонна Яновна – ст. науч. сотр., Институт диабета, Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

В последнем десятилетии отмечается тенденция к увеличению числа больных сахарным диабетом (СД), в основном типа 2. В 1994 г. число больных СД составило 110 млн, в 2000 г. – 171 млн (2,8% общей популяции) [1–3]. По данным Международной диабетической федерации (IDF), в 2010 г. во всем мире насчитывается 285 млн больных СД, а по прогнозам менее чем через 20 лет это число возрастет до 439 млн [4]. В России, по данным Государственного регистра больных СД, на 1 января 2009 г. СД выявлен более чем у 3 млн человек, из них 2,7 млн страдают СД типа 2. В то же время данные эпидемиологических исследований показывают, что истинная численность больных СД превышает официально зарегистрированную в несколько раз.

Значительный рост заболеваемости СД увеличивает заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых осложнений, особенно потому, что эти осложнения могут присутствовать намного раньше установления диагноза СД [5–7]. Среди патогенетических механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) рассматриваются влияние гипергликемии, особенно постпрандиальной, дисфункция эндотелия, нарушение реологических свойств крови и липидного обмена, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, генетические факторы, гипертония, табакокурение и др. (рис. 1).

Нарушение углеводного обмена выявляется у 40–50% больных, госпитализированных в кардиологические отделения [8, 9]. В исследовании Euro Heart Survey on diabetes and the heart (EHS) СД был выявлен у 31% больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и у 22% больных с острым коронарным синдромом.

СД рассматривается как эквивалент наличия у пациента клинически выраженного ССЗ. Несмотря на успехи, достигнутые в предотвращении сердечно-сосудистых заболеваний у лиц, не страдающих СД, у пациентов с СД подобного уменьшения заболеваемости достичь не удастся. Как показали результаты исследования The National Health and Nutrition Examination Study (NHANES I), в США смертность в результате ИБС снизилась за период с 1971 по 1993 г. на 51%, в то время как у больных СД снижение составило лишь 15%, при этом у женщин, страдающих СД, она даже выросла на 23% [10].

СД и дисфункция эндотелия

При СД, начиная с дебюта заболевания, клетки эндотелия подвергаются воздействию ряда патогенных факторов: гипергликемии, необратимых продуктов гликозилирования, продуктов окислительного стресса и др. В конечном итоге это приводит к нарушению сбалазированной секреции эндотелием факторов, регулирующих тонус сосудов, систему гемостаза, процессы

межклеточного взаимодействия [11]. В результате клетки эндотелия сами становятся источником патогенных факторов, ускоряющих развитие атерогенеза.

В экспериментальных исследованиях *in vitro* и *in vivo* было продемонстрировано, что в условиях, аналогичных таковым при СД, снижается возможность эндотелиальных клеток синтезировать оксид азота [12–14]. Т.е. эндотелиальные клетки являются мишенью при диабете, а эндотелиальная дисфункция, по-видимому, играет существенную роль в развитии сосудистой патологии при этом заболевании. Значительное число клинических исследований указывает, что при СД типов 1 и 2 эндотелиальная дисфункция ассоциируется с микроангиопатией и атеросклерозом. Эта ассоциация особенно выражена у лиц с СД типа 1 и ранней (микроальбуминурия) или поздней (макроальбуминурия) нефропатией. В этих случаях ряд лабораторных маркеров указывает на нарушение функции эндотелия: ухудшается расширение сосудов, обусловленное оксидом азота, повышаются уровни фактора Виллебранда, тромбомодулина, селектина, тканевой активатор плазминогена и его ингибитора, 4-го типа коллагена [15–17]. В свою очередь дисфункция эндотелиальных клеток приводит к изменениям в сосудах и прогрессированию васкулопатии [18]. Необходимо отметить, что артерии и артериолы обычно не рассматриваются как органы-мишени для инсулина. В то же время в последние годы накопились данные, указывающие, что сосуды могут отвечать на воздействие инсулина.

СД ускоряет развитие атеросклероза, который служит морфологической основой ИБС и цереброваскулярных заболеваний [19, 20].

СД и атеросклероз

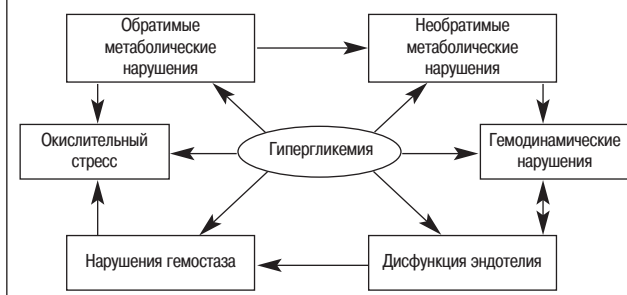
Атеросклероз является генерализованным процессом, а его проявления зависят от локализации изменений: ИБС (стенокардия, острый коронарный синдром, аневризма аорты, сердечная недостаточность), цереброваскулярная патология (инсульт, транзиторная ишемическая атака, деменция), поражение артерий нижних конечностей (перемежающаяся хромота, критическая ишемия нижних конечностей – гангрена/ампутации), артерии почек. Определение «болезни периферических артерий» (англ. Peripheral Arterial Disease – PAD) характеризует все артерии, за исключением артерий, кровоснабжающих центральную нервную систему и венечные артерии. СД увеличивает риск и ускоряет клиническое течение, а также смертность вследствие каждого из этих проявлений атеросклероза [21].

К факторам риска ускоренного развития атеросклероза у больных СД относятся:

- Дисфункция эндотелия (сниженная продукция, транспорт и увеличенный распад, а также сниженная чувствительность к оксиду азота).
- Гиперреактивность тромбоцитов.
- Увеличенная пролиферация клеток и межклеточного матрикса после повреждения артерий.
- Нарушение фибринолиза и тенденция к тромбообразованию.
- Нарушения липидного обмена.
- Увеличенная эндогенная оксидантная активность.
- Генетические нарушения (мутации гена PPAR-g).

У больных СД ССЗ являются причиной 50–80% всех случаев смерти [22, 23]. В исследовании Framingham

Рис. 1. Роль гипергликемии в развитии сосудистых осложнений СД.



Heart Study на протяжении 20-летнего наблюдения больных в возрасте 45–70 лет показано, что СД и нарушение толерантности к глюкозе в 2–10 раз увеличивают риск заболеваний сердечно-сосудистой системы атеросклеротического генеза. Такие факторы, как повышение систолического артериального давления (АД), курение, гиперхолестеринемия и гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), увеличивали относительный риск:

- ССЗ у мужчин (М) в 2,1 раза, а у женщин (Ж) в 2 раза;
- сердечной недостаточности в 1,8 (М) и 3,7 (Ж) раза;
- облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей в 4,7 (М) и 5 (Ж) раз;
- ишемического инсульта атеросклеротического генеза в 2,2 (М) и 2,2 (Ж) раза;
- ИБС в 1,7 (М) и 2,1 (Ж) раза;
- смертности от ССЗ в 1,7 (М) и 3,3 (Ж) раза [24].

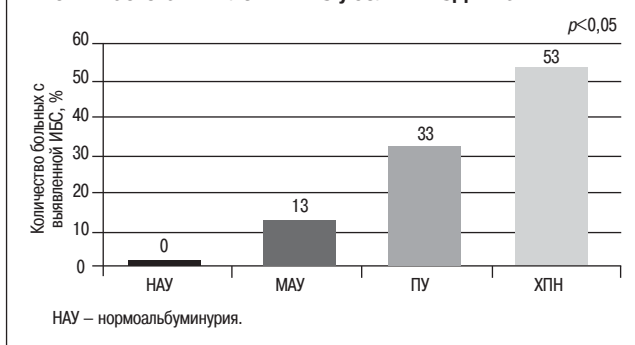
СД и ИБС

У больных СД ИБС встречается в 2–4 раза чаще, чем в общей популяции. Каждый четвертый больной с острым инфарктом миокарда (ИМ) страдает СД [25]. В одном из популяционных исследований в течение 7-летнего наблюдения первый ИМ выявлен у 20% больных с СД и только у 3,5% больных без СД. Повторный ИМ или смерть вследствие ССЗ наблюдали в 45 и 18,8% случаев соответственно [25].

В исследовании T.Jensen и соавт. [26] показано, что частота возникновения ИБС у больных СД типа 1 в течение 6 лет после развития протеинурии была в 8 раз больше (40%), чем у больных без диабетической нефропатии (5%). Также в исследовании J.Tuomilehto [27] установлено, что у больных с протеинурией частота ИБС достигала 43%, в то время как среди больных без диабетической нефропатии она составляла только 7%.

В течение нескольких лет на базе отделения диабетической нефропатии Эндокринологического научного центра (ЭНЦ) проводили работы по изучению нефрокардиальных взаимосвязей у больных СД типов 1 и 2. Наибольший интерес представляет изучение особенностей развития этого синдрома у молодых больных СД типа 1 с диабетической нефропатией, у которых отсутствуют традиционные факторы риска сердечно-сосудистой патологии (пожилой возраст, дислипидемия, инсулинорезистентность и др.), что позволяет оценить вклад непосредственно патологии почек в развитие этого синдрома. Детальное кардиологическое обследование больных СД типа 1 с использованием регистрации электрокардиографии (ЭКГ), а также стресс-ЭКГ-тестов показало, что у молодых пациентов (в возрасте 25–30 лет) ИБС

Рис. 2. Частота выявления ИБС у больных СД типа 1.



развивается достаточно часто и частота этого осложнения зависит от выраженности диабетического поражения почек. Так, по данным нашего исследования, на стадии микроальбуминурии (МАУ) ИБС выявлена у 13% обследованных, на стадии протеинурии (ПУ) – у 33%, на стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) – у 53% пациентов [28] (рис. 2).

Установлено, что частота развития сердечно-сосудистых осложнений определяется целым рядом параметров, характеризующих функциональное состояние почек: величиной экскреции белка с мочой, скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), уровнем креатинина сыворотки крови. Данные эпидемиологических исследований показали, что при СД обоих типов риск преждевременной сердечно-сосудистой смертности повышен в 2–3 раза на стадии МАУ и в 9–10 раз на стадии ПУ по сравнению с лицами без СД и без патологии почек, соотнесенных по полу и возрасту [29]. В популяционном исследовании WESDR (Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy), включавшем больных СД типа 2, показано, что риск сердечно-сосудистой смертности в 2,2 раза выше в группе больных с МАУ и в 3,7 раза выше в группе больных с ПУ по сравнению с больными без поражения почек даже при стандартизации исследуемых лиц по наиболее частым факторам риска ИБС: возрасту, полу, уровню гликемии, дозе инсулина, уровню АД, наследственности по ИБС [30]. В исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) [31], включавшем лиц в возрасте старше 55 лет, имеющих факторы риска ИБС, также продемонстрирована в 2 раза большая частота сердечно-сосудистой смертности у лиц с МАУ по сравнению с больными без патологии почек. Это соотношение выявлено как у лиц без СД, так и у больных СД типа 2.

СД и хроническая сердечная недостаточность

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) сочетается с СД типа 2 у 33% больных [32]. У лиц с СД ХСН в 2–3 раза превышает таковую у лиц без СД [33]. Ассоциации этих двух патологий существенно отягощают течение каждой из них. На момент установления диагноза СД типа 2 у большинства пациентов уже имеются выраженные изменения сердечно-сосудистой системы. По результатам российского исследования ЭПОХА, наличие сердечной недостаточности – существенный предиктор развития в дальнейшем СД. В общей популяции распространенность СД составляет 2,9%, а у больных с ХСН III–IV функционального класса – 15,8%. Патоморфологической и патофизиологической основами развития ХСН при СД

являются: миокардиодистрофия, структурное ремоделирование миокарда и сердца в целом, макроангиопатия коронарных артерий, нейрокардиопатия [34].

ГЛЖ является сильным независимым фактором риска внезапной смерти, ИМ, инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений. Важную роль в становлении и прогрессировании ГЛЖ отводят гемодинамическим (перегрузка давлением левого желудочка – ЛЖ, в ряде случаев – объемом, снижение податливости крупных артерий) и нейрогуморальным механизмам (прямые и косвенные стимулирующие рост эффекты норадреналина и ангиотензина II на миокардиоциты, усиление процессов фиброобразования миокарда под влиянием ангиотензина II и альдостерона) [35]. При ГЛЖ нарушается коронарное кровообращение, что проявляется уменьшением коронарного вазодилаторного резерва и недостаточной перфузией субэндокардиальных слоев миокарда. Во Фрамингемском исследовании показано, что ГЛЖ позволяет прогнозировать неблагоприятный исход от сердечно-сосудистых заболеваний [36]. Риск развития мозгового инсульта или ИМ у больных артериальной гипертензией (АГ) и ГЛЖ в 5 раз выше, чем у больных без гипертрофии.

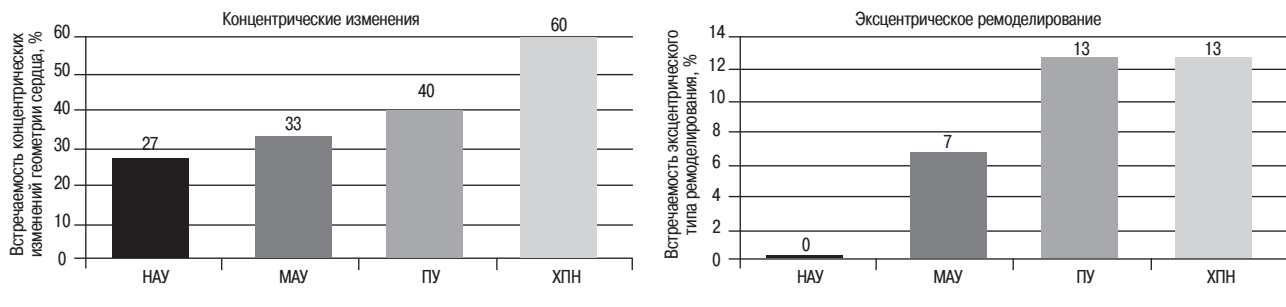
В течение последнего десятилетия представлены данные о роли инсулина и инсулинорезистентности в развитии ГЛЖ. У пациентов с эссенциальной АГ как при нормальной, так и при нарушенной толерантности к глюкозе, а также при СД показано наличие значимых (независимых от уровней АД) корреляций между уровнями инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1), с одной стороны, и значениями массы миокарда (ММ) ЛЖ – с другой [35]. Сообщают о более высокой частоте выявления ГЛЖ у больных АГ и СД по сравнению с пациентами с АГ, но без СД [37].

По данным A.Sato и соавт. [37], ГЛЖ и другие нарушения сердечной деятельности могут диагностироваться уже на ранних стадиях СД, причем чаще у больных с нарушением функции почек.

При изучении геометрии ЛЖ у больных СД типа 1 в исследовании, проведенном в отделении диабетической нефропатии ЭНЦ, изменение геометрии ЛЖ (эксцентрическая и концентрическая форма) было выявлено у 27% больных без патологии почек, у 40% больных с МАУ, у 53% больных с ПУ и у 73% больных с ХПН. При этом доминировала наиболее опасная с точки зрения сердечно-сосудистого прогноза концентрическая форма гипертрофии и ремоделирования ЛЖ. Корреляционный анализ показал тесные взаимосвязи геометрии ЛЖ миокарда, показателей функционального состояния почек (МАУ, ПУ, СКФ) и маркеров дисфункции эндотелия сосудов (эндотелин-1 и фактор Виллебранда). Чем больше величина ПУ, чем выше уровень АД и тяжелее дисфункция эндотелия, тем больше выражена ГЛЖ миокарда [29] (рис. 3).

В исследовании A.Salmasi и соавт. (2003 г.) показана тесная взаимосвязь ММЛЖ и выраженности альбуминурии даже при отсутствии АГ [38]. Результаты другого крупного популяционного исследования Strong Heart Study [39], включавшего около 1300 больных СД типа 2 без ЭКГ-признаков ИБС, из которых 30% имели ГЛЖ, показали корреляционную зависимость между ММЛЖ, уровнем альбуминурии, показателями дисфункции эндотелия и маркерами воспалительного процесса (С-реактивный белок, фибриноген). В

Рис. 3. Встречаемость измененной геометрии ЛЖ у больных СД типа 1.



исследовании ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities) [40], включавшем из 15 792 больных 1676 пациентов с СД типа 2, была обнаружена высокодоверенная взаимосвязь частоты развития ИБС и уровня альбумина, фибриногена и фактора Виллебранда крови вне зависимости от традиционных факторов риска ИБС (АГ, дислипидемия, курение).

СД и сосудистая патология головного мозга

К настоящему времени показана роль СД типа 2 в возникновении сосудистой патологии головного мозга. Наличие СД типа 2 повышает вероятность развития инсульта в 2–6 раз. В исследовании MRFIT (The Multiple Risk Factor Intervention Trial) риск смерти от инсульта у пациентов с СД был в 2,8 раза выше по сравнению с пациентами без СД, при этом риск смерти от ишемического инсульта был выше в 3,8 раза, от субарахноидального – в 1,1 раза и внутримозгового кровоизлияния – в 1,5 раза [41]. Основными механизмами развития церебральной сосудистой патологии при СД типа 2 являются атеросклеротическое поражение крупных и мелких церебральных артерий, расстройства микроциркуляции. Нарушение перфузии глубинных отделов головного мозга приводит к снижению резерва ауторегуляции, т.е. вазодилатации в ответ на ишемию, что способствует развитию мозговых инсультов даже при отсутствии гемодинамически значимых стенозов экстракраниальных артерий [42].

У больных СД с нарушением мозгового кровообращения степень компенсации углеводного обмена в значительной мере определяет клиническую картину и прогноз. Высокий уровень глюкозы в острой стадии заболевания достоверно ассоциирован с более высокой летальностью и тяжелой инвалидизацией у больных с ишемическим инсультом [43]. Уровень глюкозы натощак, превышающий 6,1 ммоль/л, и в другое время суток более 7,2 ммоль/л в момент госпитализации является самостоятельным значимым фактором повышенного риска летального исхода и неполного восстановления неврологических функций [44]. Клинические особенности ишемического инсульта также в значительной мере ассоциированы с уровнем глюкозы в момент его развития. Имеются данные о том, что эффективность селективного тромболизиса с применением активатора плазминогена (tPA) меньше у пациентов с исходно более высоким уровнем глюкозы в крови (>7,8 ммоль/л) [45].

Наличие СД типа 2 предрасполагает к развитию определенных типов инсульта [46]. Анализ данных наблюдения за 4064 больными на протяжении 5 лет показал, что у больных СД типа 2 по сравнению с лицами без нарушения углеводного обмена относи-

тельно реже встречались внутримозговые кровоизлияния и достоверно чаще – лакунарные инсульты, обусловленные патологией мелких артерий и атеротромбозом [47].

СД также рассматривается как фактор риска не только мозгового инсульта, но и хронических расстройств мозгового кровообращения, а также процессов, сопровождающихся прогрессирующим снижением когнитивных функций. Результаты исследований показывают достоверную связь между наличием СД и риском возникновения как сосудистой деменции, так и болезни Альцгеймера [48, 49].

СД и ишемия нижних конечностей

При СД типа 2 поражение артерий нижних конечностей встречается в 3–5 раз чаще, чем у лиц без СД. Это обстоятельство позволило предположить наличие генетической связи между СД и атеросклеротическими процессами в артериях. Течение атеросклероза при СД гораздо агрессивнее, частота критической ишемии значительно выше, чем в остальной популяции. Около 40–50% ампутаций нижних конечностей по поводу артериальной недостаточности выполняют у больных СД.

Ишемия нижних конечностей чаще всего связана с атеросклеротическим поражением поверхностной ветви бедренной артерии; со временем может произойти окклюзия и подколенной артерии. Реже заболевание развивается на фоне сужения дистального отдела аорты, окклюзии в области бифуркации аорты или подвздошных артерий.

Наиболее ярким признаком ишемии нижних конечностей является перемежающаяся хромота (claudicatio intermittens), характеризующаяся появлением боли, чувством онемения и сжатия в мышцах ноги при нагрузке – обычно при ходьбе.

Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей при СД имеет ряд отличительных черт, поскольку в большинстве случаев ему сопутствует дистальная полинейропатия. Особенности течения хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей при СД касаются как клинической картины заболевания, включая болевую симптоматику, так и локализации поражений и прогноза. У больных с сопутствующей тяжелой сенсорной нейропатией значительно менее выражена болевая симптоматика, даже на фоне критической ишемии лишь половина пациентов предъявляют жалобы на боли покоя [50].

Исследования последних лет показали, что при СД по сравнению с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей без нарушения углеводного обмена имеет место дистальный

тип поражения, худший прогноз в отношении вероятности ампутации конечности и летальности [50].

Таким образом, для достижения успеха в лечении больных СД типа 2 и предупреждения острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений необходимы оптимальный гликемический контроль, нормализация липидного обмена, достижение целевого уровня АД, проведение регулярного обследования с целью раннего выявления СД и риска развития микро- и макрососудистых осложнений.

Литература

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates and projections. *Diabet Care* 1998; 21: 1414–31.
2. Wild S, Roglic G, Green A et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabet Care* 2004; 27: 1047–53.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет – глобальная медико-социальная проблема современности. Медицина – целевые проекты. 2007; 1: 26–9.
4. <http://www.diabetesatlas.org/content/diabetes-and-impaired-glucose-tolerance>. Assesed December 15.2009
5. Harris MI. Undiagnosed NIDDM: clinical and public health issues. *Diabet Care* 1993; 16: 642–52.
6. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM et al. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabet Care* 2002; 25: 1880–90
7. Шестакова М.В., Бутрова С.А., Сухарева О.Ю. Метаболический синдром как предвестник развития сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний. *Тер. арх.* 2007; 10: 5–8.
8. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004; 25: 1880–90.
9. Kowalska I, Prokop J, Bachorzewska-Gajewska H et al. Disturbances of glucose metabolism in men referred for coronary angiography. *Diabet Care* 2001; 24: 897–901.
10. Gu K, Cowie CC, Harris N. Diabetes and decline in Heart Disease Mortality in US. *JAMA* 1999; 281: 1291–7.
11. Quyyumi AA. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease. *Am J Med* 1998; 105: 32S–9.
12. Arbogast BW, Lee GM, Raymond TL. In vitro injury of porcine aortic endothelial cells by very low density lipoproteins from diabetic rat serum. *Diabetes* 1982; 31: 593–9.
13. Avogaro A, Calo L, Piaroli F et al. Effect of acute ketosis on the endothelial function of type 1 diabetic patients: the role of nitric oxide. *Diabet* 1999; 48: 391–7.
14. Cipolla MJ. Elevated glucose potentiates contraction of isolated rat resistance arteries and augments protein kinase C-induced intracellular calcium release. *Metabolism* 1999; 48: 1015–22.
15. Dosquet C, Wautier MF, Guillausseau PJ, Wautier JL. Monokines and endothelial cell proliferation in patients with diabetes mellitus. *Diabet Metab* 1994; 20: 37–42.
16. Elbadd TA, Khan F, Kirk G et al. Influence of puberty on endothelial dysfunction and oxidative stress in young patients with type 1 diabetes. *Diabet Care* 1998; 21: 1990–6.
17. Makimattila S, Virkamaki A, Groop PH et al. Chronic hyperglycemia impairs endothelial function and insulin sensitivity via different mechanisms in insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1996; 94: 1276–82.
18. Викулова О.К., Ярек-Мартынова И.Р., Трубицина Н.П., Шестакова М.В. Показатели вазомоторной функции эндотелия и эластичности артериальной стенки при терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента рамиприлом у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология.* 2008; 11: 47–52.
19. Чазова Т.Е., Катхурья Ю.Б. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания: факторы риска, клинические особенности, диагностика. *Мед. помощь.* 2001; 5: 28–32.
20. Арутюнов Г.П. Сахарный диабет и атеросклероз: Какова оптимальная стратегия сдерживания атеросклеротического процесса? *Сердце.* 2004; 3 (1): 36–8.
21. Morris NJ, Wang SL, Stevens LK et al. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001; 44 (Suppl. 2): S14–21.
22. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. *JAMA* 2002; 287: 2570–81.

23. Meigs JB. Epidemiology of cardiovascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2003; 40 (Suppl. 2): S358–61.
24. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1979; 241: 2035–8.
25. Шестакова М.В., Мухин Н.А., Дедов И.И. и др. Восстановление резерва фильтрационной функции почек у больных сахарным диабетом при лечении каптоприлом. *Тер. арх.* 1991; 6: 50–5.
26. Jensen T, Borch-Johnsen K, Kofoed-Enevoldsen A, Deckert T. Coronary heart disease in young type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with and without diabetic nephropathy: incidence and risk factors. *Diabetologia* 1987; 30 (3): 144–8.
27. Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Mollarius A et al. Incidence of cardiovascular disease in Type 1 (insulin-dependent) diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland. *Diabetologia* 1998; 41 (7): 784–90.
28. Шестакова М.В., Ярек-Мартынова И.Р., Иванишина Н.С. и др. Кардиоренальный синдром при сахарном диабете 1 типа: роль дисфункции эндотелия. *Кардиология.* 2005; 6: 35–41.
29. Goya WS. Serum uric acid is not an independent risk factor for coronary heart disease. *Curr Hypertens Reports* 2001; 3: 190–6.
30. Saito I, Folsom AR, Brancati FL et al. Nontraditional risk factors for coronary heart disease incidence among persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Ann Intern Med* 2000; 133: 81–91.
31. Poulsen PL, Hansen KW, Mogensen CE. Ambulatory blood pressure in the transition from normo- to microalbuminuria. *Diabetes* 1994; 43: 1248–53.
32. Бетмуханов А.А., Рылова А.К. Встречаемости СД 2 типа у больных ХСН. *Сердеч. недостаточ.* 2005; 6: 114–6.
33. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factor. *Diabet Care* 2001; 24: 1614–9.
34. Нарусов О.Ю., Лапина Ю.В., Мареев В.Ю. и др. Влияние тяжести хронической сердечной недостаточности на течение сопутствующего сахарного диабета 2-го типа. *Тер. арх.* 2009; 9: 52–7.
35. Rosei-Agabiti E, Muesan ML. Hypertensive left ventricular hypertrophy: pathophysiological and clinical issues. *Blood Pressure* 2001; 10 (5–6): 288–8.
36. Castelli W. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med* 1984; 76 (Suppl. 2 A): 4–12.
37. Sato A, Tarnow L, Parving HH. Prevalence of left ventricular hypertrophy in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1999; 42: 76–80.
38. Salmasi AM, Jepson E, Grenfell A et al. The degree of albuminuria is related to left ventricular hypertrophy in hypertensive diabetics and is associated with abnormal left ventricular filling: a pilot study. *Angiology* 2003; 54 (6): 671–8.
39. Palmieri V, Tracy RP, Roman MJ et al. Relation of left ventricular hypertrophy to inflammation and albuminuria in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2764–9.
40. Saito I, Folsom AR, Brancati FL et al. Nontraditional risk factors for coronary heart disease incidence among persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Ann Intern Med* 2000; 133: –91.
41. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in The Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabet Care* 1993; 16: 434–44.
42. Stegmayr B, Asplund K. Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective. *Diabetologia* 1995; 38: 1061–8.
43. Kagansky N, Levy S. The Role of Hyperglycemia in Acute Stroke. *Arch Neurol* 2001; 58: 1209–12.
44. Chamorro A, Vila N, Ascaso C et al. Early Prediction of Stroke Severity. *Stroke* 1995; 26: 573–6.
45. Alvarez-Sabido J, Molina CA, Montaner J et al. Effects of Admission Hyperglycemia on Stroke Outcome in Reperfused Tissue Plasminogen Activator-Treated Patients. *Stroke* 2003; 34: 1235–40.
46. Grau AJ, Weimar C, Buggle F et al. Risk Factors, Outcome, and Treatment in Subtypes of Ischemic Stroke: The German Stroke Data Bank. *Stroke* 2001; 32: 2559–66.
47. Karapanayiotides T, Piechowski-Jozwiak B, van Melle G et al. Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus. *Neurology* 2004; 11 (62): 1558–62.
48. Leibson CL, Rocca WA, Hanson VA. Risk of dementia among persons with diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 301–8.
49. Чугунова Л.А., Тарасов Е.В., Шестакова М.В. Инсульт и сахарный диабет 2-го типа. Возможности профилактики. *Тер. арх.* 2006; 10: 21–6.
50. Галстян Г.Р. Поражения нижних конечностей у больных сахарным диабетом. *Cons. Med.* 2006; 9.

Комплексная реабилитация пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с тревожно-депрессивными расстройствами

А.Н.Репин¹, Е.В.Лебедева², Т.Н.Сергиенко¹, Р.С.Карпов¹

¹НИИ кардиологии СО РАМН, ²НИИ психического здоровья СО РАМН, Томск

Резюме. У пациентов кардиологического стационара ишемическая болезнь сердца (ИБС) в 43% случаев сочетается с клинически значимыми тревожными и депрессивными расстройствами. Коморбидность коронарной болезни и тревожно-депрессивных расстройств чаще встречается у женщин, чем у мужчин (40% против 22%), и у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование. Депрессивные расстройства существенно утяжеляют течение ИБС в связи с частым развитием инфарктов миокарда, низкой толерантностью к физической нагрузке и отказом пациентов от эндоваскулярного и хирургического лечения. На фоне терапии антидепрессантами группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) наряду с редукцией тревожных и депрессивных расстройств отмечено улучшение клинического течения ИБС по синдромам стенокардии и сердечной недостаточности. При длительном приеме СИОЗС не наблюдали серьезных побочных эффектов. Предлагаемая схема совместного динамического наблюдения, лечения и реабилитации пациентов рабочей группой кардиологов и психиатров в рамках биопсихосоциальной модели реабилитации является эффективной. Она может широко использоваться в кардиологии, особенно в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, биопсихосоциальная реабилитация, тревожно-депрессивные расстройства, аффективные расстройства, антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, флувоксамин, аортокоронарное шунтирование, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика.

Comprehensive rehabilitation of patients with coronary heart disease concurrent with anxiety and depression disorders

A.N. Repin¹, E.V. Lebedeva², T.N. Sergienko¹, R.S. Karpov¹

¹Cardiology Research Institute, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences,

²Research Institute of Mental Health, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

Summary. In cardiological inpatients, coronary heart disease (CHD) is concurrent with clinical anxiety and depression disorders in 43% of cases. Comorbidity of coronary disease and anxiety and depression disorders is more frequently encountered among women than among men (40 versus 22%) and among post-aortocoronary bypass patients. Depressive disorders substantially worsen the course of CHD due to the frequent development of myocardial infarction, low exercise endurance, and patients' refusal to have endovascular and surgical treatments. Therapy with selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants caused a reduction in anxiety and depression disorders along with the improved clinical course of CHD, as evidenced from angina pectoris and heart failure. No serious side effects were observed during continuous SSRI use. The proposed regimen for the joint follow-up, treatment, and rehabilitation of patients by a working group of cardiologists and psychiatrists within a biopsychosocial model of rehabilitation is effective. It may be extensively used in cardiology, in the outpatient setting in particular.

Key words: coronary heart disease, biopsychosocial rehabilitation, anxiety and depression disorders, affective disorders, antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, fluvoxamine, aortocoronary bypass surgery, percutaneous transluminal coronary angioplasty.

Сведения об авторах:

Репин Алексей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. реабилитации НИИ кардиологии СО РАМН (E-mail: ran@cardio.tsu.ru)

Лебедева Елена Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. аффективных состояний НИИ психического здоровья СО РАМН (E-mail: lebedevaev@sibmail.com)

Сергиенко Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. реабилитации НИИ кардиологии СО РАМН (E-mail: orb3@cardio.tsu.ru)

Карпов Ростислав Сергеевич – акад. РАМН, дир. НИИ кардиологии СО РАМН (E-mail: tvk@cardio.tsu.ru)

Контактный адрес:

Репин Алексей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. реабилитации НИИ кардиологии СО РАМН (E-mail: ran@cardio.tsu.ru; ran_12@mail.ru)

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является важнейшим фактором заболеваемости и смертности населения во всем мире. В последние годы отмечаются значительные успехи в лечении ИБС и предупреждении ее тяжелых осложнений, связанные с активным внедрением высокотехнологических вмешательств на коронарных сосудах – операций аортокоронарного шунтирования (АКШ) и чрескожной транскатетерной коронарной ангиопластики (ЧТКА) со стентированием. В то же время серьезное влияние на течение и прогноз ИБС оказывают психоэмоциональные нарушения, в первую очередь тревожно-депрессивные расстройства (ТДР). Данные эпидемиологических исследований показывают, что у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) депрессия и ТДР встречаются значительно чаще, чем в среднем в популяции (20–40% против 2,5–10%) [1].

Депрессия является фактором риска развития ИБС. Она связана с заболеваниями сердечно-сосудистой системы двумя механизмами: патофизиологическим и поведенческим. Патофизиологический механизм реализуется через активацию гипоталамо-гипофизарной и симпатoadrenalовой систем, подавление активности серотонинергической системы, активацию цитокинов, простагландинов, тромбоцитов. Поведенческий механизм определяет гиподинамию, социальную изоляцию, переедание и несоблюдение диеты, курение, алкоголизацию, некомплаентность. В конечном счете развитие ТДР после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) серьезно ухудшает прогноз заболевания [2].

Воздействия вмешательств при проведении реабилитации пациентов с ИБС и сочетанными депрессивными расстройствами носят биопсихосоциальную направленность и касаются каждого из этих механизмов. Предпринимались серьезные исследования с применением антидепрессантов – селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) у пациентов с ИБС, перенесенным ИМ, коморбидными ТДР. Лечение антидепрессантом сергилином достоверно снижало риск повторного ИМ и совокупный кардиоваскулярный риск при хорошей переносимости лечения [3–5]. В то же время при значимом повышении качества жизни пациентов, нормализации настроения на фоне приема антидепрессантов не удалось показать уменьшения смертности от ИБС.

Антидепрессанты могут влиять на динамику депрессивных проявлений и симптомов ИБС через патофизиологическое воздействие (снижение активности гипоталамо-гипофизарной системы, симпатoadrenalовой системы, активацию серотонинергической системы, подавление тромбоцитарной активности), а также через влияние на поведенческие механизмы (анорексигенный эффект, повышение двигательной активности, расширение социальных контактов и планов на будущее, увеличение комплаентности) [6].

СИОЗС редко вызывают серьезные побочные эффекты, поэтому данные антидепрессанты рекомендованы в кардиологии и общей медицинской сети [7].

Сложность проведения лечения и реабилитации у данных пациентов определяется отсутствием у терапевтов и кардиологов минимальных навыков диаг-

ностики ТДР и применения антидепрессантов. Отдельным вопросом остается частота встречаемости и возможности терапии депрессий при проведении ЧТКА и АКШ, хотя многие авторы проводили диагностику и вмешательства при ТДР в кардиологии [8–10]. Наиболее перспективной нам представляется совместная работа врачей разных специальностей, направленная на предупреждение и коррекцию пограничных психических расстройств в рамках межинститутского сотрудничества [11]. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости междисциплинарного подхода к организации изучения проблемы, реализации комплексных реабилитационных программ для пациентов, страдающих ИБС и психическими расстройствами.

Цель исследования: оценить частоту встречаемости ТДР у разных групп больных ИБС, возможность и эффективность комплексной терапии и реабилитации данных пациентов при динамическом наблюдении.

Материалы и методы

В отделении реабилитации больных НИИ кардиологии СО РАМН обследованы пациенты с хронической ИБС (n=760): из них 555 (73%) мужчин и 205 (27%) женщин. Средний возраст женщин составил 64,1±9,9 года, мужчин – 57,5±9,9 года (p=0,0000001).

Обследование и ведение больных проводила комплексно рабочая группа кардиологов и психиатров (модель биопсихосоциальной реабилитации). Под биопсихосоциальной реабилитацией нами понимается система вмешательств, направленных на устранение болезненных проявлений (боли, одышки, отеков, подавленности или тревоги и др.) и восстановление нарушенного вследствие заболевания психосоциального функционирования. Подразумевается, что люди, страдающие хроническими заболеваниями, переживают свою болезнь не только как боль или нарушение функций тела. Они воспринимают болезнь сердца как состояние, угрожающее жизни. ССЗ связываются ими с ограничениями во всех основных сферах общественной жизни.

При работе в междисциплинарной команде нами использованы следующие методы: консультирование, совместное наблюдение и ведение, психотерапевтическая и психиатрическая помощь, подготовка пациентов к инвазивным вмешательствам, амбулаторное наблюдение больных, а также взаимное обучение врачей-кардиологов и психиатров.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Информированное согласие пациента на исследование.
2. Возраст старше 18 лет.
3. ИБС (стабильная стенокардия II–III функционального класса – ФК, перенесенный ИМ), диагностированная в соответствии с Национальными рекомендациями ВНОК.
4. Выявленные аффективные (депрессивные) расстройства (рубрика F3 по МКБ-X).

Критерии исключения:

1. Отказ пациента от исследования.
2. Умеренная и тяжелая деменция.
3. Другие тяжелые органические заболевания головного мозга с выраженными когнитивными наруше-

ниями (энцефалиты, менингиты, последствия черепно-мозговой травмы).

4. Психические заболевания (шизофрения, алкогольная зависимость в период употребления и др.).
5. Острый ИМ или нестабильная стенокардия.
6. Пароксизмальные нарушения ритма.
7. Хроническая почечная и/или печеночная недостаточность.

Все пациенты проходили общеклиническое и лабораторное обследование, ЭхоКГ, тест 6-минутной ходьбы (ТШХ), велоэргометрию (ВЭМ) с определением толерантности к физической нагрузке (ТФН), скрининг госпитальной шкалой тревоги и депрессии (HADS), шкалой самооценки социального функционирования. При выявлении повышенного уровня тревоги и депрессии пациенты заполняли шкалы самооценки депрессии Бека и тревоги Шихана.

При наличии симптомов психических расстройств, по данным самоопросников, и информированном согласии пациента проводили консультацию психиатра с целью уточнения диагноза и выбора способа коррекции выявленных расстройств. При диагностике расстройств тревожно-депрессивного спектра и согласии пациентов на терапию их психическое состояние оценивали с помощью стандартизированных инструментов: шкалы депрессии Монгомери–Асберга (MADRS), тревоги Гамильтона (HARS), шкалы глобального клинического впечатления (CGI), шкалы оценки побочных эффектов (UCU). Для лечения депрессивных расстройств психиатр назначал антидепрессанты из группы СИОЗС. Предпочтительной была монотерапия, чаще использовался флувоксамин (Феварин, «Сольвей-Фарма») в дозах 50–100 мг/сут в связи с наличием седативного действия у данного антидепрессанта. Пациентам также предлагали сеансы краткосрочной психотерапии с использованием гуманистического, когнитивно-поведенческого, рационального подходов.

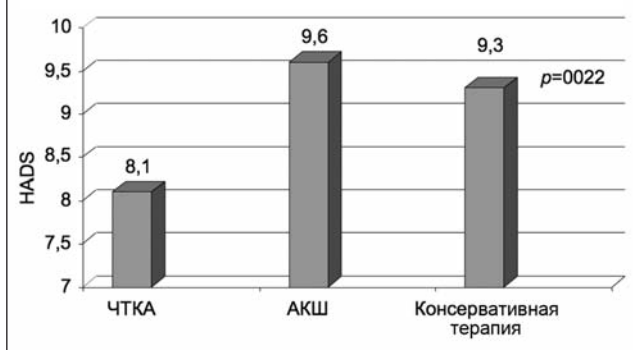
Всем пациентам проводили общепринятую консервативную терапию ИБС, включавшую антиагреганты (аспирин и клопидогрель), блокаторы β -адренорецепторов, статины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонисты кальция и нитраты при необходимости.

Далее в зависимости от выбора метода терапии ИБС были сформированы три группы пациентов: группа 1 – ЧТКА со стентированием ($n=175$); группа 2 – АКШ ($n=137$); группа 3 – консервативная терапия ($n=448$).

Всем больным проводили общепринятую консервативную терапию стенокардии и хронической сердечной недостаточности (ХСН), обучение в школах больных с ИБС, дозированные физические тренировки. Далее пациентов ориентировали на санаторный и амбулаторный этапы реабилитации. В динамике спустя 6 и 12 мес от начала наблюдения эти пациенты с депрессивными расстройствами были повторно осмотрены кардиологом и психиатром, оценено соматическое и психическое состояние, проведены повторные исследования.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ «Statistica-8,0». Для оценки параметрических данных использовали Т-критерий Стьюдента для зависимых и независимых групп; альтернативно Т-критерию при отсутствии нормального распределения признаков ис-

Рис. 1. Выраженность депрессивных симптомов по шкале HADS у пациентов с разными видами терапии ИБС.



пользовали критерий Манна–Уитни и критерий Вилкоксона, χ^2 – для оценки частот.

Результаты

Всего психиатром были осмотрены 418 человек. У пациентов с ИБС тревога выявлена в 49,6% случаев, а депрессия – в 41,6% (по шкале HADS). Средний балл по шкале социальной адаптации составил $34,9 \pm 7,2$ (затрудненная адаптация). Нарушение адаптации выявлено в деятельности, связанной с работой по дому, семейных отношениях, общении с другими людьми, имелись трудности в распоряжении своими доходами, свободным временем, отсутствовала вовлеченность в общественную жизнь.

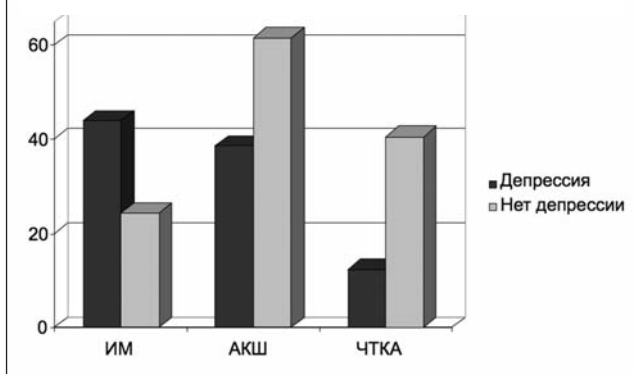
У 75% пациентов, имеющих, по данным самоопросников, симптомы депрессии и тревоги, диагноз был подтвержден клинически. Частота встречаемости ТДР у стационарной группы пациентов с ИБС составила 42,6% ($n=327$).

По шкале глобального клинического впечатления (CGI) преобладали пациенты с умеренно выраженными психическими нарушениями (50%), психическое состояние 25% пациентов было оценено как легкое, а 16,7% – как тяжелое. Следует отметить, что в 29% случаев выявленная депрессия была расценена психиатром как дистимия (т.е. длительная, более 2 лет, хронически протекающая депрессия). Соотношение мужчин и женщин составило 8:5. У женщин выявлено значимо больше тревожно-депрессивных расстройств, чем у мужчин: 40% против 22% ($p<0,05$). Выраженность ТДР достоверно более высокая у женщин, чем у мужчин: уровень тревоги по шкале HADS составил $9,3 \pm 4,1$ и $6,9 \pm 3,6$ балла соответственно ($p=0,00005$), а депрессии – $8,4 \pm 3,4$ и $6,6 \pm 3,2$ балла ($p=0,00009$). Одновременно у женщин обнаружены более высокие показатели общего холестерина, чем у мужчин: $6,4 \pm 1,28$ и $5,4 \pm 1,3$ ммоль/л соответственно ($p=0,0000013$) и уровень липопротеидов низкой плотности: $4,4 \pm 1,11$ и $3,4 \pm 1,1$ ммоль/л соответственно ($p=0,0007$).

Симптомы ТДР значимо чаще выявляли у больных, перенесших АКШ, в сравнении с группой ЧТКА (57,6% против 34,2%; $p=0,005$) и группой консервативной терапии (47,1%; $p=0,012$ соответственно). Выраженность депрессивных симптомов по шкале HADS также была существенно меньше ($p=0,022$) у пациентов с ЧТКА в сравнении с группой пациентов, перенесших АКШ (в анамнезе), а также с группой пациентов, получающих консервативное лечение (рис. 1).

Далее проанализированы различия пациентов ($n=760$) в зависимости от наличия или отсутствия де-

Рис. 2. Различия групп пациентов с депрессивными расстройствами и без таковых по наличию перенесенного ИМ, инвазивных вмешательств.



прессии: 1-я группа с депрессивными расстройствами ($n=327$), 2-я группа без депрессии ($n=433$).

Выявлено, что пациенты с депрессией были существенно ($p=0,007$) старше, чем недепрессивные ($60,4 \pm 9,9$ года против $55,3 \pm 9,6$ года). В 1-й группе соотношение мужчин и женщин составило 21%/79%, а во 2-й оно оказалось зеркально противоположным – 79%/21% ($p=0,0000001$). По длительности коронарного стажа пациенты этих двух групп не различались ($6,9 \pm 4,8$ года и $6,5 \pm 6,1$ года). Значимых различий между группами также не получено по индексу массы тела ($29,5 \pm 4,3$ и $29,1 \pm 3,6$), фракции выброса ($58,3 \pm 11,4\%$ и $58,5 \pm 11,0\%$).

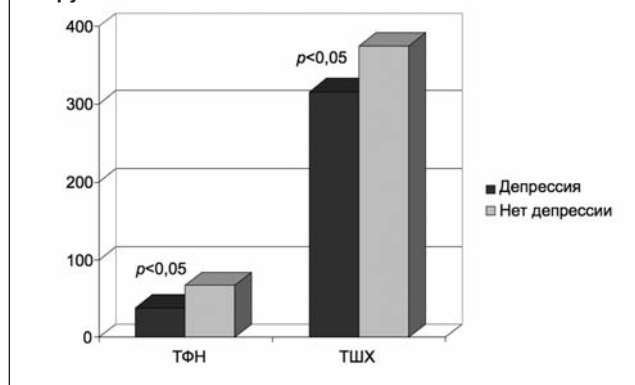
В 1-й группе 44% пациентов перенесли ИМ (рис. 2), в отличие от 24,4% пациентов 2-й группы ($p=0,005$). При этом пациенты с депрессивными расстройствами достоверно реже ($p=0,003$) подвергались оперативному лечению коронарной болезни (38,5%) в сравнении с пациентами без депрессии (61,5%). Еще более выраженные различия получены при анализе эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях: пациентам с депрессивными расстройствами намного реже проводили ЧТКА со стентированием коронарных артерий (12,5% против 40,5%; $p=0,003$).

Создается впечатление, что отказ от инвазивных вмешательств у пациентов с депрессивными расстройствами связан с пессимистическим настроением и негативной оценкой будущего или страхом смерти. Часто пациенты выражали сомнения в обоснованности вмешательств, были убеждены в неблагоприятном исходе операции или ангиопластики. Из личного опыта пребывания в кардиологических стационарах или рассказов других больных и знакомых депрессивные пациенты приводили единичные примеры негативных последствий подобного лечения, обосновывали закономерность данного явления и объясняли свое нежелание лечиться «его бесполезностью и усилением страдания».

Пациенты с верифицированным диагнозом аффективных расстройств, по сравнению с пациентами без депрессии (рис. 3), имели сниженную толерантность к физической нагрузке по данным ВЭМ ($38,1 \pm 11,7$ Вт против $67,21 \pm 13,6$ Вт; $p<0,05$) и ТШХ ($316,0 \pm 10,7$ м против $375,9 \pm 12,0$ м; $p<0,05$). Соответственно, пациенты с депрессивными расстройствами имели преимущественно III ФК стенокардии, а пациенты без депрессивных расстройств – II ФК.

Психофармакотерапия потребовалась у 244 (58,3%) больных (антидепрессанты группы СИОЗС,

Рис. 3. Различия групп пациентов с депрессивными расстройствами и без таковых по толерантности к физической нагрузке.



чаще назначали флувоксамин). Назначение антидепрессантов осуществлял врач-психиатр совместно с кардиологом. Как правило, психотропные препараты назначали на фоне проводимой терапии ИБС, дальнейшее динамическое наблюдение также осуществляли психиатр и кардиолог совместно.

Ответ на антидепрессивную терапию отмечен у 72% пациентов спустя 1 мес терапии. Следует отметить, что большинство пациентов не выдерживали рекомендованные сроки приема антидепрессантов и отменяли препараты на фоне улучшения состояния через 2–4 мес. Для динамического исследования течения ИБС и ТДР нами были отобраны пациенты с наиболее высоким уровнем комплаентности, принимавшие антидепрессанты от 2 мес до 1 года ($n=31$). Ответ на антидепрессивную терапию был отмечен у них через 1 мес после начала лечения. Соотношение мужчин и женщин составило 2:1. Средний возраст больных – $56,1 \pm 9,5$ года.

На фоне длительной антидепрессивной терапии не отмечено значимых изменений показателей билирубина, трансаминаз, глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, креатинина, электролитов сыворотки крови.

На 2-м месяце комплексной терапии в рамках биопсихосоциальной реабилитации отмечено значимое улучшение клинического течения ИБС: пациенты сообщали об уменьшении частоты и выраженности приступов стенокардии, уменьшении симптомов сердечной недостаточности, аритмий, стабилизации артериального давления.

Субъективное улучшение было подтверждено кардиологами при проведении контрольного обследования через 12 мес наблюдения (рис. 4): пациенты, получавшие антидепрессивную терапию, показали увеличение толерантности к физической нагрузке, по данным ВЭМ (с $45,9 \pm 27,5$ до $62,5 \pm 33,0$ Вт; $p<0,05$), и ТШХ (с $303,8 \pm 20,7$ до $363,3 \pm 19,9$ м; $p<0,05$).

Таковую же позитивную тенденцию имели показатели индекса массы тела (с $30,2 \pm 4,8$ до $27,5 \pm 4,4$) и окружности талии (с $94,8 \pm 8,6$ до $87,5 \pm 4,9$ см), но изменения не достигли статистической значимости, что связано, вероятно, с малым числом больных.

При этом снижения уровня общего холестерина и триглицеридов не обнаружено, что, вероятно, было связано с отказом от приема статинов.

Необходимо отметить, что данная положительная динамика течения ИБС и улучшение психического состояния являются результатом комплексной реа-

Рис. 4. Динамика толерантности к физической нагрузке на фоне длительной терапии антидепрессантами.

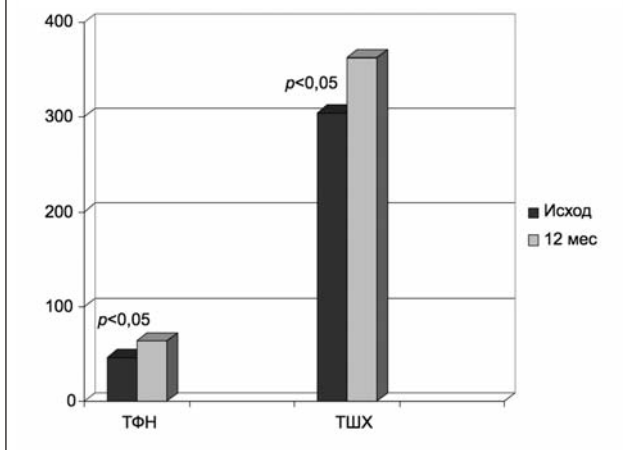
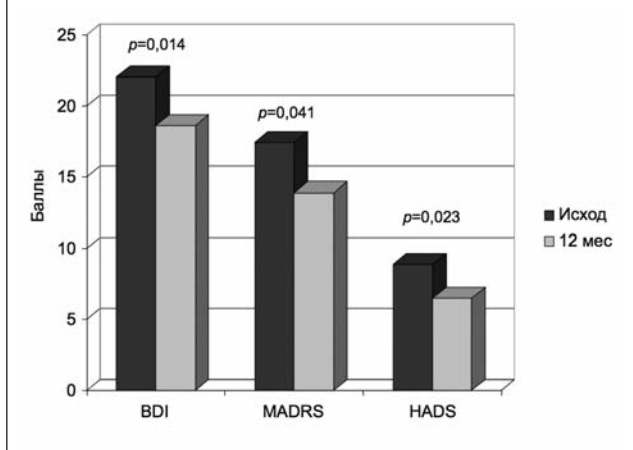


Рис. 5. Динамика психического состояния, по данным шкал, на фоне длительной терапии антидепрессантами.



билитации. Уменьшение проявлений соматического страдания и нормализация настроения связаны как с проводимой «базисной» терапией коронарной болезни (β-блокаторы, ИАПФ, аспирин и др.), так и с действием антидепрессантов и психотерапией. Мы предполагаем, что действие указанных факторов было совместным, так как редукция ТДР стимулировала больных к соблюдению режима, рекомендаций врача и аккуратному и регулярному приему лекарств.

Эффективность терапии ТДР контролировали психиатры (рис. 5). По шкалам HADS и тревоги уровень депрессии достоверно снизился с 8,9 до 6,5 балла ($p = 0,023$), подобная картина получена по шкале самооценки депрессии Бека (BDI: с 22 до 18,6 балла; $p = 0,014$) и шкале депрессии Монтгомери–Асберга (MADRS: с 17,4 до 13,9 балла; $p = 0,011$). По другим шкалам достоверных данных не получено, однако видна тенденция к уменьшению выраженности депрессии и тревоги и улучшению социальной адаптации.

В клинической картине отмечена положительная динамика психического состояния. Снизились психологические симптомы депрессии (улучшилось настроение, появилось оптимистичное видение будущего). Отмечено уменьшение страха смерти, степени выраженности и продолжительности ангинозных приступов, уменьшение выраженности сердцебиения, головных болей и болей в спине (со слов пациентов и по данным шкал, показатели которых имели тенденцию к достоверности; $p < 0,06$). Пациенты отмечали увеличение активности, работоспособности и переносимости физических нагрузок, уменьшение усталости («быстрее стал все делать», «я столько дел переделал...», «наконец построил забор», «закончил вялотекущий ремонт»). Интересным оказалось увеличение социальных контактов («я встретился с одноклассниками, которых не видел много лет»), появление новой деятельности «занялся пчеловодством, ...у пчел такие глаза», «сам вырастил овощи», «занялась домашними цветами», «открыл бизнес (продаю аквариумных рыбок)», «вступил в партию, участвовал в проведении выборов в местное самоуправление» и т.д. На фоне терапии улучшились способности пациентов различать ангинозную и неангинозную боли, а также изменение отношения к приступам стенокардии («научился жить с этой болью»).

Средний показатель эффективности терапии по CGI составил $6,8 \pm 4,4$ балла, что означает умеренное

улучшение с выраженностью побочных эффектов с умеренным влиянием на деятельность больного.

Из побочных эффектов, не нарушающих повседневное функционирование, следует отметить тошноту (12,9%), сонливость (9,6%), они были слабо выражены и прекращались на 2-й неделе лечения. Некоторые из выявленных побочных эффектов привели к отказу от лечения: боли в животе – 3,2%, усиление болей за грудиной – 6,4% (связь с приемом антидепрессанта неоднозначна, это могло быть проявлением коронарной болезни или побочным эффектом других принимаемых пациентами препаратов). Усиления суицидального поведения на фоне терапии не отмечено. В целом 97% пациентов с хронической ИБС при терапии ТДР субъективно отмечали отчетливое улучшение показателей сердечно-сосудистой системы.

Причиной отказа от терапии чаще всего являлись финансовые проблемы и нежелание принимать много лекарств.

Таким образом, клинически значимые тревожно-депрессивные расстройства выявляются у каждого 2–3-го пациента с хронической ИБС, а каждый пятый нуждается в длительной антидепрессивной терапии. Сочетание ИБС и аффективных расстройств чаще встречается у женщин и больных, перенесших операцию АКШ. Кроме того, на фоне ТДР, как правило, прогрессирует дислипидемия. Ранее коллеги-психиатры при описании различных вариантов и особенностей течения депрессивных расстройств указывали на высокую распространенность и коморбидность депрессий, а также на преобладание женщин над мужчинами (66,2% против 33,8%; $p < 0,001$) [12]. Мы получили аналогичные результаты. Кроме того, анализ наших данных показывает, что при наличии депрессивных расстройств больные в 2 раза чаще переносят ИМ, но вместе с тем избегают эндоваскулярного и хирургического лечения ИБС, что не может не сказаться на клиническом течении и прогнозе ССЗ.

Терапия антидепрессантами СИОЗС приводит к редукции аффективной симптоматики и оказывает влияние на течение ИБС при проведении комплексной терапии коронарной болезни (отмечается субъективное увеличение толерантности к физической нагрузке, что также подтверждается результатами ВЭМ; увеличивается степень приверженности диете с

уменьшением индекса массы тела и окружности талии). При длительном приеме антидепрессантов не отмечено серьезных побочных эффектов или изменения основных биохимических показателей крови.

Несмотря на хорошую степень терапевтических отношений и уровень доверия врачам, приверженность терапии у пациентов с хронической ИБС и аффективными расстройствами остается низкой. Это касается приема не только антидепрессантов, но и антиангинальных препаратов. В отношении антидепрессантов ситуация осложняется субъективным улучшением самочувствия спустя месяц после начала приема и традицией «принимать лечение курсами», что приводит к преждевременной отмене препарата и возвращению прежней симптоматики с риском развития резистентности состояния к терапии. Данные трудности уже отмечены ранее проведенными исследованиями [8, 10].

Для увеличения комплаентности следует проводить обучение пациентов по механизмам развития ИБС, влияние назначаемых препаратов на конкретный патофизиологический механизм с акцентом на длительность приема. Необходимо рассматривать вопрос о снижении количества назначаемых на длительный период препаратов за счет представителей с продолжительным периодом полувыведения, комбинированных средств, препаратов, имеющих хорошую переносимость, и «выгодных» в каждом конкретном случае побочных эффектов. Как отмечали ранее отечественные кардиологи и психиатры, продолжение исследований в направлении коррекции депрессивных и психосоциальных нарушений представляется совершенно необходимым, так как именно депрессия часто становится основным фактором, определяющим прогноз при ССЗ [13, 14]. Наблюдение и реабилитация больных с ИБС продолжают нашей группой в условиях НИИ кардиологии и на амбулаторном этапе. Нам представляется, что наиболее эффективным вариантом оказания помощи пациентам с коморбидными ССЗ и психическими нарушениями является работа междисциплинарной команды и разработка комплексных реабилитационных программ в рамках биопсихосоциальной модели реабилитации.

Выводы

1. Хроническая ИБС у стационарных больных в 43% случаев сочетается с клинически выраженными тревожно-депрессивными расстройствами.
2. ИБС сочетается с тревожно-депрессивными расстройствами чаще у женщин, чем у мужчин (40% против 22%), и преобладает среди лиц, перенесших операцию АКШ (до 58%).
3. Больные ИБС в сочетании с депрессивными расстройствами обнаруживают склонность к неблагоприятному развитию коронарной патологии: данные лица в 2 раза чаще переносят ИМ, отмечается низкая толерантность к физической нагрузке, при

этом пациенты на фоне депрессии стремятся избегать эндоваскулярных и хирургических методов лечения ИБС.

4. На фоне проводимой терапии антидепрессантами отмечено существенное улучшение клинического течения ИБС по синдромам стенокардии и сердечной недостаточности, значимая редукция тревожно-депрессивной симптоматики.
5. На протяжении года наблюдения не отмечено серьезных побочных эффектов терапии СИОЗС у больных с ИБС, наиболее частыми причинами отказа от лечения были субъективные (стоимость лекарств или нежелание принимать препараты).
6. Предлагаемая схема совместного динамического наблюдения больных рабочей группой кардиологов и психиатров в рамках биопсихосоциальной модели реабилитации является эффективной и применимой для широкого использования в кардиологии.

Литература

1. Wuslin L, Vaillant G, Wells V. A systematic review of the mortality of depression. *Psychosom Med* 1999; 61: 6–17.
2. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91: 999–1005.
3. Taylor CB, Youngblood M E, Catellier D et al. Effects of Antidepressant Medication on Morbidity and Mortality in Depressed Patients After Myocardial Infarction. ENRICH trial. *Arch Gen Psychiat* 2005; 62: 792–8.
4. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina [SAD-HART]. *JAMA* 2002; 288: 701–9.
5. Mohapatra PK et al. Effectiveness of sertraline in treatment of depression in a consecutive sample of patients with acute myocardial infarction: six month prospective study on outcome. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2005; 9(1): 26.
6. Swenson JR, Doucette S, Fergusson D. Adverse cardiovascular events in antidepressant trials involving high-risk patients: a systematic review of randomized trials. *Can J Psychiat* 2006; 51(14): 923–9.
7. Позднова Г.В. Современные подходы к диагностике и лечению депрессивного спектра в общепсихиатрической практике. Методическое пособие для врачей. Кардиоваск. тер. и профил. 2007; 1 (прил.): 23.
8. Оганов Р.Г., Позднова Г.В., Шальнова С.А., Деев А.Д. Депрессивные расстройства в общепсихиатрической практике по данным исследования КОМПАС: взгляд кардиолога. *Кардиология* 2005; 8: 38–44.
9. Гарганеева Н.П., Белокрылова М.Ф. Основные симптомокомплексы и условия формирования невротических и аффективных расстройств у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Сиб. мед. журн.* 2009; 4(вып. 2): 11–7.
10. Лебедева Е.В., Сергиенко Т.Н., Ретин А.Н. Флувоксамин в терапии депрессивных расстройств у пациентов хронической ИБС в условиях кардиологического отделения. *Сиб. мед. журн.* 2009; 24, 4 (вып. 2): 18–21.
11. Куприянова И.Е., Семке В.Я. Качество жизни и превентивная психиатрия. Томск, 2007.
12. Семке В.Я., Счастный Е.Д., Сымуткин Г.Г. Аффективные расстройства. Региональный аспект. Томск, 2004.
13. Смуглевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М.: МИА, 2003.
14. Оганов Р.Г., Калинина А.М., Поздняков Ю.М. Профилактическая кардиология (руководство для врачей). М.: Медицина, 2007.

Изучение эффективности и безопасности терапии Ладастеном у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Ф.Ю.Копылов, Ю.М.Никитина, Е.А.Макух, А.Л.Сыркин

Кафедра профилактической и неотложной кардиологии ФППОВ, клиника кардиологии
Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова

Резюме. Проведено исследование по изучению эффективности и безопасности терапии новым антиастеническим препаратом Ладастен. Полученные данные свидетельствуют о высоком уровне безопасности, эффективности и хорошей переносимости Ладастена при лечении астении и расстройств астенического спектра, формирование которых связано с сердечно-сосудистой патологией.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая патология, астения, антиастенические средства.

Study of the efficiency and safety of Ladasten therapy in patients with cardiovascular disease

F.Yu. Kopylov, Yu.M. Nikitina, E.A. Makukh, A.L. Syrkin

Department of Preventive and Emergency Cardiology, Faculty for Postgraduate Education of Physicians,
I.M. Sechinov First Moscow State Medical University

Summary. A trial was carried out to study the efficiency and safety of therapy with the new antiasthenic drug Ladasten. The findings suggest its high safety and efficiency and good tolerability of Ladasten in the treatment of asthenia and asthenic spectrum disorders, the development of which is associated with cardiovascular disease.

Key words: cardiovascular pathology, asthenia, antiasthenic means.

Сведения об авторе:

Копылов Филипп Юрьевич – канд. мед. наук, доц., зав. учебной частью каф. профилактической и неотложной кардиологии ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Сыркин Абрам Львович – чл.-кор. РАЕН, проф., д-р мед. наук, зав. каф. профилактической и неотложной кардиологии ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Одним из самых распространенных в практике кардиолога синдромов является астения. Традиционный подход к лечению астенического синдрома, включающий в себя в ряде случаев применение психотропных препаратов (антидепрессантов, нейролептиков и ноотропов) не всегда достаточно эффективен, в связи с чем активно ведутся разработки новых лекарственных средств.

Одним из новых антиастенических средств является препарат Ладастен. Фармакологические эффекты Ладастена определяются следующими механизмами: основной активирующий эффект Ладастена связан с усилением выброса и биосинтеза дофамина. Селективный анксиолитический эффект Ладастена объясняется его ГАМКергической медиацией. В качестве важного компонента действия Ладастена отмечаются также иммуностимулирующие и актопротекторные эффекты.

Цель исследования: оценка эффективности, безопасности и переносимости Ладастена при лечении широкого круга астенических нарушений и расстройств астенического спектра, формирующихся у пациентов с проявлениями ишемической болезни сердца – ИБС: стенокардией напряжения I–III функциональных классов, постинфарктным кардиосклерозом, состояниями после аортокоронарного шунтирования (АКШ), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I–IIБ стадии, в том числе сочетающихся с гипертонической болезнью (ГБ) I–III стадии.

Из исследования исключались пациенты с нестабильной стенокардией, острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда в острой/подострой стадии, жизнеугрожающими нарушениями ритма и проводимости на момент исследования или в анамнезе, больные с WPW и CLC синдромами, воспалительными заболеваниями сердца (эндокардит, миокардит, перикардит), первичными и вторичными кардиомиопатиями, ХСН III стадии, наличием проявлений декомпенсации печеночной и почечной недостаточности, эндокринной патологии или других серьезных прогрессирующих заболеваний, злокачественными новообразованиями, органическими заболеваниями центральной нервной системы (ЦНС), рядом психических заболеваний (шизофрения, а также наличие в настоящее время и в анамнезе бредовой ипохондрии, маниакальных фаз, галлюцинационно-бредовых приступов, эпилепсии или эписиндрома), женщины в период беременности и лактации.

Дизайн исследования: рандомизированное открытое контролируемое клиническое исследование проводилось в двух параллельных группах (основной и контрольной). При формировании групп исследования использовался метод стратификационной рандомизации с помощью таблиц случайных чисел по методу конвертов. Были сформированы 2 группы (2:1), сравнимые по полу, возрасту, соматическим заболеваниям и психическим расстройствам:

- 1) в основной группе (n=24) пациенты получали Ладастен в сочетании с базисной кардиотропной терапией;
- 2) в контрольной группе (n=12) пациенты получали базисную кардиотропную терапию (без Ладастена).

После получения результатов первичного скрининга и установления соответствия критериям включения Ладастен был назначен пациентам экспериментальной (основной) группы в дозе 100 мг/сут дополнительно к базисной кардиотропной терапии. Продолжительность лечения составляла 28 дней. В контрольной группе больные продолжали получать рекомендованную схему, включающую только базисную кардиотропную терапию.

Материалы и методы

Для психометрической оценки использовались 2 карты с набором валидных шкал: карта врача и карта пациента. Таким образом, были использованы шкалы, содержащие объективные и субъективные оценки степени выраженности и клинических особенностей астении и ассоциированных психопатологических нарушений (в данном случае – небредовой ипохондрии).

Для оценки эффективности в динамике врачом заполнялась шкала общего клинического впечатления CGI: (CGI-I и CGI-S). Шкала общего клинического впечатления CGI (Clinical Global Impression) позволяла количественно оценить эффективность препарата по совокупности экспертных оценок. Шкала состоит из двух частей, каждая часть из 7 пунктов оценивается врачом. Первая часть оценивает степень выраженности (тяжести) расстройства от 1 балла (нормален, не болен) до 7 баллов (наиболее тяжелая возможная степень выраженности расстройств – «очень тяжело болен»); вторая часть оценивает динамику состояния (степень клинического улучшения или ухудшения) от 1 балла (очень большое улучшение) до 7 баллов (очень большое ухудшение). В данном исследовании шкала используется для получения клинической и количественной оценок эффективности препарата с целью получения информации о полноте редукции симптоматики. Для оценки эффективности в динамике и определения согласованности оценок пациентом заполнялись: шкала общего клинического впечатления (PGI) пациента, шкала оценки астении (MFI-20), шкала оценки астении (FAS-10) с целью ее валидации, визуальная аналоговая шкала астении (VAS-A) с субшкалами. Для оценки эффективности Ладастена в начале и в конце терапии пациентами были заполнены стандартизованная госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). Шкала общего впечатления пациента PGI позволяет получить субъективную оценку динамики своего состояния пациентом. Изменение состояния на протяжении курса лечения оценивается по пятибалльной шкале Общего впечатления пациента. Шкала оценки астении MFI-20 (The Multidimensional Fatigue Inventory) позволяет получить субъективную количественную оценку общей тяжести астении и ее различных аспектов. Данная шкала, разработанная группой нидерландских ученых E.Smets, B.Garssen, B.Bonke, J.Haes (1994 г.), состоит из 20 утверждений, отражающих разные составляющие астении: общую астению, физическую астению, пониженную активность, снижение мотивации и психическую астению. Каждая из

5 перечисленных субшкал содержит 4 пункта и составлена таким образом, чтобы свести на нет влияние субъективного фактора. Каждая такая субшкала содержит 2 пункта, подтверждающих астению, и два пункта опровергающих ее. Наивысший балл отражает самую высокую тяжесть астении. Оценка субшкалы является суммой баллов отдельных составляющих ее пунктов и может варьировать в интервале от 4 до 20 баллов. Клинически выраженная астения считается при превышении 12 баллов по любой субшкале; а также при общем балле больше 60. Визуальная аналоговая шкала астении VAS-A (a Visual Analogue Scale measuring fatigue) позволяет получить количественную оценку субъективной тяжести физической и психической усталости, истощаемости. Шкала ранжирована от 0 (нет усталости) до 10 (самая тяжелая усталость), таким образом, что более высокий балл свидетельствует о большей выраженности усталости – основного проявления астении. Госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии HADS позволяет получить количественную оценку субъективной тяжести тревожных и депрессивных нарушений (часто отмечаемых при нозогенных реакциях), при подсчете количества баллов по вопросам, характеризующим тревожные и депрессивные расстройства в отдельности.

На каждом визите исследования в 2-х группах врачом-кардиологом проводился стандартный контроль артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), а в период скрининга и на завершающем визите (после окончания терапии) с целью оценки переносимости, безопасности и толерантности к физическим нагрузкам проводилось комплексное кардиологическое обследование, включающее суточный мониторинг ЭКГ и АД, эхокардиография. В начале и в конце исследования проводилось изучение данных лабораторных анализов (общие анализы крови и мочи, биохимические показатели).

Статистический анализ был осуществлен с помощью лицензионных статистических программных пакетов SPSS 13.0 for Windows, Statistica 7.0 for Windows. Использованы непараметрические критерии для оценки достоверности межгрупповых различий зависимых и независимых (при сравнении подгрупп) выборок. Для всех применяемых критериев уровень значимости устанавливается на уровне $p < 0,05$. Оценка внутригрупповой эффективности терапии проведена с использованием критерия Уилкоксона для парных выборок (попарное сравнение зависимых выборок). Анализ различий между основной и контрольной группами проведен с использованием критерия Манна–Уитни.

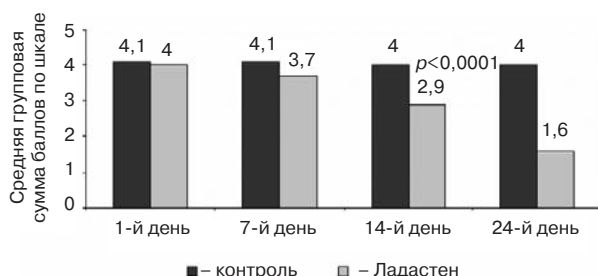
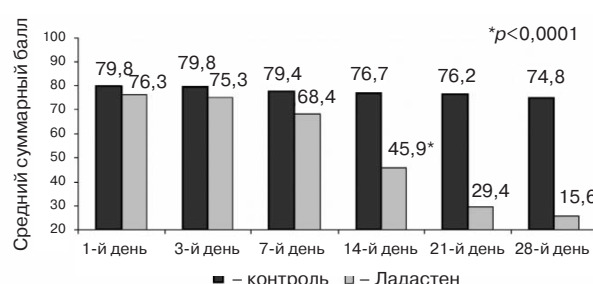
Характеристика выборки исследования

Выборка была сформирована по обращению в клинику кардиологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова. В исследование были включены 36 пациентов (средний возраст $61,5 \pm 9,2$ года; 16 мужчин, 20 женщин), находящиеся на стационарном и амбулаторном лечении по поводу ИБС и ГБ с сопутствующими пограничными психическими и психосоматическими расстройствами, включающими субклинические астенические нарушения и расстройства астенического спектра: соматогенную астению, ряд нозогенных реакций (табл. 1).

Таким образом, данные о долевом распределении

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов в группах

Показатель	Значения показателя	
	Основная группа (n=24)	Контрольная группа (n=12)
Возраст, лет, среднее значение	60,7	62,3
Пол, число	М – 8, Ж – 16	М – 8, Ж – 4
Стенокардия напряжения II ФК	11 (45,8%)	7 (58,3%)
Стенокардия напряжения III ФК	6 (25,0%)	3 (25,0%)
Постинфарктный кардиосклероз	7 (29,2%)	6 (50,0%)
ГБ II стадия	17 (70,8%)	4 (33,3)
ГБ III стадия	4 (16,7%)	6 (50%)
Недостаточность кровообращения IIA стадия	6 (25,0%)	2 (16,7%)
Недостаточность кровообращения IIB стадия	6 (25,0%)	2 (16,7%)
Фибрилляции предсердий пароксизмальная форма	6 (25,0%)	5 (41,7%)
Фибрилляции предсердий постоянная форма	7 (29,2%)	1 (8,3%)
Соматогенная астения	10 (41,7%)	6 (50,0%)
Нозогенная астеноневротическая реакция	8 (33,3%)	2 (16,7%)
Нозогенная астеноипохондрическая реакция	4 (16,7%)	3 (25,0%)
Нозогенная астеносубдепрессивная реакция	2 (8,3%)	1 (8,3%)
Нозогенные реакции с астенией	14 (58,3%)	6 (50,0%)
Исходный средний балл по CGI-S	4,2	4,3
Исходный средний суммарный балл по MFI-20	76,1	80,2

Рис. 1. Динамика среднего группового балла по шкале CGI-S в ходе терапии.

Рис. 2. Динамика среднего суммарного балла астении по шкале MFI-20.


соматических синдромов свидетельствуют о сходстве основной и контрольной выборок. По ключевым социодемографическим, клиническим и психометрическим параметрам (исходный балл CGI-S, MFI-20, VAS) основная и контрольная группы сопоставимы (табл. 1).

Результаты исследования

Оценка эффективности проводилась на основе анализа данных психометрических шкал

При анализе шкалы CGI-S достоверные межгрупповые различия в группах «Ладастен», «контроль» регистрируются на 2-й неделе терапии ($p \leq 0,0001$). Если вначале терапии исходный балл в группах свидетельствовал о преобладании умеренно выраженных астенических нарушений, то через 2 нед терапии в ос-

новной выборке было отмечено существенное улучшение с преобладанием «пограничных» или «легкой степени» нарушений (рис. 1).

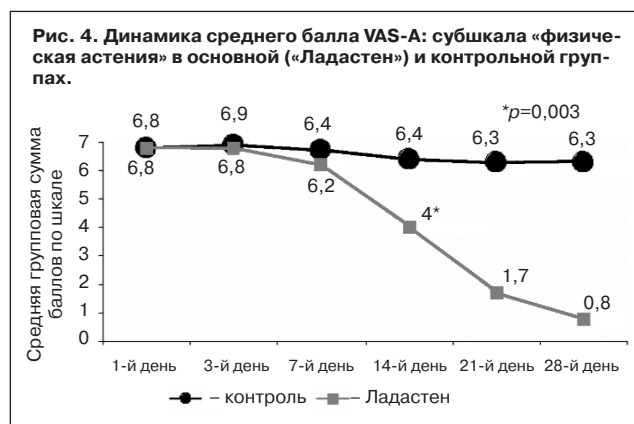
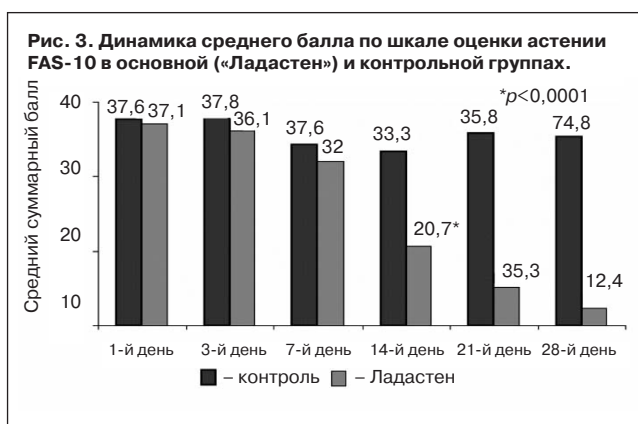
Отмечается высокая согласованность субъективных (мнение пациента) и объективных (мнение врача) оценок результатов терапии (совпадение оценок по шкалам оценки терапевтической динамики CGI-I и PGI): к концу лечения (28-й день) у 21 (87,5%) больного основной группы отмечено совпадение с мнением врача о степени улучшения. Это объясняет высокую комплаентность больных к приему препарата.

Сравнительная оценка динамики средних общих баллов по шкале MFI-20 на визитах исследования также выявила различия выраженности астении в основной и контрольной группах. Статистически значимые межгрупповые различия в группах «Ладастен»/«контроль» достигаются на 2-й неделе те-

Таблица 2. Динамика инструментальных результатов обследования в основной («Ладастен») выборке

	До лечения	После лечения	p
Эхокардиография			
КДР, мм	5,4	5,37	н.д.
КСР, мм	3,37	3,39	н.д.
ЛП, мм	4,39	4,41	н.д.
МЖП, мм	1,04	1,06	н.д.
ЗСЛЖ, мм	1,06	1,06	н.д.
Е/А	1,19	1,19	н.д.
Фракция выброса, %	50,3	51	н.д.
Суточное мониторирование АД, мм рт. ст.			
АД систолическое среднесуточное	135,7	131,2	н.д.
АД диастолическое среднесуточное	83,8	80	н.д.
Индекс времени, %	32	30,1	н.д.
Суточное мониторирование ЭКГ			
ЧСС средняя за сутки	74,3	72,1	н.д.
ЧСС макс за сутки	121,3	125,4	н.д.
ЧСС мин за сутки	59,7	58,3	н.д.

Примечание. КДР – конечно-диагностический размер; КСР – конечно-систолический размер; ЛП – левое предсердие; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка.



рации с очень высокой степенью достоверности ($p \leq 0,0001$) и сохраняются до конца лечения (рис. 2).

При анализе данных шкалы FAS-10 обнаружено, что выраженность астенических расстройств статистически достоверно и клинически значимо (выраженность астенических расстройств менее 24 баллов) снижается на 2-й неделе терапии в группе «Ладастен» ($p \leq 0,0001$) (рис. 3).

Статистически значимые различия между группами «Ладастен» и «контроль» при анализе шкалы VAS-A (физическая астения) также достигаются на 2-й неделе лечения ($p = 0,003$) (рис. 4). Аналогичная картина отмечается при анализе динамики психической астении по шкале VAS-A (рис. 5).

Анализ динамики тревожных и депрессивных нарушений в ходе терапии Ладастеном выявил редукцию тревоги и депрессии по данным HADS. По завершении терапии наблюдается значимая с очень высокой степенью достоверности ($p \leq 0,0001$) редукция среднего группового балла по субшкале «депрессия» в группе «Ладастен», в группе «контроль» статистически и клинически (снижение среднего балла менее

7) значимого улучшения не происходит.

Также отмечена значимая с очень высокой степенью достоверности ($p \leq 0,0001$) редукция среднего группового балла по субшкале «тревога» в группе «Ладастен», в то время как в группе «контроль» наблюдается повышение среднего группового балла. Полученные результаты следует оценивать с учетом исходно низких, клинически не значимых (менее 7 баллов) показателей по субшкале «тревога» в обеих группах. Однако даже при незначительной выраженности тревожных расстройств различия финальных показателей субшкалы «тревога» в основной и контрольной группах также являются статистически значимыми ($p \leq 0,0001$).

Оценка безопасности и переносимости Ладастена

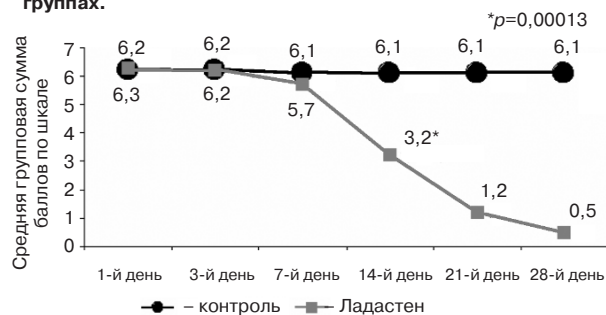
В изученной выборке достоверных изменений лабораторных показателей, а также инструментальных методов обследования до и после лечения Ладастеном получено не было. Сравнение стартовых и заключительных данных общего анализа кро-

ви (гемоглобин, лейкоциты, СОЭ) и биохимического анализа крови свидетельствует об отсутствии негативного влияния на основные лабораторные показатели. С целью оценки переносимости и безопасности проводилось комплексное инструментальное кардиологическое обследование, включающее суточный мониторинг ЭКГ и АД, эхокардиографию. Статистически достоверных различий в динамике показателей эхокардиографического исследования, цифр АД и основных показателей суточного мониторингирования ЭКГ не получено, что свидетельствует о хорошей переносимости и безопасности Ладастена (табл. 2).

Безопасность оценивалась на основании учета нежелательных явлений и отклонений лабораторных показателей, принимая во внимание степень их выраженности, серьезность, длительность и возможную связь с терапией Ладастеном. Препарат продемонстрировал хорошую переносимость: побочных эффектов (резкого повышения активности в первые 3–7 дней, тахикардия, повышение АД, сокращение продолжительности сна или изменение его привычного ритма) не отмечено. Аллергических реакций не зарегистрировано, случаев отмены препарата не отмечено.

Заключение

Рис. 5. Динамика среднего балла VAS-A: субшкала «психическая астения» в основной («Ладастен») и контрольной группах.



Полученные данные свидетельствуют о высоком уровне безопасности, эффективности и хорошей переносимости Ладастена при лечении астении и расстройств астенического спектра (соматогенной астении, нозогений), формирование которых связано с распространенной сердечно-сосудистой патологией. Учитывая высокую комплаентность больных и удобство перорального приема можно рекомендовать препарат Ладастен для использования при лечении астении у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Медикаментозные средства в реабилитации больных после инфаркта миокарда: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

А.С.Галявич

Казанский государственный медицинский университет

Резюме. В работе проведен анализ применения ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) у больных после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ). Представлены данные контролируемых исследований, показывающих обоснованность применения ИАПФ для улучшения прогноза больных. Сделан вывод о том, что назначение врачом ИАПФ больным после ИМ с явной или бессимптомной дисфункцией левого желудочка, а также больным сахарным диабетом (при отсутствии противопоказаний) является неоправданным.

Ключевые слова: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность.

Medicines in the rehabilitation of patients after myocardial infarction: angiotensin-converting enzyme inhibitors

A.S. Galyavich

Kazan State Medical University

Summary. The paper analyzes the use of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors in patients after prior myocardial infarction. It presents the data of controlled studies, which indicate that it is warranted to use ACE inhibitors to improve prognosis in patients. It is concluded that it is unreasonable for a physician not to prescribe ACE inhibitors to post-myocardial infarction patients with obvious or asymptomatic left ventricular dysfunction and to diabetic patients (if no contraindications).

Key words: angiotensin-converting enzyme inhibitors, myocardial infarction, heart failure.

Сведения об авторе:

Галявич Альберт Сарварович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии Казанского государственного медицинского университета

Инфаркт миокарда (ИМ) является одним из наиболее тяжелых острых проявлений ишемической болезни сердца (ИБС). При возникновении ИМ происходит значительная нейрогуморальная активация, в том числе повышается уровень ангиотензина II (по некоторым данным, более чем в 8 раз) [1]. Развивается ремоделирование левого желудочка (ЛЖ), выражающееся в изменении конфигурации полости и нарушении сократительной функции сердца. Ряд последовательных механизмов, приводящих к возникновению ремоделирования, представлен на схеме.

В 1985 г. впервые было показано, что ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) каптоприл уменьшает степень выраженности ремоделирования ЛЖ [2]. Эти данные послужили основой для применения ИАПФ в дальнейшем при ИМ с целью профилактики ремоделирования сердца.

Первое крупное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, посвященное влиянию ИАПФ каптоприла на ремоделирование ЛЖ при ИМ, было закончено в 1992 г. (исследование SAVE – Survival And Ventricular Enlargement) [3]. В эхокардиографическом подысследовании, включившем 420 человек, была проведена оценка функции ЛЖ через 1 год после лечения каптоприлом или плацебо. Площади конечного систолического и конечного диастолического объемов ЛЖ в группе каптоприла ока-

зались на 3 см² меньше, чем в группе плацебо. Таким образом, впервые ИАПФ каптоприл доказал способность сохранять функцию ЛЖ после перенесенного ИМ, что было подтверждено с помощью эхокардиографического метода.

Проведен метаанализ влияния ИАПФ на ремоделирование ЛЖ в острой стадии ИМ [4]. Были проанализированы 3 исследования, объединившие 845 человек из исследований CATS, CAPTIN, FAMIS, в которых применяли ИАПФ каптоприл (в первых двух) и фозиноприл (в последнем). Проведенный анализ не продемонстрировал суммарного достоверного влияния этих ИАПФ на конечные систолический и диастолический объемы ЛЖ.

В подысследование GISSI-3 включены 6405 больных, которым было проведено 3-кратное эхокардиографическое исследование – вначале, через 6 нед и через 6 мес – для оценки влияния лизиноприла на ремоделирование ЛЖ после ИМ. Было показано, что применение лизиноприла приводит к уменьшению дилатации ЛЖ [5].

Имеются исследования по изучению влияния ИАПФ на ремоделирование ЛЖ в отдаленном периоде ИМ. К одним из них относится исследование SOLVD [6]. В этом исследовании около 70% больных имели в анамнезе ИМ. В эхокардиографическом подысследовании в группе, включавшей 301 пациента,

Таблица 1. Некоторые исследования по применению ИАПФ при ИМ

Исследование	ИАПФ	Число пациентов	Продолжительность исследования	Смертность, %	
				плацебо	ИАПФ
AIRE	Рамиприл	2006	15 мес	22,4	16,8
CONSENSUS 2	Эналаприл	6090	6 мес	10,2	11
GISSI-3	Лизиноприл	18 895	6 нед	7,1	6,3
ISIS-4	Каптоприл	58 050	5 нед	7,7	7,2
SAVE	Каптоприл	2231	42 мес	24,6	20,4
TRACE	Трандолаприл	1749	24–50 мес	42,3	34,7

Таблица 2. Применение ИАПФ при ХСН

Показания	Класс	Уровень
Все больные сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса ЛЖ	I	A
Явная или скрытая систолическая дисфункция ЛЖ после острого ИМ	I	A
Бессимптомная систолическая дисфункция ЛЖ (фракция выброса менее 40–45%) без ИМ в анамнезе	I	A
Диастолическая сердечная недостаточность	Ila	C

Таблица 3. Применение ИАПФ при ИМ

Показание	Класс	Уровень
Острый ИМ, первые 24 ч		
Высокий риск (сердечная недостаточность, дисфункция ЛЖ, не проводилась реперфузия, обширный инфаркт)	I	A
Все больные	Ila	A
Острый ИМ (>24 ч), постинфарктный кардиосклероз		
Сердечная недостаточность и бессимптомная дисфункция ЛЖ (фракция выброса <45%)	I	A
Больные сахарным диабетом группы высокого риска	I	A

который получал эналаприл, проводили повторную оценку функции сердца через 4 и 12 мес. В группе плацебо в отличие от группы эналаприла произошло достоверное увеличение конечных систолического и диастолического объемов, а также массы миокарда ЛЖ. Таким образом, ИАПФ эналаприл предупреждал развитие дилатации ЛЖ и увеличение его массы в отдаленном периоде после ИМ.

В 1993 г. были получены данные по применению ИАПФ рамиприла при ИМ у больных с явной сердечной недостаточностью (исследование AIRE) [7]. Это исследование показало, что применение ИАПФ у больных с проявлениями сердечной недостаточности при ИМ приводит к снижению смертности.

В 1995 г. было закончено исследование TRACE по применению ИАПФ трандолаприла у больных с дисфункцией ЛЖ после ИМ, продемонстрировавшее снижение смертности на фоне приема ИАПФ [8].

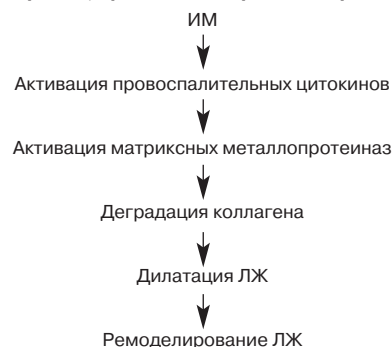
Ряд исследований по применению ИАПФ при ИМ приведен в табл. 1.

Как видно, в большинстве исследований ИАПФ продемонстрировали способность уменьшать смертность после ИМ.

Противопоказания к применению ИАПФ

ИАПФ противопоказаны при беременности (тератогенный эффект), двустороннем стенозе почечных артерий (снижение почечного кровотока и провоцирование почечной недостаточности), гиперкалиемии.

Изменения при ИМ, приводящие к ремоделированию.



С осторожностью ИАПФ следует применять при гемодинамически значимых митральном или аортальном стенозе (вазодилатация при фиксированном минутном объеме крови может привести к выраженной гипотензии); при наличии сухого кашля (появление побочного действия будет «прикрыто» собственным кашлем); высокосолевой диете (нивелирование действия ИАПФ из-за стимуляции ренин-ангиотензиновой системы); сверхдиурезе (вазодилатация при уменьшенном объеме крови может привести к длительному и резкому снижению уровня артериального давления – АД).

Побочные эффекты ИАПФ

Побочные эффекты ИАПФ можно разделить на 2 группы: 1) общие и 2) характерные для ИАПФ.

К общим побочным эффектам ИАПФ относятся: головная боль, головокружение, кожная сыпь, утомляемость.

К характерным для ИАПФ побочным эффектам относятся: сухой кашель, ангионевротические отеки, гиперкалиемия, почечная недостаточность. Для высоких доз каптоприла (более 150 мг/сут) были описаны такие побочные эффекты, как нейтропения, протеинурия, извращение вкуса.

Сухой кашель встречается, по различным данным, в 1–30% случаев, причем в 2% кашель является поводом для отмены препарата [9]. Причиной кашля считают раздражение нервных окончаний бронхов брадикинином, который избыточно накапливается в легких в результате блокирования его распада ИАПФ.

Ангионевротические отеки, вероятно, связаны с подкожными эффектами брадикинина [10].

Гиперкалиемия при применении ИАПФ возникает в результате уменьшения уровня (блокирования) альдостерона, который в норме должен выводить калий.

В табл. 2 и 3 представлены рекомендации и степень обоснованности применения ИАПФ при хронической сердечной недостаточности (ХСН) и ИМ, разработанные экспертами Европейского общества кар-

Таблица 4. Практические рекомендации по применению ИАПФ при сердечной недостаточности**Показания к назначению ИАПФ**

- Все больные сердечной недостаточностью и бессимптомной дисфункцией ЛЖ
- Без противопоказаний (ангионевротический отек в анамнезе, беременность, двусторонний стеноз почечных артерий)
- Соблюдать осторожность:
 - Выраженное нарушение функции почек (креатинин >25 мг/дл или >221 мкмоль/л)
 - Гиперкалиемия (K>50 ммоль/л)
 - Артериальная гипотония (снижение систолического АД<90 мм рт. ст.), сопровождающаяся симптомами
- Взаимодействие с другими препаратами: препараты калия, калийсберегающие диуретики (включая спиронолактон), заменители соли с высоким содержания калия, нестероидные противовоспалительные средства, блокаторы рецепторов ангиотензина II

Что обещать больным?

- Первичной целью терапии является профилактика смерти и госпитализаций. Функциональный класс и толерантность к физической нагрузке могут и не улучшиться

Когда начинать лечение?

- Сразу после установления диагноза и исключения противопоказаний

Препарат	Дозы ИАПФ	
	стартовая суточная доза, мг	целевая суточная доза, мг
Каптоприл	6,25 (3 раза)	50–100 (3 раза)
Эналаприл	2,5 (2 раза)	10–20
Лизиноприл	2,5–5	30–35
Рамиприл	2,5	5 (2 раза) или 10 (1 раз)
Трандолаприл	1,0	4

• Лечение начинать с низкой дозы

• Дозу увеличивать в 2 раза каждые 2 нед (ускоренное титрование дозы возможно у больных с бессимптомной дисфункцией ЛЖ, легкой сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией и госпитализированных пациентов)

Дозу следует увеличивать до целевой или максимальной переносимой

Мониторирование

- Клиническое состояние, АД регулярно во время титрования
- Функция почек: креатинин и сывороточный уровень калия
- Информировать больного о пользе лечения
- Рекомендовать ему сообщать о нежелательных явлениях (головокружение, симптомы гипотонии, кашель)

Решение проблем**Артериальная гипотония**

- Оценить целесообразность продолжения применения других средств, снижающих АД (нитраты, антагонисты кальция, другие вазодилататоры)
- При отсутствии задержки жидкости обсудить возможность снижения доз или отмены диуретиков
- Снизить дозу.

Кашель

- Исключить другие причины кашля (заболевания легких и бронхов, отек легких).
- Если кашель вызывает сильное беспокойство и появляется вновь после временной отмены и возобновления приема ИАПФ, обсудить возможность назначения блокатора рецепторов ангиотензина II.

Ухудшение функции почек

- В начале лечения возможно некоторое повышение уровней креатинина (в пределах менее 3 мг/дл, или 266 мкмоль/л) и калия (<6 ммоль/л). Если эти изменения небольшие и не сопровождаются симптомами, то какие-либо действия не требуются. Продолжить наблюдение
- Обсудить возможность отмены нефротоксичных препаратов (НПВС), препаратов калия, калийсберегающих диуретиков. При отсутствии признаков застоя крови снизить дозу диуретиков
- Если уровни креатинина/калия остаются высокими, снизить дозу ИАПФ в 2 раза. Повторно определить уровни креатинина и калия. Направить пациента на консультацию к специалисту

Примечание. Указаны только дозы ИАПФ, которые изучались в крупных плацебо-контролируемых исследованиях у больных с сердечной недостаточностью. В некоторых европейских странах для лечения сердечной недостаточности зарегистрированы также другие ИАПФ.

диалогов в 2004 г. [11]. В этом же документе имеются практические рекомендации по применению ИАПФ при сердечной недостаточности, представленные в табл. 4 [12].

Заключение

На протяжении последних 25 лет получены убедительные доказательства применения ИАПФ после ИМ у больных как с явными признаками сердечной недостаточности, так и с бессимптомной дисфункцией ЛЖ, а также у больных сахарным диабетом. Назначение врачом после ИМ ИАПФ (при отсутствии противопоказаний) в этих клинических ситуациях считается сегодня неоправданным.

Литература

1. Dargie HJ, McAlpine M, Morton JJ. Neuroendocrine activation in acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 9 (Suppl. 2): S21–4.
2. Pfeffer JM, Pfeffer M, Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat. *Circ Res* 1985; 57: 84–95.
3. Pfeffer MA, Braunwald EA, Moy O LA et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival And Ventricular Enlargement trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669–77.
4. De Kam PJ, Voors AA et al. Effect of very early angiotensin-converting enzyme inhibition on left ventricular dilatation after myocardial infarction

- in patients receiving thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2047–53.
5. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto miocardico. The prognostic value of predischARGE quantitative two-dimensional echocardiographic measurements and the effects of early lisinopril treatment on left ventricular structure and function after acute myocardial infarction in the GISSI-3 trial. *Eur Heart J* 1996; 17: 1646–56.
6. Greenberg B, Quinones MA et al. Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction. Results of the SOLVD Echocardiographic Study. *Circulation* 1995; 91: 2573–81.
7. Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *The Acute Infarction Ramipril Efficacy. Lancet* 1993; 342: 821–8.
8. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE et al. for the tranndolapril cardiac evaluation (TRACE) study group: a clinical trial of the angiotensin converting enzyme inhibitor tranndolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 33: 1670–6.
9. Kang PM, Landau AJ, Eberhardt RT, Frishman WH. Angiotensin II receptor antagonists: a new approach to blockade of the renin-angiotensin system. *Am Heart J* 1994; 127: 1388–401.
10. Ferner RE, Simpson JM, Rawlins MD. Effects of intradermal bradykinin after inhibition of angiotensin converting enzyme. *Br Med J* 1987; 294: 1119–20.
11. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2004; 25: 1454–70.
12. MacMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers and spironolactone in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Failure* 2001; 3: 495–502.

Гемодинамические и эндотелийпротективные эффекты β -адреноблокаторов у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий

А.Н. Закирова, Э.Р. Абдюкова, Н.Э. Закирова

Башкирский государственный медицинский университет Росздрава

Резюме. Цель исследования: оценка влияния β -адреноблокаторов на ремоделирование миокарда и адгезивную функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и фибрилляцией предсердий (ФП). В исследование были включены 77 больных с ХСН II–III функционального класса и ФП ишемического генеза, рандомизированных в 2 группы. В 1-ю группу включены 40 больных, которые в течение 24 нед принимали карведилол на фоне базисной терапии, во 2-ю – 37 больных, получавших метопролола тартрат. В работе использованы клинко-инструментальные (эхокардиография, тест с 6-минутной ходьбой), иммуноферментные (растворимые молекулы межклеточной адгезии – sVCAM-1 и sE-селектина) методы исследования. Применение обоих β -адреноблокаторов улучшало клиническое состояние и физическую работоспособность пациентов с ХСН и ФП. Карведилол более значимо, чем метопролола тартрат, предупреждал ремоделирование миокарда, ингибировал экспрессию молекул межклеточной адгезии. Под воздействием карведилола снизились уровни sE-селектина и sVCAM-1. Показано, что карведилол при длительной терапии ХСН с ФП оказывает существенное влияние на адгезивную функцию эндотелия и улучшает гемодинамику.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, карведилол, ремоделирование миокарда, молекулы межклеточной адгезии.

Hemodynamic and endothelium-protective effects of β -adrenoblockers in patients with coronary heart disease complicated by chronic heart failure and atrial fibrillation

A.N. Zakirova, E.R. Abdyukova, N.E. Zakirova

Bashkir State Medical University, Russian Agency for Health Care

Summary. Aim. To elucidate effect of β -adrenoblockers on remodeling of myocardium and adhesive function of endothelium in with ischemic heart disease with chronic heart failure (CHF) and addition of atrial fibrillation (AF). Material and methods. We included into the study 77 patients with functional class II–III CHF and AF of ischemic genesis randomized in 2 groups. In group 1 were included 40 patients who during 24 weeks used carvedilol at the background of basic therapy, in group 2–37 patients receiving metoprolol tartrate. In the work we used clinico-instrumental (echocardiography, test with 60 minute walk), immunoenzymatic (soluble intercellular adhesion molecules (sVCAM, SE – selectin) methods of investigation. Results. Application of both BAB improved clinical state and physical working capacity of patients with CHF and AF. Carvedilol more significantly than metoprolol tartrate prevented remodeling of myocardium, inhibited expression of cellular adhesion molecules. Levels of sE-selectin and VCAM-1 decreased under action of carvedilol. Conclusion. Carvedilol in long term therapy of CHF with AF exerts substantial influence on adhesive function of endothelium and improves hemodynamics.

Key words: chonic heart failure; atrial fibrillation; carvedilol; myocardial remodeling; cell adhesion molecules.

Сведения об авторах:

Закирова Аляра Нурмухаметовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической кардиологии ИПО БГМУ Росздрава, Уфа (e-mail: a.n.zakirova@yandex.ru)

Абдюкова Эльвина Расулевна – аспирант каф. кардиологии ИПО БГМУ Росздрава, Уфа

Закирова Нэлли Эриковна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической функциональной диагностики ИПО БГМУ Росздрава, Уфа

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается наиболее тяжелым и прогностически неблагоприятным осложнением заболеваний сердечно-сосудистой системы, прежде всего ишемической болезни сердца (ИБС), снижающим качество жизни и обуславливающим высокую

смертность больных [1, 2]. Распространенность ХСН в США составляет 2,2%, в европейской популяции достигает 2%, а в России – 6% и значительно увеличивается с возрастом [3–5]. В развитии ХСН важная роль принадлежит гиперактивности ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатико-адреналовой

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Показатель	Карведилол	Метопролол
Число больных	40	37
Возраст, лет	58,7±2,17	59,9±3,21
Пол, мужчины/женщины	36/4	34/3
Средний ФК ХСН	2,53±0,85	2,61±0,72
Длительность ФП, годы	6,6±3,2	6,4±3,6
Q-инфаркт миокарда в анамнезе	40 (100%)	37 (100%)
Средний ФК стенокардии	2,7±0,3	2,6±0,4
Тест с 6-минутной ходьбой, м	236,7±12,1	241,6±11,8
ФВ ЛЖ, %	38,0±2,1	40,4±1,8
Терапия ХСН		
ИАПФ	40 (100%)	37 (100%)
Диуретики	37 (92,5%)	34 (92%)
Верошпирон	39 (97,5%)	36 (97,3%)
Дигоксин	13 (32,5%)	12 (32,4%)
Варфарин	33 (82,5%)	30 (81,1%)

систем [6]. Адренергическая стимуляция вместе с хронической активацией РААС вызывает тахикардию и периферическую вазоконстрикцию, ведет к прогрессирующему ремоделированию миокарда, способствует апоптозу [7, 8].

В последние годы в дополнение к гемодинамической и нейрогуморальной концепциям развития ХСН широкое развитие получила теория эндотелиальной дисфункции [9], характеризующаяся дисбалансом вазодилатирующих и вазоконстрикторных субстанций, повышенной экспрессией молекул межклеточной адгезии [10, 11]. При развитии ХСН эндотелиальная дисфункция приводит к избыточной вазоконстрикции, повышению постнагрузки, гипоперфузии периферических органов, снижению переносимости физической нагрузки [12]. Нарушение функции эндотелия прямо коррелирует с увеличением экспрессии молекул адгезии VCAM-1 и Е-селектина, обеспечивающих клеточный контакт, адгезию клеток на эндотелии [13, 14].

Значительно отягощает течение ХСН присоединение постоянной формы фибрилляции предсердий (ФП). Она является одним из наиболее тяжелых и распространенных нарушений сердечного ритма, встречается у 0,4% популяции [15, 16]. ФП ведет к изменениям геометрии внутрисердечных структур, т.е. к развитию ремоделирования миокарда, изменяет процессы расслабления стенок желудочков (нарушение диастолической функции сердца). При постоянных формах ФП развивается нарушение систолической функции миокарда со снижением сократительной способности левого желудочка (ЛЖ) [15].

Важным аспектом проблемы ХСН и ФП является поиск и разработка новых подходов к лечению с использованием средств, влияющих на процессы ремоделирования миокарда и адгезивную функцию эндотелия.

Многочисленные эффекты β-адреноблокаторов (БАБ) стали основанием для их широкого использования при ИБС и ХСН. Способность при длительном применении карведилола уменьшать смертность у больных с тяжелой ХСН доказана в проспективных рандомизированных исследованиях (COPERNICUS, CAPRICORN) [17, 18]. В исследовании MERIT-HF продемонстрировано снижение риска смерти у больных

ХСН на фоне терапии метопрололом CR/XL [19]. Сравнительное исследование карведилола и метопролола тартрата (COMET) показало превосходство всесторонней β-блокады с использованием карведилола над изолированной β₁-блокадой у больных ХСН [20]. Результаты многоцентровых исследований свидетельствуют о благоприятном влиянии БАБ карведилола и метопролола на течение и прогноз ХСН, однако механизмы их позитивного действия раскрыты недостаточно, не определены их эндотелий-протективные и гемодинамические эффекты. Целью исследования явилась оценка влияния карведилола и метопролола тартрата на ремоделирование левого предсердия (ЛП) и ЛЖ, адгезивную функцию эндотелия у больных ИБС с ХСН и ФП.

Материалы и методы

В исследование включены 77 больных ИБС со стабильным течением ХСН II–III функционального класса (ФК) и постоянной формой ФП с длительностью заболевания 6,55±3,75 года. Возраст больных составлял от 45 до 70 лет (средний возраст 59,6±2,4 года), среди них 70 мужчин и 7 женщин. Критерии включения: фракция выброса (ФВ) ЛЖ<45%; стабильное состояние больного в течение 2 нед и более на фоне базисной терапии ХСН; письменное информированное согласие. Критериями исключения являлись первичные поражения клапанов сердца; инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия или коронарная реваскуляризация менее чем за 3 мес до исследования; мозговой инсульт; неконтролируемая артериальная гипертензия; сахарный диабет; тяжелые заболевания легких, печени, почек; стандартные противопоказания к назначению БАБ.

Больные ХСН были рандомизированы конвертным методом на 2 группы. Группу 1 составили 40 пациентов (36 мужчин и 4 женщины), получавших карведилол (Акридиллол, Акрихин), группу 2 – 37 больных (34 мужчины и 3 женщины), принимавших метопролола тартрат (Эгилок, Эгис, Венгрия). Группы были сопоставимы по возрасту, этиологии, продолжительности, ФК ХСН, ФВ ЛЖ и базисной терапии (табл. 1). Базисная терапия включала ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), верошпирон, диуретики, дигоксин, варфарин.

Таблица 2. Влияние БАБ на клиническое состояние и показатели ремоделирования миокарда у больных ИБС, осложненной ХСН и ФП (М ± m)

Показатель	Карведилол (n=40)		Метопролол (n=37)	
	исходно	через 24 нед	исходно	через 24 нед
	группа 1	группа 2	группа 3	группа 4
ЧСС, уд/мин	110,8±17,2	63,3±2,75 ^a	109,2±15,8	65,4±5,13 ^a
САД, мм рт. ст.	133,6±3,74	125,4±3,83	131,8±3,82	124,6±3,86
ДАД, мм рт. ст.	82,4±2,49	77,6±2,84	81,6±2,47	76,4±2,88
ШОКС, баллы	10,9±1,42	4,1±0,27 ^a	10,7±1,54	6,3±0,82 ^a
ТШХ, м	236,7±12,1	364,4±15,4 ^{ab}	241,6±11,8	314,3±14,2 ^a
ФК ХСН	2,53±0,85	1,74±0,75	2,61±0,72	2,02±0,82
ФВ ЛЖ, %	38,0±2,1	49,6±1,7 ^a	40,4±1,8	43,9±2,3
КДО, мл	164,4±8,3	131,6±7,8 ^{ab}	160,6±8,2	155,8±7,6
КСО, мл	96,6±4,9	69,2±4,7 ^{ab}	94,2±5,2	83,9±4,5
ИС	0,72±0,03	0,68±0,04	0,71±0,02	0,69±0,05
ОТС, см	0,30±0,01	0,35±0,02 ^a	0,31±0,01	0,33±0,02
МС, дин/см ²	191,4±10,6	149,7±10,2 ^a	184,2±10,1	163,2±9,8
ИММЛЖ, г/м ²	189,2±9,6	159,7±8,2 ^a	178,3±9,8	161,8±8,6
ПЗР ЛП, см	4,65±0,2	4,01±0,14 ^a	4,55±0,18	4,3±0,15
ПпР ЛП, см	4,84±0,21	4,22±0,15 ^a	4,72±0,19	4,46±0,16
ПрР ЛП, см	5,85±0,13	5,76±0,16	5,8±0,11	5,72±0,13
ИС ЛП	0,83±0,02	0,76±0,01 ^a	0,81±0,03	0,78±0,01
иОЛП, мл	37,5±2,1	27,8±1,8 ^a	35,8±1,9	31,5±1,7

Примечание. ^a – различия между 1 и 2, 3 и 4-й группами; ^{ab} – между 2 и 4-й группами ($p < 0,05$).

Протокол исследования предусматривал 3 этапа наблюдения: периоды скрининга и рандомизации, титрования дозы и поддерживающей терапии. Длительность 2 последних периодов составила 24 нед. Карведилол назначали в начальной дозе 3,125 мг 2 раза в сутки. После оценки эффекта первой дозы проводили ступенчатое титрование дозы: 12,5; 25 и 50 мг/сут каждые 2 нед при условии хорошей переносимости предыдущей дозы. Суточная доза карведилола у 8,1% пациентов составила 12,5 мг, у 51,4% – 25 мг и у 40,5% – 50 мг, средняя доза препарата – 39,5 мг/сут. Метопролол применяли в начальной дозе 6,25 мг 2 раза в сутки с титрованием дозы 25; 50 и 100 мг/сут. Доза метопролола у 7,5% пациентов составила 25 мг/сут; у 52,5% – 50 мг/сут и у 40% – 100 мг/сут; средняя доза препарата – 68,1 мг/сут. В динамике лечения учитывали сумму баллов по шкале оценки клинического состояния больных (ШОКС), динамику ФК ХСН, тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ), оценивали частоту сердечных сокращений (ЧСС) и уровни систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления.

Исследование внутрисердечной гемодинамики проведено методом эхокардиографии на аппарате HDI 5000 SONOST (ATL, США) с оценкой линейных и объемных показателей, индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографистов. Анализировали структурно-геометрические параметры ремоделирования ЛП и ЛЖ: переднезадний размер (ПЗР) ЛП, поперечный размер (ПпР) ЛП, продольный размер (ПрР) ЛП, индекс сферичности (ИС) ЛП и ЛЖ в диастолу; индекс объема ЛП (иОЛП) в диастолу; относительную толщину стенки (ОТС) ЛЖ; миокардиальный стресс (МС) в диастолу. Для оценки адгезивной функции эндотелия исследовали уровни межклеточных молекул адгезии (sVCAM-1 и sE-селектин), кото-

рые определяли с помощью иммуноферментных методов с использованием тест-систем (Bender MedSystems, Австрия). Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 for Windows. При анализе материала рассчитывали средние величины (М), их стандартные ошибки (m) и стандартные отклонения с доверительной вероятностью 95%. Достоверность различий средних величин оценивали по критерию Стьюдента (t). Результаты считали достоверными при $p > 0,05$.

Результаты

Длительное применение БАБ в течение 24 нед существенно улучшило клиническое состояние пациентов с ХСН и постоянной формой ФП. Согласно ШОКС количество баллов в группе больных, получавших карведилол, снизилось в 2,7 раза, а на фоне метопролола – в 1,7 раза по сравнению с исходными данными (табл. 2). Дистанция 6-минутной ходьбы при длительном приеме карведилола увеличилась на 53,9% ($p < 0,05$), а при использовании метопролола – на 30% ($p < 0,05$), при этом у больных, получавших карведилол, достигнуты значимые различия по сравнению с данными пациентов, получавших метопролол (13,7%; $p < 0,05$). На фоне длительного приема БАБ отмечено значимое снижение ЧСС ($p < 0,05$) и тенденция к уменьшению САД и ДАД.

Позитивное влияние БАБ на клиническое течение заболевания сопровождалось снижением ФК ХСН и улучшением функционального состояния миокарда. Наиболее существенные гемодинамические эффекты достигнуты при длительном применении карведилола: значительно уменьшились параметры конечного диастолического (КДО) и систолического (КСО) объемов ЛЖ, ИММ ЛЖ (20; 28,4; 15,6%; $p < 0,05$). Показатели КДО и КСО ЛЖ при лечении карведилолом были на 18,4% и 21,2% ниже, чем у больных, получав-

Таблица 3. Влияние БАБ на уровни молекул межклеточной адгезии у больных ИБС, осложненной ХСН и ФП (М ± m)

Показатель	Контроль (n=25)	Карведилол (n=40)		Метопролол (n=37)	
		исходно	через 24 нед	исходно	через 24 нед
		группа 1	группа 2	группа 3	группа 4
sVCAM-1, нг/мл	560,8±24,4	762,1±25,5a	572,2±17,7авс	769,8±32,2a	688,0±29,6a
sE-selectin, нг/мл	38,2±5,8	78,6±9,8a	49,6±6,2вс	77,4±8,6a	69,8±6,3a

Примечание. а – различия с контролем ($p < 0,001$); в – между 1 и 2, 3 и 4-й группами; с – между 2 и 4-й группами ($p < 0,05$).

ших метопролол ($p < 0,05$). Одновременно у пациентов, получавших карведилол, отмечено повышение ФВ и снижение МС ЛЖ (23,2; 21,7%; $p < 0,05$), а также тенденция к сохранению более выгодной, эллиптической формы ЛЖ. Кроме того, у больных, длительно получавших карведилол, отмечено достоверное уменьшение ПЗР ЛП (на 13,8%, $p < 0,05$), ПпР ЛП (на 12,8%, $p < 0,05$), иОЛП (на 25,8%, $p < 0,05$) и ИС ЛП (на 8,4%, $p < 0,05$). У пациентов, получавших метопролол, зарегистрирована лишь тенденция к изменению показателей внутрисердечной гемодинамики.

Установлено, что исходно уровень молекул межклеточной адгезии sVCAM-1 и sE-селектина у больных ХСН и ФП ишемического генеза был достаточно высоким, в 1,4 и 2,1 раза соответственно ($p < 0,001$) отличался от контроля (табл. 3). Карведилол при длительном приеме не только вызывал благоприятные клинико-гемодинамические эффекты, но и оказывал существенное воздействие на адгезивную функцию эндотелия, что характеризовалось уменьшением у больных экспрессии молекул межклеточной адгезии sVCAM-1 на 25% и sE-селектина на 36,9% по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$), что на 20,2 и 40,7% ($p < 0,05$) ниже, чем у больных, получавших метопролол. У пациентов с ХСН при длительном применении метопролола тартрата отмечена тенденция к снижению уровня молекул межклеточной адгезии, однако эти изменения были недостоверными.

Побочные эффекты БАБ (брадикардия – ЧСС < 50 в 1 мин, гипотония – САД < 90 мм рт. ст.), усугубление признаков сердечной недостаточности, слабость и сонливость отмечены у 2,5% пациентов, получавших карведилол, и у 5,4% больных, получавших метопролол. В начале лечения у 3 больных, получавших метопролол, наблюдали кратковременное усугубление ХСН, купированное дополнительным применением диуретиков и снижением дозы препарата. При брадикардии и гипотонии снижали темпы титрования и дозы БАБ до стабилизации состояния. Ощущения слабости и сонливости были преходящими и не требовали изменения дозы БАБ. Ни в одном случае не потребовалось отмены БАБ.

Обсуждение

Ремоделирование миокарда с увеличением объемов и ИММЛЖ, развивающееся на фоне нарушений сократительной функции и дилатации ЛЖ, играет важную роль в формировании клинического течения и исхода ХСН, а длительное применение БАБ в сочетании с ИАПФ может замедлить процесс ремоделирования ЛЖ и способствовать его регрессу, улучшая прогноз и предотвращая прогрессирование заболевания [17–21].

Большое внимание исследователи уделяют изучению функциональных особенностей ЛП, учитывая его важнейшие функции: с одной стороны, ЛП является резервуаром, принимающим кровь из легочных вен

во время систолы желудочков, с другой – ЛП выполняет насосную функцию, обуславливая 25% ударного объема ЛЖ за счет активного опустошения в конце диастолы желудочков. Естественно, значимость ЛП как помпы значительно возрастает при снижении функции ЛЖ, в особенности при ХСН [22]. Во многих исследованиях [23, 24], посвященных оценке ЛП при ФП, представлены лишь его размеры, оставляя объемные показатели ЛП за рамками исследований.

В нашей работе длительное применение карведилола на фоне базисной терапии ХСН более существенно, чем метопролол тартрат, влияло на процессы ремоделирования миокарда, способствуя значимому уменьшению ПЗР ЛП, ПпР ЛП, снижению КДО и КСО, ИММ ЛЖ, повышению ФВ и снижению МС ЛЖ. При анализе геометрии ЛП в группе, получавшей карведилол, выявлено уменьшение значения ИС ЛП, который по аналогии с ИС ЛЖ отражает степень ремоделирования ЛП и определяется отношением поперечного размера полости к продольному размеру. Следовательно, при уменьшении ИС ЛП происходит преобладание его продольного размера над поперечным. При длительном применении карведилола уменьшение иОЛП было более значимым, чем при использовании метопролола тартрата. Позитивные гемодинамические эффекты, отмеченные при применении карведилола, сопровождались улучшением клинического состояния больных, снижением ФК ХСН и повышением толерантности к физической нагрузке. Полученные результаты соответствуют данным ряда клинических работ, в том числе проведенных нами ранее, в которых показано более значимое влияние карведилола на ФВ ЛЖ по сравнению с метопрололом [17, 21]. Следует полагать, что более выраженные кардиопротективные эффекты карведилола смогли обеспечить его преимущество в снижении смертности у больных ХСН по сравнению с метопрололом тартратом в исследовании COMET [20].

В литературе имеются сведения, что наличие ХСН способствует возникновению и прогрессированию эндотелиальной дисфункции [25]. В то же время известно, что функциональная активность эндотелия во многом зависит от клеточных молекул межклеточной адгезии [11, 26], гиперсекреция которых на мембранах эндотелиальных клеток отражает процесс активации эндотелия. В настоящее время установлено, что эндотелиальные клетки экспрессируют Е-селектин, VCAM-1 [26–28]. Индуцируют экспрессию Е-селектина и VCAM-1 провоспалительные цитокины ИЛ-1 β и ФНО- α . Е-селектин – эндотелиальная лейкоцитарная адгезивная молекула, его синтез строго специфичен для эндотелиальных клеток [26, 28]. Гиперэкспрессия Е-селектина характерна только для активированного эндотелия, другие же молекулы адгезии могут экспрессироваться как эндотелиальными, так и другими клетками. VCAM-1 экспрессируется эндотелием капилляров и венул, обеспечивает

адгезию лимфоцитов, моноцитов, NC-клеток, эозинофилов и базофилов [27]. При ХСН содержание адгезивных молекул существенно повышается [29], в частности растворимых в крови sVCAM, sICAM-1, sP- и sE-селектинов, что приводит к более легкой миграции лейкоцитов через эндотелий и инфильтрации сосудов нейтрофилами/макрофагами. Ранее нами показано, что гиперэкспрессия молекул межклеточной адгезии ICAM-1, VCAM-1, E-селектина наблюдается и у больных ИБС, которая сопряжена с тяжестью течения заболевания [28].

В данной работе установлено, что карведилол при длительной терапии оказывал существенное воздействие на содержание sVCAM-1, синтезируемой и экспрессируемой сосудистым эндотелием, и sE-селектин, гиперэкспрессия которых зарегистрирована у больных ХСН с ФП исходно. В связи с этим молекулы межклеточной адгезии, синтезируемые и экспрессируемые сосудистым эндотелием, могут быть признаны гуморальными маркерами дисфункции эндотелия.

Таким образом, использование карведилола на фоне базисной терапии улучшает клиническое состояние больных ИБС с ХСН и ФП, повышает толерантность к физической нагрузке, позитивно влияет на ремоделированное сердце, создавая условия для понижения ФК ХСН, снижает уровни sE-селектина и sVCAM-1. Полученные результаты, по-видимому, связаны с уникальными свойствами карведилола, осуществляющего всестороннюю блокаду α -, β_1 - и β_2 -адренорецепторов.

Заключение

Длительное применение БАБ улучшает клиническое состояние, замедляет прогрессирование заболевания и повышает толерантность к физической нагрузке у пациентов с ХСН и ФП. Карведилол более значимо, чем метопролол тартрат, влияет на состояние внутрисердечной гемодинамики, замедляет процессы ремоделирования ЛП и ЛЖ, уменьшает степень сферификации левых камер сердца, повышает сократительную функцию миокарда. Карведилол при длительной терапии у больных ХСН с ФП оказывает существенные эндотелий-протективные эффекты, способствуя ингибированию гиперэкспрессии sVCAM-1 и sE-селектина, уменьшает адгезивность эндотелия.

Литература

- Беленков Ю.Н. ИБС как основная причина сердечной недостаточности. *Сердеч. недостат.* 2004; 5 (2): 77–8.
- Cleland JG, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J* 2001; 22 (8): 623–6.
- Раков АА, Хохлов АЛ, Федоров В.Н. и др. Фармакоэпидемиология хронической сердечной недостаточности у амбулаторных больных. *Качеств. клин. практика.* 2003; 2: 40–3.
- Komajda M, Lapietra P, Hermans N et al. Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey. *Eur Heart J* 2005; 26 (16): 1653–9.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Лечение сердечной недостаточности в XXI веке: достижения, вопросы и уроки доказательной медицины. *Кардиология.* 2008; 2: 6–16.
- Ferrari R, Cecconi C, Curello S, Visioli O. The neuroendocrine and sympathetic nervous system in congestive heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl. F): 45–51.

- Patten RD, Udelson JE, Konstam MA. Ventricular remodeling and its prevention in the treatment of heart failure. *Curr Opin Cardiol* 1998; 13 (3): 162–7.
- Communal C, Singh K, Pimentel DR, Colucci WS. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the beta-adrenergic pathways. *Circulation* 1988; 98 (13): 1329–34.
- Cammon RO. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium. *Clin Chem* 1998; 44: 1809–19.
- Vanbontoutte PM. Endothelial control of vasomotor function: from health to coronary disease. *Circ J* 2003; 67: 572–5.
- Oliveira GH. Novel serologic markers of cardiovascular risk. *Curr Atheroscler Rep* 2005; 7: 148–54.
- Nakamura M. Peripheral vascular remodeling in chronic heart failure: clinical relevance and new conceptualization of its mechanisms. *J Card Fail* 1999; 5 (2): 127–38.
- Brevetti G et al. High levels of adhesion molecules are associated with impaired endothelium dependent vasodilation in patients with peripheral arterial disease. *Thromb Haemost* 2001; 85 (1): 63–6.
- Hoffmeister HM, Buttcher E, Kozmaier S. Activation of inflammatory pathways in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2000; 21: 650–6.
- Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий (причины, механизмы, клинические формы, лечение и профилактика). СПб: ИКФ «Фолиант», 1999.
- Heinrich P, Mattle Long- Term Outcome after stroke due to Atrial Fibrillation. *Cerebrovasc Dis* 2003; 6 (Suppl): 3–8.
- Packer M, Coats AJ, Fowler MB et al. Effect of carvedilol on survival in severe heart failure. *N Eng J Med* 2001; 344 (22): 1651–8.
- Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385–90.
- Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–7.
- Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG et al. Comparison of carvedilol and metoprolol in clinical outcomes in patients with chronic heart failure. Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET) randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7–13.
- Закирова А.Н., Закирова Н.Э., Карамова И.М. и др. Влияние β -адреноблокаторов на ремоделирование миокарда, иммунорегуляторные реакции и дисфункцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью. *Рационал. фармакотер. и кардиол.* 2007; 4: 19–24.
- Лунева Е.Б., Никитин Н.П., Татарский БА, Clark AL, Cleland JG. Анатомические и функциональные изменения левого предсердия у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и развившейся фибрилляцией предсердий. *Вестн. аритмол.* 2006; 46: 25–8.
- Dittrich HC, Pearce LA, Asinger RW et al. Left atrial diameter in nonvalvular atrial fibrillation: an echocardiographic study. *Am Heart J* 1999; 137: 494–9.
- Schotten U, Neuberger HR, Allesie MA. The role of atrial dilatation in the domestication of atrial fibrillation – Progress in Biophysics & Molecular Biology 2003; 82: 151–62.
- [Алмазов ВА], Беркович ОА, Ситникова М.Ю. и др. Ишемическая болезнь сердца. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебутом ишемической болезни сердца в разном возрасте. *Кардиология.* 2001; 5: 1–5.
- Лутай М.И. Разрыв атеросклеротической бляшки и его клинические последствия. Можно ли предотвратить коронарную катастрофу? *Укр. кардиол. журн.* 2002; 5: 45–9.
- Marui N, Offermann MK, Swerlick R et al. Vascular cell adhesion molecule -1 (VCAM-1) gene transcription and expression are regulated through an antioxidant – sensitive mechanism in human vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1993; 92: 1866–74.
- Закирова Н.Э., Оганов Р.Г., Закирова А.Н. и др. Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца. *Рационал. фармакол. и кардиол.* 2008; 4: 23–7.
- Hasper D, Hummel M, Kleber EX et al. Systemic inflammation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 761–5.

Вклад «традиционных» факторов риска в 10-летнюю выживаемость пожилых мужчин с ишемической болезнью сердца

Э.Г.Волкова, И.В.Танцырева

Кафедра терапии, функциональной диагностики, профилактической и семейной медицины ГОУ ДПО «Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» Росздрава, Челябинск

Резюме. Цель исследования. Оценка вклада «традиционных» факторов риска в прогнозирование фатальных исходов у мужчин пожилого и старческого возраста с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы. В когортное 10-летнее проспективное исследование (начало 1997 г.) включены 167 мужчин в возрасте 60 лет и старше с ИБС (средний возраст $76,3 \pm 0,5$ года), группу сравнения составили 38 мужчин с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) без клинических и других признаков ИБС (средний возраст $76,9 \pm 1,06$ года). Контрольную группу составили 32 мужчины 60 лет и старше (средний возраст $68,5 \pm 0,68$ года) без признаков заболеваний сердечно-сосудистой системы и заболеваний легких, поступившие в терапевтическое отделение этой же клиники за тот же период времени.

Наблюдение с анализом течения заболевания и мониторингом фатальных событий продолжали в течение 10 лет.

Результаты. Вероятность прогноза 10-летней сердечно-сосудистой смерти достоверно увеличивали артериальная гипертензия (АГ) и низкая физическая активность. Повышение систолического артериального давления до 150 мм рт. ст. и выше повышало риск смерти у исследуемых мужчин с ИБС от всех причин в 1,37 раз ($p < 0,05$), риск смерти от сердечно-сосудистых причин в 1,65 раза ($p < 0,05$), от хронических форм ИБС в 2,01 раза, от острого инфаркта миокарда в 8 раз ($p < 0,05$), от острого нарушения мозгового кровообращения в 2,13 раза. При сочетании ожирения и АГ вероятность смерти была выше, чем при наличии только фактора ожирения, и ниже, чем при наличии АГ. При сочетании курения и АГ – относительный риск смерти увеличивался в 2,6 раза. Максимальная вероятность смерти была установлена при сочетании АГ и низкой физической активности ($p = 0,02$). Вклад наличия изолированной избыточной массы тела и изолированного фактора курения (вне сочетания их с другими факторами риска) в сердечно-сосудистую смертность был несущественным.

Заключение. Таким образом, у исследуемых больных с ИБС и ХОБЛ выявлена более высокая распространенность факторов риска по сравнению с практически здоровыми, за исключением фактора курения. Вклад «традиционных» факторов риска в развитие сердечно-сосудистой смертности у мужчин пожилого и старческого возраста, при наличии уже имеющейся ИБС, различен. Оценка каждого из них позволяет прогнозировать темпы прогрессирования заболевания, развитие осложнений и клинических исходов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, пожилой возраст, факторы риска, прогноз.

~~Contribution of traditional risk factors to 10-year survival in elderly male patients with coronary heart disease~~

E.G. Volkova, I.V. Tantsyeva

Department of Therapy, Functional Diagnosis, Preventive and Family Medicine, Ural State Medical Academy of Postgraduate Education, Federal Agency for Health Care and Social Development, Chelyabinsk

Summary. Aim. To estimate the contribution of traditional risk factors to the prediction of fatal outcomes in elderly and senile male patients with coronary heart disease (CHD).

Subjects and methods. A 10-year prospective cohort study (from early 1997) included 167 male CHD patients aged 60 years or older (mean age $76,3 \pm 0,5$ years); a comparison group comprised 38 males (mean age $76,9 \pm 1,06$) with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) without clinical and other signs of CHD. A control group consisted of 32 males over 60 years old without signs of cardiovascular and pulmonary diseases, who had been admitted to the therapeutic unit of the same clinic during the same period.

The examined patients were followed up for 10 years, by analyzing the disease course and monitoring fatal events.

Results. The probability of predicting 10-year cardiovascular mortality significantly increased the presence of arterial hypertension and low physical activity (OR, 1,67; CI, 1,11–2,51; $p = 0,01$ and OR, 1,454; CI, 1,091–1,393; $p = 0,01$). Elevations of systolic blood pressure up to 150 mm Hg or higher increased the risk of death from all causes in the examined males with CHD by 1.37-fold ($p < 0,05$), from cardiovascular causes by 1,65-fold ($p < 0,05$), chronic forms of CHD by 2,01-fold, acute myocardial infarction by 8-fold ($p < 0,05$), and stroke by 2.13-fold. When obesity was concurrent with arterial hypertension, the likelihood of death was higher than when only a factor of obesity was present and was lower when arterial hypertension was. A combination of smoking and arterial hypertension increased the relative risk of death by 2.6 times. The maximum likelihood of death was found when there was a combination of arterial hypertension and low physical activity ($p = 0,02$). The contribution of overweight only and smo-

king only (without combination with other risk factors) to cardiovascular mortality was insignificant. Conclusion. Thus, the higher spread of risk factors other than smoking was revealed in the examined patients with CHD and COPD than that in apparently healthy individuals. The contribution of traditional risk factors to cardiovascular mortality in elderly and senile males with existing CHD varies. Assessment of each factor permits prediction of the rate of disease progression, the development of complications, and clinical outcomes.

Key words: coronary heart disease, elderly age, risk factors, prognosis.

Сведения об авторах:

Волкова Э.Г. – д-р мед. наук, проф., проректор по НИР и международным связям ГОУ ДПО УГМАДО Росздрава, зав. каф. терапии, функциональной диагностики, профилактической и семейной медицины, гл. кардиолог МЗ Челябинской обл.

Танцырева И.В. – канд. мед. наук; зам. гл. врача по медицинским вопросам Муниципального учреждения здравоохранения Городской клинической поликлиники №8 г. Челябинска

Динамика демографических процессов в Российской Федерации в первое десятилетие XXI века характеризуется двумя основными тенденциями: с одной стороны, это продолжение сокращения численности населения, с другой – дальнейшее старение популяции: доля лиц старше 60 лет в стране составляет 20% [1].

Обе эти тенденции непосредственно связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), поскольку болезни системы кровообращения составляют основную, ведущую, причину смертности, а следовательно, убыли населения и особенно значимы в старших возрастных группах. Преобладание в структуре населения лиц старших возрастных групп в силу объективных причин увеличивает как заболеваемость, так и смертность от ССЗ, что создает предпосылки для стабильно высоких уровней смертности от ССЗ и снижения численности населения России [2, 3].

В контроле над ситуацией по ССЗ ведущую роль играет профилактика, научной основой которой является концепция факторов риска [4]. Необходимо отметить, что современная концепция факторов риска четко определяет их взаимосвязь с развитием (дебютом) заболевания, но данные о вкладе факторов риска в прогноз уже развившегося заболевания достаточно противоречивы. По данным метаанализа 40 исследований с участием больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), установлено парадоксальное снижение сердечно-сосудистой смертности у лиц с избыточной массой тела [5]. Курение как фактор риска ССЗ и преждевременной смерти доказано многочисленными исследованиями и является общепринятым фактом. Однако в ряде исследований установлено снижение риска ранней смерти у курящих при инфаркте миокарда, инсульте и у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [6, 7].

Ответ на вопрос о том, целесообразно ли снижение артериального давления (АД) у лиц 80 лет и старше, долгое время оставался не решенным. В исследовании HUYET доказано достоверное снижение частоты фатальных инсультов при назначении антигипертензивной терапии лицам старше 80 лет.

Низкая физическая активность (НФА) – один из наиболее сильных факторов риска у пациентов с ССЗ [8–11], однако ее роль у пожилых лиц недостаточно исследована.

Проблема определения факторов, влияющих на прогноз и стратификацию риска у лиц с ИБС в пожилом и старческом возрасте, приобретает особую актуальность как в связи с динамикой демографических

процессов, так и в связи с определенной возможностью повлиять на продолжительность жизни.

Цель исследования

Оценка вклада «традиционных» факторов риска в прогнозирование фатальных исходов у мужчин пожилого и старческого возраста с ИБС.

Материалы и методы

В основную клиническую группу вошли 167 мужчин с ИБС в возрасте 60–90 лет (средний возраст $75,4 \pm 0,5$ года). Группу сравнения составили 38 мужчин (средний возраст $76,9 \pm 1,06$ года) с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) без клинических и других признаков ИБС. Данная группа выбрана в качестве сравнения, так как хорошо известны высокая частота этой патологии в пожилом и старческом возрасте, а также высокая смертность при ней, по уровню сопоставимая со смертностью при ИБС. В когорте больных с ИБС выделено 2 подгруппы – больные с ИБС без признаков заболеваний легких ($n=110$) и больные с ИБС в сочетании с ХОБЛ ($n=57$). Все вошедшие в основную и группу сравнения отобраны методом сплошной выборки за период с августа 1997 по май 1998 г. из 675 госпитализированных в отделение общетерапевтического профиля одной из городских больниц. Пациенты соответствовали критериям включения и не содержали критериев исключения.

Критерии включения в основную группу и группе сравнения: мужской пол, возраст 60 лет и старше, документированные ИБС ($n=167$) и ХОБЛ при отсутствии признаков ИБС ($n=38$). Критериями исключения из исследования явились: острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, острый коронарный синдром в период 3 мес до момента госпитализации, злокачественные новообразования, острые и хронические инфекционные заболевания, декомпенсированный сахарный диабет, тяжелая степень хронической почечной и печеночной недостаточности.

Контрольную группу составили 32 мужчины 60 лет и старше (средний возраст $68,5 \pm 0,68$ года) без признаков заболеваний сердечно-сосудистой системы и заболеваний легких, поступившие в терапевтическое отделение этой же клиники за тот же период времени.

В 60,5% случаев у исследуемых больных с ИБС выявлена стенокардия напряжения различных функциональных классов (ФК), 28,7% больных имели в анамнезе инфаркт миокарда, документированный

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ИБС

Показатель	Возрастная группа, лет		
	60–69	70–79	80–92
	1	2	3
Число больных	27	92	48
Пол	Муж	Муж	Муж
Возраст, лет	67,5±0,68	75,2±0,32	83,9±0,45
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	10 (37,0)	28 (30,4)	10 (20,8)
Гипертоническая болезнь, n (%)	19 (70,3)	69 (75,0)	35 (72,9)
Стенокардия напряжения, n (%)	16 (59,2)	59 (64,1)	26 (54,2)
ФК ХСН по NYHA	2,1±0,16*	2,1±0,1	1,7±0,13#
ФК I, II, n (%)	21 (77,7) **	64 (69,5)	38 (79,2)#
ФК III, IV n (%)	6 (22,3)	28 (30,5)	10 (20,8)
Фибрилляция предсердий, n (%)	5 (18,5)	14 (15,2)	9 (18,7)
Блокада ножек пучка Гиса, n (%)	3 (11,1)	27 (29,3)	16 (33,3)

Примечание. * – достоверность различий $p_{1-3}<0,05$; ** – достоверность различий $p_{1-3}<0,01$; ** – достоверность различий $p_{1-2}<0,05$; # – достоверность различий $p_{2-3}<0,01$.

Таблица 2. Распространенность «традиционных» факторов риска у мужчин в возрасте 60 лет и старше с ИБС, ХОБЛ и практически здоровых

Показатель	Здоровые (n=32) группа 1	ИБС (n=110) группа 2	ИБС+ХОБЛ (n=57) группа 3	ХОБЛ (n=38) группа 4
Возраст, лет	68,5±0,68	76,2±0,62	76,6±0,87	76,9±1,06
ИМТ, кг/м ²	25,1±0,65	25,67±0,24	24,8±0,49	25,5±0,7
Гипертоническая болезнь, n (%)		81 (73,6±4,2)	42 (73,7±5,9)	26 (68,4±7,6)
Уровень систолического АД, мм рт. ст.	125,9±1,37#	148,9±1,77	148,5±2,47	148,1±3,13
Курение, n (%)	10 (31,2±8,3)	24 (21,8±3,9)	22 (38,6±6,5)	22 (57,9±8,1)
НФА, n (%)	4 (12,5±5,9)#	62 (56,8±4,7)	34 (59,6±6,5)	20 (52,6±8,2)
ФОН, n (%)	8 (25,0±7,7)	40 (37,4±4,7)	17 (29,8±6,1)	10 (26,3±7,2)
Сахарный диабет, n (%)		12 (10,9±2,9)	2 (3,5±2,4)	4 (10,5±5,0)
Количество факторов риска	1,13±0,14#	2,36±0,11	2,33±0,15	2,47±0,18

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; # $p<0,001$ достоверность различия показателей больных с ИБС и ХОБЛ с практически здоровыми.

изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ). В 66,6% ИБС сочеталась с артериальной гипертензией (АГ). Средний ФК ХСН составил 1,97±0,07. Диагноз ИБС устанавливали на основе стандартизованных критериев диагностики ИБС при наличии типичной клинической симптоматики, анамнестических указаний на перенесенный инфаркт миокарда, данных ЭКГ, результатов нагрузочных проб и эхокардиографических признаков. ФК недостаточности кровообращения устанавливали по NYHA. Диагноз гипертонической болезни устанавливали в соответствии с критериями ВОЗ и МОАГ (1999 г.) и экспертов ВНОК (2001 г.). Факторы риска оценивали по критериям ВОЗ. Исследуемых наблюдали в течение 10 лет с анализом течения заболевания и мониторингом фатальных событий. Летальные исходы устанавливали на основании данных протоколов патолого-анатомических вскрытий, журналов регистрации летальности медицинских учреждений, свидетельств о смерти, предоставленных архивом специализированного отдела ЗАГС. Статистическую обработку результатов проведенных исследований проводили путем вычисления средней арифметической (М), среднего квадратичного отклонения, средней ошибки средней арифметической, критерия Стьюдента (t). Различия считали достоверными при $p<0,05$. Сравнение дискретных величин проводили с использованием критерия χ^2 , непараметрического критерия Манна–Уитни. Различия счита-

лись достоверными при $p<0,05$. При распределениях, отличающихся от нормального, использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы об отсутствии значимых различий или факторных влияний принимали равным 0,05. При параметрических методах исследования применяли методы корреляционного, регрессионного и многофакторного анализов. Рассчитывали относительный риск смерти, отношение шансов, используя для оценки достоверности различий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера. Для изучения прогностической значимости изучаемых факторов в отношении фатальных событий применяли анализ выживаемости Каплана–Мейера с оценкой межгрупповых различий посредством Log-rang-теста. Анализ проводили на персональном компьютере с использованием статистических программ SPSS 13 и «Statistica-6».

Результаты

Клиническая характеристика мужчин с ИБС в возрасте 60 лет и старше, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

В исследуемой группе больных с ИБС и ХОБЛ (n=205) изучена распространенность «традиционных» факторов риска в сравнении с группой мужчин (практически здоровые) без признаков ИБС, ХОБЛ и АГ (табл. 2).

Таблица 3. 10-летний относительный риск (ОР) сердечно-сосудистой смерти у мужчин в возрасте 60 лет и старше в зависимости от факторов риска

Фактор риска	Причина смерти, ОР (ДИ)				
	все	СССМ	хроническая ИБС	ОИМ	ОНМК
Гипертоническая болезнь	1,43 (1,06–1,93)**	1,67 (1,11–2,51)**	1,32 (0,67–2,52)	4,94 (0,67–36,25) $p=0,057$	1,88 (0,58–6,08)
Ожирение	1,03 (0,83–1,27)	1,1 (0,82–1,42)	0,92 (0,52–1,62)	0,98 (0,35–2,76)	1,58 (0,69–3,64)
Курение	1,104 0,892–1,365	1,074 (0,808–1,428)	0,913 (0,481–1,736)	1,071 (0,808–1,392)	1,717 (0,734–4,015)
НФА	1,367** (1,087–1,719)	1,454** (1,091–1,393)	1,335 (0,758–2,353)	2,857 (0,834–9,786) $p=0,075$	1,071 (0,459–2,496)
НФА у больных с I, II ФК ХСН	1,29* (0,98–1,68)	1,35 (0,94–1,94)	1,34 (0,73–2,47)	1,1 (0,16–7,58)	1,25 (0,46–3,29)

Примечание. См. здесь и в табл. 4: ДИ – доверительный интервал; ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; * $p<0,05$, ** $p<0,001$, *** $p<0,001$.

Таблица 4. Относительный риск (ОР) смерти от сердечно-сосудистых причин у мужчин в возрасте 60 лет и старше с ИБС в зависимости от уровня АД

Показатель	Причина смерти, ОР (ДИ)				
	все	СССМ	ХИБС	ОИМ	ОНМК
АГ1	0,7 (0,52–0,96)*	0,58 (0,37–0,91)*	0,65 (0,31–1,36)	0,21 (0,03–1,5)	0,56 (0,17–1,82)
АГ2	1,34 (0,9–2,0)	1,47 (0,8–2,67)	1,57 (0,57–4,35)	2,2 (0,14–33,43)	1,47 (0,27–8,1)
АГ3	1,37* (1,06–1,77)	1,65* (1,14–2,0)	1,33 (0,66–2,7)	8,0* (1,0–64,27)	2,13 (0,74–6,11)
АГ4	1,23 (0,93–1,62)	1,32 (0,86–2,04)	1,335 (0,758–2,353)	5,17* (1,9–14,04)	1,52 (0,4–5,82)

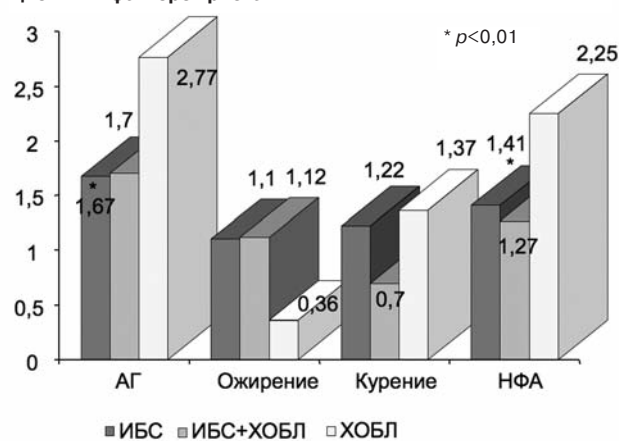
* $p<0,05$

Анализ полученных данных выявил, что наиболее распространенными факторами риска у мужчин в возрасте 60 лет и старше с ИБС являлись АГ и НФА. Курение и избыточная масса тела имели меньшую значимость. Различия статистически недостоверны во всех возрастных группах. Частота факторов риска в группе больных с изолированной формой ИБС и в группе больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ существенно не отличалась.

Распространенность факторов риска у больных с хроническими заболеваниями легких, не имеющих признаков ИБС, достоверно не отличалась от аналогичных показателей больных с ИБС, за исключением фактора курения. В группе практически здоровых мужчин в возрасте 60 лет и старше достоверно реже выявлялась НФА, уровень систолического АД был достоверно ниже, а распространенность фактора курения и избыточной массы тела существенно не отличалась от данного показателя у больных с ИБС и ХОБЛ. Однако суммарное количество факторов риска у практически здоровых мужчин старше 60 лет было достоверно меньше, чем у мужчин тех же возрастных групп, имеющих заболевания.

Таким образом, у исследуемых больных с ИБС и ХОБЛ выявлена более высокая распространенность факторов риска по сравнению с практически здоровыми, за исключением фактора курения.

В течение 10-летнего периода наблюдения у мужчин пожилого и старческого возраста, страдающих ИБС, смертность общая составила 68,8% ($n=115$), сердечно-сосудистая смертность – 52,1% ($n=87$). Структура причин смерти была следующая: хроническая ИБС – 23,3%, $n=39$; острый инфаркт миокарда – 8,4%, $n=14$; острое нарушение мозгового кровообращения – 11,4%, $n=19$; хроническая церебральная ишемия – 8,4%, $n=14$; аневризма аорты – 0,59%, $n=1$; ХОБЛ – 8,9%, $n=15$; сахарный диабет – 0,59%, $n=1$; онкопато-

Относительный риск смерти от сердечно-сосудистых причин у мужчин в возрасте 60 лет и старше с ИБС, ХОБЛ и сочетанием ИБС и ХОБЛ в зависимости от наличия «традиционных» факторов риска.

логия – 3,6%, $n=6$; насильственная смерть – 1,19%, $n=2$; апостематозный пиелонефрит – 0,59%, $n=1$; острый лейкоз – 0,59%, $n=1$; миеломная болезнь – 1,19%, $n=2$.

Произведен расчет относительного риска смерти у мужчин старше 60 лет с ИБС в зависимости от имеющихся факторов риска. Полученные данные представлены в табл. 3.

АГ и НФА достоверно увеличивали относительный риск смерти от сердечно-сосудистых причин у мужчин пожилого и старческого возраста с ИБС. При наличии АГ относительный риск смерти от сердечно-сосудистых причин увеличивался до 1,67 ($p=0,005$). Сочетание НФА и АГ достоверно увеличивало риск до 1,59 ($p=0,02$).

Исследованы показатели относительного риска смерти от сердечно-сосудистых причин у больных с ХОБЛ без признаков ИБС пожилого и старческого

возраста в течение 10-летнего периода. Наличие АГ достоверно увеличивало относительный риск смерти от всех и сердечно-сосудистых причин в течение 10-летнего периода у мужчин с хроническими заболеваниями легких без признаков ИБС. Курение и НФА увеличивали риск смерти от сердечно-сосудистых причин и острого нарушения мозгового кровообращения ($p > 0,05$).

Осуществлен расчет относительного риска смерти от сердечно-сосудистых причин у мужчин пожилого и старческого возраста с ИБС и ХОБЛ в зависимости от уровня АД. Для этого больные в зависимости от уровня АД разделены на следующие группы: АГ1 – систолическое АД (САД) 120–139 мм рт. ст., АГ2 – САД 140–149 мм рт. ст., АГ3 – САД 150–169 мм рт. ст., АГ4 – САД выше 170 мм рт. ст.

Уровень САД ≥ 150 мм рт. ст. увеличивал риск смерти от всех причин у исследуемых мужчин с ИБС в 1,37 раза ($p < 0,05$), от сердечно-сосудистых причин – в 1,65 раза ($p < 0,05$), от хронических форм ИБС – в 2,01 раза, от острого инфаркта миокарда – в 8 раз ($p < 0,05$), от острого нарушения мозгового кровообращения – в 2,13 раза.

Следует отметить, что риск смерти у больных с ХОБЛ увеличивался с ростом уровня АД (табл. 4). Так, уровень АД > 170 мм рт. ст. увеличивал риск смерти от всех причин в 1,37 раза, от сердечно-сосудистых причин в 2,89 раза ($p < 0,05$).

Проведен сравнительный анализ показателей относительного риска в зависимости от наличия традиционных факторов риска у больных исследуемых групп с изолированными формами ИБС и ХОБЛ и сочетанием ИБС и ХОБЛ (см. рисунок). Полученные результаты показали, что величина относительного риска у больных с ХОБЛ при наличии АГ и НФА превышала аналогичные показатели больных с ИБС и при сочетании ИБС и ХОБЛ, однако данные величины не имели статистической значимости. Избыточная масса тела у больных с ХОБЛ являлась защитным фактором развития сердечно-сосудистых осложнений.

Анализ выживаемости Каплана–Мейера в зависимости от наличия АГ и НФА показал, что 10-летняя выживаемость у больных с ИБС и АГ составила 25,4%, без АГ – 47,7%, Long-rang-тест, $p = 0,0197$. У больных с НФА 10-летняя выживаемость составила 21,87%, без НФА – 43,48%, Long-rang-тест, $p = 0,00399$.

В проведенном исследовании получены данные, подтверждающие концепцию о постоянно продолжающемся действии факторов риска в прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом. Предикторами сердечно-сосудистых исходов у исследуемой группы больных были АГ, НФА. Одним из наиболее важных факторов в оценке прогноза был уровень САД. С увеличением уровня САД на каждые 10 мм рт. ст. относительный риск смерти от сердечно-сосудистых причин возрастал. Полученные результаты согласуются с данными литературы. Метаанализ 5 рандомизированных клинических исследований, включавших более 12 тыс. пожилых больных (в возрасте старше 60 лет), показал, что активное снижение АД сопровождалось снижением сердечно-сосудистой смертности на 23%, случаев ИБС – на 19%, случаев сердечной недостаточности – на 48%, частоты инсультов – на 34% [11–18]. НФА –

один из наиболее сильных прогностических факторов у здоровых и пациентов с ССЗ [8–10]. В проведенном исследовании НФА, так же как и АГ, достоверно увеличивала относительный риск смерти от сердечно-сосудистых причин у мужчин в возрасте 60 лет и старше. Следует отметить парадоксальную роль избыточной массы тела и курения в прогнозировании сердечно-сосудистого риска у больных в возрасте 60 лет и старше с ИБС. Вклад данных факторов в неблагоприятный прогноз не был значимым.

Таким образом, вклад «традиционных» факторов риска в развитие сердечно-сосудистой смертности у мужчин пожилого и старческого возраста при наличии уже имеющейся ИБС различен. Оценка каждого из них позволяет прогнозировать темпы прогрессирования заболевания, развитие осложнений и клинических исходов.

Литература

1. Максимова Т.М., Лушкина Н.П. Состав причин смерти пожилого населения как показатель качества медицинской помощи [текст]. Демоскоп Weekly 2009; 369: 370.
2. Оганов Р.Г., Погосова Г.В. Современные стратегии профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиология. 2007; 47(12): 4–9.
3. Население России. 2005: тринадцатый ежегод. демограф. докл. [текст]. Отв. ред. А.Г. Вишневский. М.: ГУ ВШЭ, 2007.
4. Оганов Р.Г. Несбывшиеся надежды и парадоксы профилактической кардиологии. Кардиоваск. тер. и профил. 2009; 8(7): 4–9.
5. Romero-Corral A, Montory YM, Somers VK et al. Association of body weight total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. Lancet 2006; 368: 666–78.
6. Kelli TL, Gilpin E, Ahmve E et al. Smoking status at the time of acute myocardial infarction and subsequent prognosis. Am Heart J 1985; 535–41.
7. Hasadi D, Lerman A, Ribal ES et al. Smoking status and outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. Am Heart J 1999; 137: 612–20.
8. Myers J, Prakash M, Froelicher V. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. N Engl J Med 2002; 346: 793–801.
9. Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS et al. Exercise – based rehabilitation for coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev 2001; 1: CD001800.
10. Marchioli R, Barzi F, Bomba E. Early protection sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time course analysis of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico (GISSI) – Prevenzione. Circulation 2002; 105: 1897–903.
11. Rich MW. Heart failure in the elderly: strategies to optimize outpatient control and reduce hospitalizations. Am J Geriatr Cardiol 2003; 12(1): 19–27.
12. Sander GE. High blood pressure in the geriatric population: treatment consideration. Am J Geriatr Cardiol 2002; 11(3): 223–32.
13. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection and Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003; 289: 2560–72.
14. Tresch DD, Alla HR. Diagnosis and management of myocardial ischemia (angina) in the elderly patient. Am J Geriatr Cardiol 2001; 10(6): 337–44.
15. Stamler O, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic, and cardiovascular risks: U. S. population data. Arch Intern Med 1993; 153: 598–615.
16. MacMahon S, Peto R, Cutler OJ. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet 1990; 335: 765–74.
17. Staessen JA, Wang J, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview update until 1 March. 2003; 21: 1055–76.
18. Wing LM, Reid CM, Ryan P et al. Wing For the Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin – converting – enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. N Engl J Med 2003; 348: 583–92.

Предикторы сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической ишемической болезнью сердца, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда (по данным многолетнего наблюдения)

С.В.Шалаев, Л.А.Арутюнян

Областной кардиологический диспансер ГЛПУ, Тюменская областная клиническая больница

Резюме. Цель исследования: у больных хронической ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда, в процессе многолетнего проспективного наблюдения выявить независимые предикторы развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений.

Материал и методы. В исследование включено 120 больных ИБС, которым было выполнено коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения. При последующем наблюдении в течение 2–5 лет регистрировали случаи смерти вследствие сердечных причин, включая случаи внезапной смерти, а также развитие нефатальных сердечно-сосудистых осложнений (инфаркта миокарда, инсульта).

Результаты. Средняя продолжительность наблюдения составила 36 ± 5 мес. За время наблюдения умерли 12 больных: 8 – вследствие инфаркта миокарда, 3 – внезапно, 1 пациент умер вследствие пневмонии. Из нефатальных осложнений инфаркт миокарда зарегистрирован в 7 случаях, острое нарушение мозгового кровообращения – в 2 случаях.

По данным пошагового регрессионного анализа, независимыми предикторами фатальных кардиальных осложнений являлись следующие показатели: 1) фракция выброса менее 40% (относительный риск – 5,7 с отклонениями в рамках 95% доверительного интервала 1,2–10,7); 2) возраст больных 70 лет и старше (4,9; 1,4–8,4); 3) сахарный диабет (2,3; 1,1–3,7); 4) аневризма левого желудочка (2,1; 1,04–3,8); 5) длительность искусственной вентиляции легких более 24 ч (2,0; 1,2–2,9); 6) хроническая обструктивная болезнь легких (1,9; 1,1–3,1).

Независимыми предикторами всех случаев сердечно-сосудистых осложнений (как фатальных, так и нефатальных) оказались: 1) возраст больных 70 лет и старше (4,1; 1,2–8,1); 2) фракция выброса менее 40% (3,7; 1,1–6,5); 3) энтерэктомия в процессе коронарного шунтирования (2,9; 1,1–5,4); 4) длительность искусственного кровообращения более 100 мин (2,2; 1,2–3,9); поражение артерий брахиоцефальной зоны (2,1; 1,1–6,4); ранее перенесенный инсульт (1,8; 1,1–3,8).

Заключение. Проведенное исследование показало значение как традиционных для ИБС факторов неблагоприятного прогноза, так и коморбидной патологии, особенностей оперативного вмешательства и анестезиологического обеспечения в развитии последующих фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической ИБС, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, прогноз, сердечно-сосудистые осложнения.

Predictors of cardiovascular events in patients with chronic heart disease after surgical myocardial revascularization (according to the data of a long-term observation)

S.V. Shalayev, L.A. Arutyunyan

Regional Cardiology Dispensary, Tyumen Regional Clinical Hospital, Tyumen

Summary. Aim. To elucidate independent predictors of fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with chronic heart disease (CHD) after surgical myocardial revascularization during a long-term prospective observation.

Subjects and methods. The study enrolled 120 patients with CHD who had undergone coronary artery bypass grafting with extracorporeal circulation. Further 2–5-year follow-ups recorded deaths from cardiac causes, including sudden deaths, as well as the incidence of nonfatal cardiovascular events (myocardial infarction, stroke).

Results. The mean follow-up time was 36 ± 5 months. During the follow-ups, there were 12 deaths: 1 and 8 deaths from pneumonia and myocardial infarction, respectively; 3 patients died suddenly. Out of the nonfatal events, myocardial infarction and stroke were recorded in 7 and 2 cases, respectively.

Stepwise regression analysis showed that the independent predictors of fatal cardiac events were as follows: 1) an ejection fraction of less than 40% (relative risk 5.7 with deviations within 95% confidence interval, 1.2–10.7); 2) age of 70 years or older (4.9; 1.4–8.4); 3) diabetes mellitus (2.3; 1.1–3.7); 4) left ventricular aneurysm (2.1; 1.04–3.8); 5) mechanical ventilation for more than 24 hours (2.0; 1.2–2.9); 6) chronic obstructive pulmonary disease (1.9; 1.1–3.1).

The independent predictors of all cases of both fatal and nonfatal cardiovascular events were: 1) age of 70 years or older (4.1; 1.2–8.1); 2) an ejection fraction of less than 40% (3.7; 1.1–6.5); 3) endarterectomy during coronary

artery bypass grafting (2,9; 1,1–5,4); 4) mechanical ventilation for more than 100 minutes (2,2; 1,2–3,9); damage to the brachiocephalic artery area (2,1; 1,1–6,4), prior stroke (1,8; 1,1–3,8).

Conclusion. The conducted study indicated the implication of both the poor traditional predictors of CHD and comorbidity, as well as the specific features of surgical intervention and anesthetic maintenance in the development of further fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with CHD after surgical myocardial revascularization.

Key words: coronary heart disease, coronary artery bypass grafting, prognosis, cardiovascular events.

Сведения об авторах:

Сергей Васильевич Шалаев – д-р мед. наук, проф., засл. деят. науки РФ, руководитель Областного кардиологического диспансера ГЛПУ «Тюменская областная клиническая больница», зав. каф. кардиологии ФПК и ППС Тюменской государственной медицинской академии

Арутюнян Лусине Амазаспосовна – канд. мед. наук, врач-кардиохирург отделения кардиохирургии № 3 ГЛПУ «Тюменская областная клиническая больница».

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной смертности лиц трудоспособного возраста. Неотъемлемой составляющей частью современного лечения ИБС является коронарное шунтирование (КШ). Однако, несмотря на совершенствование хирургических вмешательств, при КШ возможны осложнения в раннем послеоперационном и отдаленном периодах. Прогнозирование развития неблагоприятных исходов у больных ИБС после выполнения хирургической реваскуляризации миокарда позволит сформировать группу пациентов повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений и, соответственно, повысит эффективность профилактических мероприятий.

Цель исследования: в ходе проспективного наблюдения выявить независимые предикторы развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической ИБС, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда.

Критерии включения в исследование: стенокардия напряжения различных классов по классификации Канадского кардиологического общества на фоне оптимальной медикаментозной терапии, ангиографические показания к операции КШ.

Критерии исключения из исследования: сопутствующая клапанная патология сердца, декомпенсированная сердечная недостаточность, выполнение КШ по экстренным показаниям, выполнение КШ на работающем сердце.

Набор материала производили на базе кардиохирургического отделения ГЛПУ Тюменская областная клиническая больница. В исследование включены 120 больных ИБС, которым в период с октября 2005 по декабрь 2006 г. выполнено КШ. Перед оперативным вмешательством всем пациентом согласно протоколу исследования проводили комплекс лабораторных и инструментальных методов исследования, включающий клинический минимум, трансторакальную и при необходимости чреспищеводную эхокардиографию (ЭхоКГ), ультразвуковое исследование брюшной полости, доплеровское исследование брахиоцефальных, почечных артерий, сосудов нижних конечностей, селективную коронароангиографию (КАГ), по показаниям вентрикулографию.

Всем пациентам была выполнена хирургическая реваскуляризация миокарда в условиях искусственного кровообращения. В динамике проводили контроль лабораторных показателей, данных электро- и эхокардиографии, рентгенографии органов грудной клетки, производили анализ интра- и послеоперационных данных, оценивали частоту кардиальных

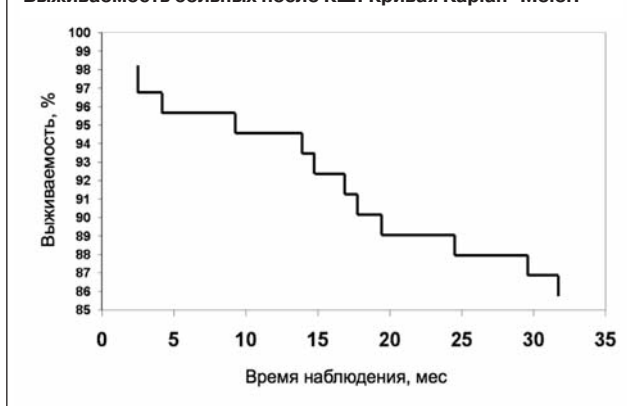
фатальных исходов и различных нефатальных осложнений. Проспективное наблюдение продолжалось от 2 до 5 лет.

С целью изучения взаимосвязей различных анамнестических, клинических, лабораторных, интраоперационных показателей и частоты возникновения фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений после операции КШ исследуемые пациенты были разделены на 4 группы: 1-ю группу составили пациенты с фатальными кардиальными исходами, 2-ю группу – пациенты без фатальных кардиальных исходов, 3-ю группу составили пациенты с сердечно-сосудистыми осложнениями (как фатальными, так и нефатальными), 4-ю группу – пациенты без сердечно-сосудистых осложнений. В процессе динамического наблюдения первой «конечной точкой» явилась смерть вследствие кардиальных причин, включая случаи внезапной сердечной смерти. В качестве второй «конечной точки» были выбраны все случаи фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений (внезапная смерть, развитие фатальных и нефатальных инфарктов миокарда, а также инсультов).

В исследуемой группе преобладали лица мужского пола – 63,3% (76 человек), женщин было 36,7% (44), средний возраст пациентов составил 55 лет. Пациентов в возрастной категории от 51 до 60 лет было 65%, лиц старше 70 лет – 4,2%. Все исследуемые пациенты имели отягощенный наследственный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям. У подавляющего большинства пациентов отмечена артериальная гипертония – 105 (87,5%), постинфарктный кардиосклероз диагностирован у 104 (86,7%) пациентов, сахарный диабет в анамнезе имели 14 (11,7%) больных, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) как сопутствующую патологию – 13 (10,8%), облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей страдали 9 (7,5%) больных, нарушения мозгового кровообращения в прошлом перенесли 2 (1,6%) пациента, хроническая почечная недостаточность отмечена у 1 (0,8%). По функциональным классам (ФК) сердечной недостаточности пациенты были разделены следующим образом: I класс у 18%, II класс у 59,4%, III класс у 22,6%. По данным ЭхоКГ, дилатация полости левого предсердия отмечена у 17 (14,2%) больных, дилатация полости левого желудочка (ЛЖ) – у 27 (22,5%) пациентов, величина фракции выброса (ФВ) ЛЖ колебалась от 27 до 71%, в среднем составила $52 \pm 8,2\%$, больных с ФВ ЛЖ < 40% было 17 (14,2%). Признаки постинфарктной аневризмы ЛЖ имелись у 11 (9,2%). С

целью верификации особенностей поражения коронарного русла проанализированы данные КАГ: из исследуемой группы у большинства пациентов преобладал правый тип коронарного кровообращения – 104 (86,7%). Морфологически встречались тяжелые поражения коронарного русла. Гемодинамически значимые поражения ствола левой коронарной артерии (ЛКА) встречались у 12 (10%) больных. Максимальное количество пораженных сосудов (7) отмечено у 1 (0,8%) пациента. Наиболее часто регистрировалось поражение 4 артерий, такое количество измененных сосудов наблюдали у 51 (42,5%) больного. При распределении выявленных изменений в зависимости от их локализации оказалось, что в правой нисходящей артерии (ПНА) поражения встречались в 106 (88,3%) случаях, в правой коронарной артерии (ПКА), включая заднебоковую и заднедиафрагмальные ветви, – в 104 (86,7%), сужения в системе огибающей артерии выявлены в 99 (82,5%) случаев, изменения в ветви тупого края – у 23 (19,2%) пациентов, в диагональной артерии – у 16 (13,3%), в интермедиарной – у 8 (6,7%). Всем пациентам выполнено КШ в условиях искусственного кровообращения с использованием в качестве защиты миокарда фармакохолодовой кардиopleгии. Изолированное маммарно-коронарное шунтирование с использованием левой внутренней грудной артерии выполнено в 5 (4,2%) случаях. Изолированное аортокоронарное шунтирование с использованием лучевых артерий и аутовен проведено у 18 (15%) пациентов, у большинства пациентов проводили сочетание этих двух методов реваскуляризации – 84 (70%). Операция КШ в сочетании с эндовентрикулярной пластикой ЛЖ выполнена у 5 (4,2%) больных. При диффузных изменениях дистального русла коронарных артерий в 6 (6,6%) случаях КШ дополняли эндартерэктомией из этих участков. Объем оперативного вмешательства в среднем зависел от степени поражения коронарного русла, среднее количество шунтов на одного пациента составило 2,7. При анализе интраоперационных данных средняя продолжительность операции составила 236 ± 20 мин, длительность искусственного кровообращения в среднем 82 ± 3 мин, продолжительность искусственного кровообращения более 100 мин зафиксирована у 9 (7,5%) пациентов. Среднее время окклюзии аорты составило 51 ± 17 мин, средняя продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в послеоперационном периоде 12 ± 3 ч, длительность ИВЛ более 24 ч отмечена у 4 (3,3%) больных. Среднее время пребывания в реанимационном отделении 17 ± 8 ч, средний объем кровопотери составил 162 ± 39 мл. В ближайшем послеоперационном периоде (на 3-и сутки) экзотировал 1 (0,8%) пациент, причиной смерти явилось развитие интраоперационного трансмурального инфаркта миокарда (ИМ). Из осложнений раннего послеоперационного периода также отмечено развитие периоперационных ИМ – 8 (6,7%) случаев, подтвержденных отчетливой клинической картиной и характерными изменениями на электрокардиограмме в сочетании с повышением уровня кардиоспецифичных ферментов (МВ-КК или тропонин Т) более чем в 5 раз. Фибрилляция предсердий отмечена у 18 (15%) больных, явления диастаза грудной – у 5 (4,1%). Из достаточно редких послеоперационных осложнений встречались явления психоза,

Выживаемость больных после КШ. Кривая Kaplan–Meier.



пневмония, медиастинит, пневмоторакс и желудочно-кишечное кровотечение. Проспективное наблюдение продолжалось с 2005 по 2009 г., в среднем 36 ± 5 мес, окончили и достигли конечной точки исследования 109 больных, выбыли из исследования 11 пациентов, связь с ними была утрачена. За период наблюдения (2–5 лет) умерли 12 пациентов, причиной смерти одного из них явилась пневмония. В результате сердечно-сосудистых событий умерли 11 (10,1%) из 109 больных. Смерть в результате ИМ наступила в 8 (7,3%) случаях, причиной смерти 3 (2,8%) пациентов явилась внезапная смерть. Из нефатальных осложнений ИМ зарегистрирован у 7 (6,4%) больных, острые нарушения мозгового кровообращения отмечены у 2 (1,8%) больных. На рисунке показана выживаемость пациентов после хирургической реваскуляризации миокарда на разных этапах проспективного наблюдения, причем наибольшее количество летальных исходов приходилось на период от 1,5 года до 2 лет после операции. О положительном эффекте проведенной хирургической реваскуляризации миокарда свидетельствуют следующие данные: до операции пациентов с I ФК стенокардии напряжения не было, у большинства пациентов – 87 (72,5%) – преобладал III ФК, II ФК стенокардии встречался у 20,8%, 8 (6,7%) пациентов имели стенокардию IV ФК. В процессе динамического наблюдения пациенты с IV ФК стенокардии не зарегистрированы, II ФК стенокардии был отмечен у 12,8% больных, отсутствие стенокардии и I ФК зарегистрированы у большинства пациентов (83,5% больных). С целью изучения взаимосвязей различных периоперационных показателей и частоты развития неблагоприятных кардиальных исходов после операции КШ исследуемые пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия фатальных сердечно-сосудистых осложнений. При сопоставлении групп проводили анализ данных, касающихся образа жизни на дооперационном и послеоперационном этапах, анамнеза сердечно-сосудистых и сопутствующих заболеваний, антропометрических, гемодинамических и лабораторных показателей пациентов, а также анализ в динамике данных ЭхоКГ и КАГ, протоколов операций, течения раннего и отдаленного послеоперационных периодов, анализ частоты фатальных кардиальных событий в процессе проспективного наблюдения (2–5 лет). Всего изучено 80 параметров. Для дальнейшего изучения корреляционных зависимостей и установления значимых взаимосвязей проведен однофак-

Таблица 1. Независимые предикторы фатальных кардиальных исходов

Предиктор	Относительный риск (95% доверительный интервал)	p
ФВ ЛЖ<40%	5,7 (1,2–10,7)	0,001
Возраст 70 лет и старше	4,9 (1,4–8,4)	0,03
Сахарный диабет	2,3 (1,1–3,7)	0,003
Аневризма ЛЖ	2,1 (1,04–3,8)	0,047
Время ИВЛ>24 ч	2,0 (1,2–2,9)	0,009
ХОБЛ	1,9 (1,1–3,1)	0,008

Примечание. Здесь и табл. 2: ДИ – доверительный интервал.

Таблица 2. Независимые предикторы сердечно-сосудистых осложнений

Предиктор	Относительный риск (95% ДИ)	p
Возраст старше 70 лет	4,1 (1,2–8,1)	0,02
ФВ ЛЖ<40%	3,7 (1,1–6,5)	0,004
Эндартерэктомия в процессе КШ	2,9 (1,1–5,4)	0,001
Время искусственного кровообращения >100 мин	2,2 (1,2–3,9)	0,036
Поражение брахиоцефальных артерий	2,1 (1,1–6,4)	0,001
Наличие инсульта в анамнезе	1,8 (1,1–3,8)	0,032

торный регрессионный анализ. В результате выбрано 7 параметров: ФВ ЛЖ<40%, возраст больных 70 лет и старше, сахарный диабет, аневризма ЛЖ, время ИВЛ более 24 ч, поражение ствола ЛКА, ХОБЛ. Следует отметить, что установлена положительная корреляционная взаимосвязь послеоперационных фатальных осложнений и поражения ствола ЛКА, но достоверной зависимости не выявлено. В дальнейшем анализом методом бинарной логистической регрессии с пошаговым отбором значимых признаков были выделены независимые предикторы развития фатальных кардиальных исходов, представленные в порядке значимости в зависимости от степени относительного риска (табл. 1).

- ФВ ЛЖ<40%, повышающая риск послеоперационных фатальных исходов в 5,7 раза.
- Возраст больных 70 лет и старше, повышающий относительный риск кардиальных событий в 4,9 раза.
- Сахарный диабет, увеличивающий относительный риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений в 2,3 раза.
- Аневризма ЛЖ, повышающая риск развития фатальных сердечно-сосудистых событий в 2,1 раза.
- Продолжительность ИВЛ более 24 ч повышает относительный риск развития летальных исходов от сердечно-сосудистых причин в 2 раза.
- ХОБЛ, повышающая риск отдаленных фатальных осложнений в 1,9 раза.

В целях оценки предсказательной ценности выявленных предикторов для каждого из прогностических параметров были определены уровни чувствительности и специфичности. Установлено, что наибольшей чувствительностью обладает такой прогностический фактор, как ФВ ЛЖ<40%, а наибольшей специфичностью – возраст пациентов 70 лет и старше.

Вторым этапом исследования было выявление предикторов развития всех сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде хирургической реваскуляризации миокарда. Проанализированы 80 анамнестических, антропометрических, гемодинамических, лабораторных и инструментальных показателей пациентов, а также проведен анализ интраоперационных, послеоперационных данных, вы-

являли и регистрировали случаи сердечно-сосудистых осложнений в процессе проспективного наблюдения (2–5 лет). Последующий анализ методом бинарной логистической регрессии с пошаговым включением значимых признаков в модель идентифицировал независимые предикторы развития сердечно-сосудистых осложнений после КШ (табл. 2).

- Возраст больных старше 70 лет, повышающий относительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде хирургической реваскуляризации миокарда в 4,1 раза.
- ФВ ЛЖ<40%, увеличивающая относительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений в 3,7 раза.
- Выполнение эндартерэктомии в процессе КШ, повышающей относительный риск послеоперационных осложнений в 2,9 раза.
- Продолжительность искусственного кровообращения более 100 мин – в 2,2 раза.
- Исходное поражение брахиоцефальных артерий, данный прогностический параметр повышает относительный риск сердечно-сосудистых осложнений в 2,1 раза.
- Наличие инсульта в анамнезе повышает относительный риск осложнений в 1,8 раза.

Для оценки предсказательной ценности выявленных предикторов для каждого из прогностических параметров также были определены уровни чувствительности и специфичности. Установлено, что наибольшей чувствительностью обладает такой прогностический фактор, как возраст пациентов старше 70 лет, а наибольшей специфичностью – выполнение эндартерэктомии в процессе КШ.

Выводы

У больных ИБС, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда, показатели смертности от всех причин в период госпитального наблюдения составили 0,8 и 11% в течение последующих 2–5 лет (в среднем 3 года). При этом сердечно-сосудистые осложнения были причиной 91% наблюдавшихся случаев смерти.

Общая частота развития осложнений после КШ составила 44,9%. Процент нефатальных осложнений,

развившихся вследствие сердечно-сосудистых причин, в раннем послеоперационном периоде КШ составил 6,7%.

В качестве независимых предикторов фатальных кардиальных исходов в отдаленном периоде хирургической реваскуляризации миокарда идентифицированы: ФВ ЛЖ < 40% (относительный риск 5,7 с отклонениями в рамках 95% доверительного интервала 1,2–10,7), возраст больных 70 лет и старше (4,9; 1,4–8,4), наличие в анамнезе сахарного диабета (2,3; 1,1–3,7), аневризмы ЛЖ (2,1; 1,04–3,8), продолжи-

тельность ИВЛ в послеоперационном периоде более 24 ч (2,1; 1,2–2,9), а также ХОБЛ (1,9; 1,1–3,1).

Таким образом, предикторами возникновения сердечно-сосудистых осложнений после КШ являются возраст больных старше 70 лет (4,1; 1,2–8,1), ФВ ЛЖ < 40% (3,7; 1,1–6,5), выполнение эндартерэктомии в процессе реваскуляризации (2,9; 1,1–5,4), продолжительность искусственного кровообращения более 24 ч (2,2; 1,2–3,9), исходное поражение брахиоцефальных артерий (2,1; 1,1–6,4), а также наличие инсульта в анамнезе (1,8; 1,1–3,8).

— * —

Генетическая предрасположенность к атеротромбозам у пациентов с тяжелой стенокардией

Г.А.Чумакова^{1,2}, А.П.Момот^{1,4}, А.А.Козаренко^{1,2}, Н.Г.Веселовская^{2,3}

¹Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул;

²Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово; ³Алтайский краевой кардиологический диспансер; ⁴Алтайский филиал Гематологического научного центра РАМН, Барнаул

Резюме. Цель исследования: изучение распространенности тромбогенных аллельных полиморфизмов генов у пациентов с тяжелой стенокардией, имеющих показания к реваскуляризации миокарда.

Материалы и методы. В исследование были включены 105 пациентов (87 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 33 до 70 лет со стенокардией напряжения III–IV функционального класса, имеющих показания к реваскуляризации миокарда. У всех больных изучено носительство полиморфизма ингибитора тканевого активатора плазминогена I типа (675 4G/5G) – PAI-I, мутации фактора II – протромбина (20210 G/A), мутации фактора V Leiden (Arg 506 Gln) и полиморфизма метиленetetрагидрофолатредуктазы (Ala 222 Val) – MTHFR, обуславливающих склонность к развитию тромбозов.

Результаты. Общая встречаемость данных мутаций и полиморфизмов в группе больных с тяжелой стенокардией, нуждающихся в реваскуляризации миокарда, в 3 раза превышает таковую в группе условно здоровых лиц, а сочетание 3 дефектов и более встречается у больных в 15 раз чаще, чем у здоровых лиц. Полученные нами данные показали, что риск развития тяжелой стенокардии прямо пропорционален, а возраст клинического дебюта ишемической болезни сердца (ИБС) обратно пропорционален количеству обнаруженных генетических отклонений. Комбинация изученных протромбогенных мутаций и полиморфизмов с другими факторами риска ИБС, такими как мужской пол, курение, приводит к более раннему клиническому дебюту ИБС.

Выводы. Необходимо формировать стратегию генетически обоснованной популяционной профилактики атеросклероза, в том числе коронарного. Условно здоровые лица с выявленными тромбогенными полиморфизмами нуждаются в наблюдении и активной первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, тромбофилия, факторы риска атеросклероза.

Genetic predisposition to atherothromboses in patients with severe angina pectoris

G.A.Chumakova^{1,2}, A.P.Momot^{1,4}, A.A.Kozarenko^{1,2}, N.G.Veselovskaya^{2,3}

¹Altai State Medical University, Barnaul; ²Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences,

Kemerovo; ³Altai Territorial Cardiology Dispensary, Barnaul; ⁴Altai Branch, Hematology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences

Summary. Objective. To study the prevalence of thrombosis allelic polymorphisms in patients with severe angina who have indications for myocardial revascularization.

Design and methods. The study included 105 patients (87 men and 18 women) aged from 33 to 70 years who had angina III–IV functional class, with indications for myocardial revascularization. All the patients studied polymorphism of the inhibitor of tissue plasminogen activator I type (675 4G/5G) (PAI-I), mutations of the factor II-prothrombin (20210 G / A), mutations of the factor V Leiden (Arg 506 Gln) and polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase (Ala 222 Val) (MTHFR).

Results. The prevalence of these mutations and polymorphisms in patients with severe angina requiring revascularization of the myocardium in 3 times greater than in the group of healthy adolescents. Our data showed that the risk of severe angina is directly proportional, and the age of the clinical debut of CHD is inversely proportional to the number of studied genetic defects. Thrombophilic polymorphisms studied genes increases the effects of other cardiovascular risk factors such as male sex, smoking and leads to an earlier debut of clinical CHD.

Conclusion. It is necessary to form the strategy of genetically-based population policy for the prevention of atherosclerosis, including coronary. Healthy persons with diagnosed thrombosis polymorphisms are need of active primary prevention of cardiovascular disease.

Key words: genetic polymorphisms, thrombophilia, risk factors of atherosclerosis.

Сведения об авторах:

Чумакова Г.А. – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной и поликлинической терапии с курсами профблезней и эндокринологии Алтайского государственного медицинского университета, Барнаул; вед. науч. сотр. лаб. мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ СО РАМН, Кемерово

Момот А.П. – д-р мед. наук, проф., дир. Алтайского филиала Гематологического научного центра РАМН, руководитель лаб. гематологии ЦНИЛ Алтайского государственного медицинского университета

Козаренко А.А. – аспирант каф. госпитальной и поликлинической терапии с курсами профболезней и эндокринологии Алтайского государственного университета, Барнаул; науч. сотр. лаб. мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ СО РАМН, Кемерово

Веселовская Н.Г. – канд. мед. наук, врач-кардиолог Алтайского краевого кардиологического диспансера, Барнаул; ст. науч. сотр. лаб. мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ СО РАМН, Кемерово

Основной причиной смертности и инвалидизации от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди населения являются тромбозы различной локализации. Известно, что причиной развития тромбозов в зоне атеросклеротического поражения артерий является дисфункция эндотелия, изменения состава и свойств крови, гемореологических нарушений. В настоящее время доказано также существование генетической предрасположенности к развитию тромбозов, обусловленной мутациями и полиморфными вариантами генов, кодирующих синтез белков-участников гемостатических реакций. Выявлено несколько десятков генетических вариантов, ассоциированных с нарушениями в системе гемостаза и риском тромбоза. К числу наиболее важных из них, предрасполагающих к развитию венозных тромбозов, относятся полиморфизм ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-I), мутации фактора II – протромбина, фактора V Leiden, а также полиморфизм метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Их роль в развитии артериальных тромбозов изучена мало.

Установлено, что PAI-I является одним из основных регуляторов фибринолитических реакций в крови. Этот белок связывает и инактивирует тканевый активатор плазминогена, который ответственен за внешний, основной путь активации фибринолиза. Полиморфный вариант 4G приводит к повышенной экспрессии гена и, соответственно, повышенному уровню PAI-I в крови, в результате чего происходит снижение активности фибринолиза и повышается риск развития тромбообразования. В настоящее время показано, что генный полиморфизм PAI-I ассоциирован с риском развития инфаркта миокарда (ИМ) [1–3]. Высказано предположение о том, что 4G/4G-генотип PAI-I, возможно, является самостоятельным, передающимся по наследству, фактором риска развития ССЗ [4]. В других исследованиях установлено, что генотип 4G/4G является нейтральным и даже протекторным [5, 6] и не связан с развитием ССЗ, в частности коронарных стенозов [7].

Протромбин (фактор II) является важным компонентом системы свертывания крови, из которого в ходе процессов ферментативного расщепления образуется тромбин, приводящий к образованию фибринового сгустка или тромба. Существует мутация гена протромбина, которая характеризуется заменой нуклеотида гуанина нуклеотидом аденина в позиции 20210. Было высказано предположение, что носители данной мутации имеют повышенный уровень протромбина в плазме крови и более выраженную склонность к развитию тромбозов. В последствие было уточнено, что полиморфизм фактора II имеет значение при возникновении ССЗ только у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском [8]. Кроме того, не выявлено значительного преобладания встречаемости полиморфизма фактора II у пациентов с подтвержденным атеротромбозом [9].

Мутация фактора V Leiden считается фактором риска развития как венозных, так и артериальных

тромбозов. В основе данной мутации лежит замещение Arg 506 на Gln, в результате чего данная поломка придает устойчивость активной форме фактора V к протеолитическому действию протеина C, что приводит к гиперкоагуляции и высокому риску тромбозов. Показано, что распространенность мутации фактора V Leiden у пациентов с ИМ значительно выше, чем у здоровых лиц [10]. Имеются данные, что сочетание мутаций фактора V Leiden и MTHFR является синергидным и приводит к увеличению риска артериальных тромбозов [9]. Однако опубликованы результаты исследований, в которых не подтвердилась значимость генетического полиморфизма фактора V Leiden и его связи с развитием сердечно-сосудистых событий, в частности с острым ИМ [11, 12]. Таким образом, ассоциации указанных выше мутаций и полиморфизмов с развитием артериальных тромбозов, в том числе в коронарном русле, противоречивы и требуют дальнейшего уточнения.

MTHFR является одним из основных ферментов, участвующих в метаболизме метионина. Его недостаточная активность способна привести к повышению плазменного уровня промежуточного продукта обмена метионина – гомоцистеина, к гипергомоцистеинемии, что также может стать фактором риска развития атеротромбоза [9].

Полиморфизмы генов белков-участников системы свертывания крови обычно изучаются в связи с риском острых сосудистых, в том числе коронарных событий. При этом практически отсутствуют данные о связи этих полиморфных вариантов с риском развития и прогрессирования хронических форм коронарного атеросклероза.

Целью настоящего исследования явилось изучение распространенности тромбогенных аллельных полиморфизмов генов PAI-I (675 4G/ 5G), фактора II – протромбина (20210 G/A), фактора V Leiden (Arg 506 Gln) и MTHFR (Ala 222 Val) у пациентов с тяжелой стенокардией, имеющих показания к реваскуляризации миокарда.

Материалы и методы

Отбор больных в исследование проводили в Алтайском краевом кардиологическом диспансере методом сплошной выборки из числа больных ишемической болезнью сердца (ИБС), поступивших в стационар для подготовки к проведению реваскуляризации миокарда различными методами (чрескожные коронарные вмешательства, аортокоронарное шунтирование).

В исследование были включены 105 пациентов (87 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 33 до 70 лет, имеющих стенокардию напряжения III–IV функционального класса, устойчивую к медикаментозному лечению. У всех пациентов имелись гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий (КА), выявленные при коронарографии. Обследование пациентов включало в себя сбор анамнеза, уточнение наличия основных факторов риска, в том числе наследственности по ИБС, оценку объективного статус-

Таблица 1. Тромбогенные ДНК-полиморфизмы у пациентов с тяжелой стенокардией в сравнении с контрольной группой						
Встречаемость полиморфизмов и мутаций	Группа обследованных				χ^2	p
	здоровые (n=572)		больные с тяжелой стенокардией (n=105)			
	абс.	%	абс.	%		
PAI-I						
патологическая гомозигота	1	0,2	14	13,4	65,0	<0,001
гетерозигота	53	9,3	64	60,9	162,2	<0,001
Фактор II						
патологическая гомозигота	0	0	0	0	–	–
гетерозигота	1	0,2	16	15,2	76,2	<0,001
Фактор V Leiden						
патологическая гомозигота	0	0	0	0	–	–
гетерозигота	9	1,6	8	7,6	10,9	0,001
MTHFR						
патологическая гомозигота	4	0,7	6	5,8	12,1	0,001
гетерозигота	74	12,9	66	62,8	131,8	<0,001

Таблица 2. Протромбогенные аллельные полиморфизмы и мутации у пациентов с тяжелой стенокардией и у практически здоровых лиц						
Распространенность сочетаний аллельных полиморфизмов	Группа обследованных лиц				χ^2	p
	здоровые (n=572)		больные с тяжелой стенокардией (n=105)			
	абс.	%	абс.	%		
1 генетический дефект	141	24,8	32	30,4	1,3	0,208
2 генетических дефекта	24	4,2	45	42,8	140,7	<0,001
3 генетических дефекта и более	0	0	16	15,2	82,8	<0,001
Нормозиготы	407	71,0	12	11,6	131,7	<0,001
Общая частота аллельных полиморфизмов	165	29,0	93	88,4	131,7	<0,001

са и носительства тромбогенных аллельных полиморфизмов генов PAI-I (675 4G/ 5G), фактора II – протромбина (20210 G/A), фактора V Leiden (Arg 506 Gln) и MTHFR (Ala 222 Val) методом полимеразной цепной реакции. Группу контроля составили 572 фенотипически здоровых жителей Алтайского края в возрасте 12–15 лет, у которых были изучены приведенные выше мутации и полиморфизмы [13].

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica for Windows ver. 6.0. Использовали метод однофакторного дисперсионного анализа, а также критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди обследованных пациентов с тяжелой стенокардией поражение одной КА было выявлено у 36 (34,3%) больных, двух КА – у 47 (44,8%), трех и более – у 22 (21%) больных. Из общего числа обследованных больных генетические аномалии отсутствовали только у 12 (11,4%) пациентов.

При исследовании полиморфизма 4G/5G гена PAI-I определено, что встречаемость этого дефекта в группе пациентов с тяжелой стенокардией составила 74,4%, что было достоверно выше ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля (табл. 1). Причем патологическая гомозиготная мутация у здоровых встречалась крайне редко, а при тяжелой стенокардии достигла 5,8%.

Исследования полиморфизма фактора II протромбина (20210 G/A) показали, что 15,2% пациентов

имели гетерозиготный вариант носительства, что также было достоверно выше, чем в группе контроля ($p < 0,001$). При исследовании мутации фактора V Leiden (Arg 506 Gln) у больных встречаемость полиморфизма также была достоверно выше, чем в группе контроля (7,6 и 1,6% соответственно, $p < 0,001$). Встречаемость мутации MTHFR в группе пациентов с тяжелой стенокардией составила 68,7% против 13,6% в группе здоровых ($p < 0,001$).

Таким образом, нами установлено, что частота мутаций генов PAI-I, протромбина, фактора V Leiden и MTHFR статистически значимо выше встречаемости этих нарушений у практически здоровых людей. Можно также видеть, что наиболее часто у больных выявлялись аллельные полиморфизмы PAI-I и MTHFR.

Кроме того, нами была изучена распространенность межгенных ассоциаций у больных с тяжелой стенокардией и здоровых лиц. Отмечено, что единственный генетический дефект имелся у 32 (30,5%) больных, 2 дефекта – у 45 (42,8%) и 3 дефекта – у 16 (15,2%) больных (табл. 2). В группе контроля 1 генетический дефект выявлен у 141 (24,8%) лица, 2 генетических дефекта – у 24 (4,2%) здоровых лиц. Три генетических дефекта в группе здоровых не отмечены. Следовательно, общая частота аллельных полиморфизмов в группе пациентов с тяжелой стенокардией составила 88,5% против 29,0% в группе контроля ($p < 0,001$).

Наши данные показывают, что клинически значимый коронарный атеросклероз с тяжелой стенокардией, требующей хирургического лечения, имели лица с сочетанием двух, трех и более изученных нами

Таблица 3. Связь возраста дебюта ИБС с носительством протромбогенных мутаций и полиморфизмов ($X \pm m$) у обследованных ($n=105$)

Показатель	Наличие генетических отклонений			
	нет мутации	1 мутации	2 мутации	3 мутации
Возраст дебюта ИБС, лет	53,6 $\pm$ 1,2	54,5 $\pm$ 0,9	52,8 $\pm$ 1,2	48,2 $\pm$ 1,0*

* $p=0,01$ между группами с отсутствием мутаций и тремя мутациями.**Таблица 4. Связь возраста дебюта ИБС у курящих мужчин ($n=53$) с генетически обусловленной тромбофилией ($X \pm m$)**

Показатель	Генетические отклонения			
	нет мутации	1 мутация	2 мутации	3 мутации
Возраст дебюта ИБС, лет	52,3 $\pm$ 1,1	51,7 $\pm$ 0,9	46,7 $\pm$ 1,4*	43,6 $\pm$ 1,2**

* $p=0,002$ между группами с отсутствием мутаций и двумя мутациями; ** $p=0,002$ между группами с отсутствием мутаций и тремя мутациями.

протромбогенных генетических мутаций и полиморфизмов. Механизмы стимуляции атерогенеза при наличии указанных нарушений неясны. Возможно, они связаны с участием данных мутаций и полиморфизмов в формировании дисфункции эндотелия и влиянии на другие этапы атерогенеза, что требует изучения.

Далее нами был проведен анализ взаимосвязи генетических протромбогенных нарушений и возраста клинического дебюта ИБС в виде стенокардии. На основании проведенного однофакторного дисперсионного анализа было установлено, что увеличение числа мутаций изученных генов системы гемокоагуляции и метаболизма метионина связано с уменьшением возраста дебюта ИБС (табл. 3).

Как видно, возраст дебюта ИБС прямо связан с количеством выявленных генетических мутаций. Полученные нами результаты свидетельствуют, что при наличии трех изученных мутаций и полиморфизмов дебют ИБС наступает в среднем на 5,2 года раньше, чем у пациентов без этих отклонений.

Принимая во внимание тот факт, что мужской пол и курение являются самостоятельными факторами риска развития ССЗ, мы рассчитали влияние генетических поломок в системе гемокоагуляции у курящих мужчин. Были получены результаты, подтверждающие влияние мутаций на возраст дебюта ИБС и в данной подгруппе больных (табл. 4).

Важно отметить, что дебют ИБС у курящих мужчин с двумя и тремя протромботическими мутациями наступал раньше в среднем на 5,6 и 8,7 года соответственно, чем у мужчин без искомых генетических аномалий.

Таким образом, полученные нами данные позволяют предположить, что мутации и полиморфизмы PAI-I, протромбина, фактора V Leiden, MTHFR могут быть независимыми факторами риска развития коронарного атеросклероза. Общая встречаемость данных мутаций и полиморфизмов в группе больных с тяжелой стенокардией, нуждающихся в реваскуляризации миокарда, в 3 раза превышает таковую в группе условно здоровых лиц, а сочетание 3 дефектов и более встречается у больных в 15 раз чаще, чем у здоровых. Полученные нами данные показали, что риск развития тяжелой стенокардии прямо пропорционален, а возраст клинического дебюта ИБС обратно пропорционален количеству изученных генетических дефектов. Комбинация изученных протромбо-

генных мутаций и полиморфизмов с другими факторами риска ИБС, такими как мужской пол, курение, приводит к более раннему клиническому дебюту ИБС.

Полученные данные ставят вопрос о необходимости формирования стратегии генетически обоснованной популяционной профилактики атеросклероза, в том числе коронарного. Можно предположить, что условно здоровые лица, носители протромбогенных мутаций и полиморфизмов, нуждаются в наблюдении и активной первичной профилактике ССЗ.

Литература

1. Fu L, Jin H, Song K et al. Relationship between gene polymorphism of the PAI-1 promoter and myocardial infarction. *Chin Med J* 2001; 114 (3): 266–69.
2. Boekboldt SM, Bijsterveld NR, Moons AH et al. Genetic variation in coagulation and fibrinolytic proteins and their relation with acute myocardial infarction: a systematic review. *Circulation* 2001; 104: 3063–8.
3. Zhan M, Zhou Y, Han Z. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G gene polymorphism in patients with myocardial or cerebrovascular infarction in Tianjin, China. *Chin Med J* 2003; 116 (11): 1707–10.
4. Gardemann A, Lobre J, Katz N et al. The 4G/4G genotype of the plasminogen activator inhibitor 4G/5G gene polymorphism is associated with coronary atherosclerosis in patients at high risk for this disease. *Thromb Haemost* 1999; 82 (3): 1121–6.
5. Doggen CJ, Bertina RM, Manger Cats V, et al. The 4G/5G polymorphism in the plasminogen activator inhibitor-1 gene is not associated with MI. *Thromb Haemost* 1999; 82: 115–20.
6. Hoekstra T, Geleijnse JM, Kluij C et al. 4G/4G genotype of PAI-1 gene is associated with reduce risk of stroke in elderly. *Stroke* 2003; 34: 2822–8.
7. Anderson JL, Mubalestein JB, Habashi J et al. Lack of association of a common polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene with coronary artery disease and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1778–83.
8. Gardemann A, Arsic T, Katz N, Tillmanns H. The factor II G20210A and factor V G1691A gene transitions and coronary heart disease. *Tromb Haemost* 1999; 81 (2): 208–13.
9. Ozmen F, Ozmen MM, Ozaalp N, Akar N. The prevalence of factor V (G1691A), MTHFR (C677T) and PT (G20210A) gene mutations in arterial thrombosis. *Ulus Trauma Acil Cerrahi Derg* 2009; 15 (2): 113–9.
10. Settin A, Dowaidar M, Abd-Al-Samad A et al. Frequency of factor V Leiden mutation in Egyptian cases with myocardial infarction. *Hematology* 2008; 13 (3): 170–4.
11. Pastana CL, Torres A, Blanco S et al. Factor V Leiden and the risk of venous thrombosis, myocardial infarction, and stroke: a case-control in Venezuela. *Genet Test Mol Biomarkers* 2009; 13 (4): 537–42.
12. Ardissino D, Peyvandi F, Merlini PA et al. Factor V mutation in young survivors of MI. *Tromb Haemost* 1996; 75(5): 701–2.
13. Момот А.П., Цыпкина Л.П., Ельжиков В.А. и др. Ранние ишемические инсульты и гематогенные тромбофилии. Методическое пособие для врачей 2009; 23–5.

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, ФГУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий», Всероссийское общество кардиологов (ВНОК), Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР), Департамент здравоохранения г. Москвы, Главное медицинское управление Министерства обороны России, санаторно-курортное объединение ФНП России «Профкурорт»

IX Российская научная Конференция с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии», 18–19 мая 2011 г., Москва

Информационное письмо

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в IX Российской научной Конференции с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии», которая состоится 18–19 мая 2011 г. в Москве.

Основная тематика конференции:

- Достижения, нерешенные вопросы кардиореабилитации в России
- Лечение и реабилитация больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующей патологией других органов
- Вторичная профилактика при заболеваниях сердечно-сосудистой системы
- Сочетанная реабилитация при кардиальной и сопутствующей соматической патологии
- Реабилитация больных после хирургических вмешательств в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы
- Реабилитация больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы на курортах и в санаториях, применение немедикаментозных методов
- Патофизиологические аспекты физических нагрузок, физических тренировок у кардиальных и кардиосоматических больных
- Методы диагностики и контроля в реабилитации и профилактике
- Роль медикаментозной терапии в кардиологической реабилитации и вторичной профилактике

Правила оформления тезисов:

1. Тезисы принимаются Оргкомитетом до 15 марта 2011 г.
2. Объем тезисов – 1 страница (A4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см. Пожалуйста, используйте шрифт Times New Roman 12 пт., через один интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.
3. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки – фамилия и инициалы авторов, без указания научных степеней и титулов; с новой строки – учреждение, город. Далее содержание тезисов: цель, методы исследования, полученные результаты, заключение. Не следует приводить ссылки на литературу. В названии тезисов не допускаются сокращения.
4. Тезисы принимаются только в электронном виде в формате Word на электронный адрес: E-mail: rames@pochta.ru, либо по почте в конверте обязательно на новой дискете 3.5 в формате Word и на бумаге в двух экземплярах, на втором экземпляре тезисов следует указать адрес для переписки, телефон, факс, электронный адрес. Направлять по адресу: 121609, Москва, Осенняя ул., д. 2 – 24, Аронову Д.М.

Внимание! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 15 марта 2011 г.

Заявку на бронирование мест в гостинице направлять в адрес Оргкомитета, старшему научному сотруднику Красницкому Владимиру Борисовичу: тел.: (916) 230-48-96; E-mail: Kras-VB@yandex.ru

Заявки на выступления направлять по электронной почте: aronovdm@mail.ru
Организационный взнос в размере 300 руб. оплачивается при регистрации.
Информация о конференции размещена на сайте РосОКР www.rosokr.ru.

Адрес Оргкомитета: 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, ФГУ ГНИЦ профилактической медицины Росмедтехнологий, Оргкомитет научной конференции
Тел.: 8 (903) 752-21-86 (Бубнова М.Г.), 8 (916) 596-51-54 (Аронов Д.М.)

Адрес проведения конференции: Москва, ул.Пречистенка, 16. Центральный Дом ученых РАН (проезд м. «Кропоткинская», далее троллейбус 15 до остановки «Дом ученых»

Отчет о 2-й конференции Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР)

Е.Я.Парнес, Г.Т.Холмогорова

On the 2nd Conference of the Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention (RosOCR)

E.Ya.Parnes, G.T.Kholmogorova

11 апреля 2010 г. состоялась 2-я конференция Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР), в работе которой приняли участие 157 делегатов из 60 регионов России.

Открыл конференцию президент РосОКР проф. Д.М.Аронов, поблагодаривший собравшихся за активное участие в работе общества и подготовке данной конференции.

Акад. РАМН, проф. А.И.Мартынов, являющийся сопредседателем научного совета РосОКР, отметил, что клиническое отделение РАМН высоко оценивает работу общества и его научный потенциал, позволяющий осуществлять научные исследования в области реабилитации и вторичной профилактики, а также создавать клинические рекомендации для практической работы врачей.

Президент РосОКР проф. Д.М.Аронов в своем программном докладе осветил задачи, стоящие перед обществом, и подчеркнул, что заболевания сердца и их лечение в существенной мере зависят от сопутствующих заболеваний. Он сказал, что термин «кардиосоматическая реабилитация» означает реабилитацию не только кардиальной, но и сопутствующей патологии других органов и систем. Еще в 1993 г. ВОЗ призывала «демократизировать» реабилитацию кардиологических больных, снизить уровень противопоказаний к физическим тренировкам. На основании собственных исследований проф. Д.М.Аронов показал, что медикаментозная терапия вместе с длительными физическими тренировками приводит к значительному снижению смертности. Однако многие вопросы реабилитации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и легочной патологией или острым нарушением мозгового кровообращения, с хронической желудочно-кишечной патологией и т.п. еще не решены. Многие кардиологические препараты противопоказаны при различных соматических заболеваниях. Необходимо повысить эффективность лечения сопутствующих заболеваний, уменьшить противопоказания к физическим тренировкам, в том числе при сочетанной патологии, разработать методы, не только приемлемые при сочетании кардиологической патологии, но и безопасные при обоих заболеваниях.

Вице-президент РосОКР проф. М.Г.Бубнова подробно остановилась на основных задачах и структуре РосОКР. Из ее доклада становится понятным, что общество затрагивает самые разнообразные нозологии и аспекты медицины, имеющие значение во вторичной профилактике и в реабилитации больных с сердечно-сосудистой патологией. По каждому направлению созданы секции (их 25), которые возглавляют авторитетные в данной области профессора. В части доклада, посвященной председателям региональных отделений общества, продемонстрировано, что практически все регионы России вовлечены в работу общества РосОКР.

Важная роль комплексной реабилитации больных с сердечно-сосудистой патологией и проблемы реализации программ по реабилитации и профилактике стала острой темой для продолжительной дискуссии, в которой выступили 12 участников конференции. Среди них акад. РАМН, проф. А.И.Мартынов, акад. РАМН, проф. Р.С.Карпов, проф. А.Л.Сыркин, проф. В.С.Волков, проф. В.С.Задонченко, проф. Э.Г.Волкова, проф. Г.П.Арутюнов, проф. Г.И.Кассирский, проф. А.Н.Закирова, проф. А.А.Абдуллаев, проф. Г.А.Чумакова, проф. Г.С.Дубилей, проф. В.А.Люсов.

В соответствии с дальнейшей программой конференции последующие доклады затрагивали наиболее актуальные вопросы диагностики, течения и лечения сочетанных заболеваний, а также состояние реабилитации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями без и в сочетании с сопутствующими заболеваниями. С докладами выступили чл.-кор. РАМН проф. В.В.Кухарчук, проф. П.Я.Довгалецкий, проф. В.С.Задонченко, проф. Г.П.Арутюнов, проф. Н.Б.Перепеч, проф. Э.Г.Волкова, проф. Е.А.Дегтярева, проф. А.А.Звенигородская, проф. С.Ф.Гуляева, проф. Г.И.Симонова, проф. А.М.Калинина, проф. С.А.Шальнова, проф. Ю.М.Лопатин, проф. М.Г.Бубнова.

С заключительным словом выступил проф. Д.М.Аронов, который поблагодарил докладчиков за интересные выступления и всех участников конференции за их выраженный интерес к существующим проблемам реабилитации и вторичной профилактики.

Проф. Д.М.Аронов обозначил приоритетные задачи на предстоящий год работы Общества и закрыл 2-ю конференцию РосОКР.

Пресс-релиз

Кораксан® более чем на четверть снижает риск смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Стокгольм, Швеция, 29 августа 2010 г. – крупнейшее, из когда-либо проводимых проспективных исследований по оценке влияния на прогноз пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) показало, что добавление препарата Кораксан® (ивабрадин)*, специфически снижающего частоту сердечных сокращений (ЧСС), к стандартному лечению ХСН достоверно уменьшает риск смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности [1]. Это подтверждают результаты нового исследования SHIFT (**S**ystolic **H**eart Failure Treatment with the **I**f Inhibitor **I**vabradine **T**rial), которые были представлены на конгрессе Европейского общества кардиологов [1] в Стокгольме, а также опубликованы в журнале The Lancet [2].

В исследовании SHIFT участвовали более 6,5 тыс. пациентов с ХСН из 37 стран. Длительность наблюдения в среднем составила 23 мес. Результаты показали, что Кораксан® на 18% ($p < 0,0001$) уменьшает риск развития первичной конечной точки, включавшей смерть от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализацию по поводу ХСН. Кроме того, Кораксан® уменьшает риск смерти от ХСН более чем на 1/4 (26%, $p = 0,014$) и риск госпитализации по поводу ХСН на такую же величину (26%, $p < 0,0001$). Снижение риска в группе Кораксана® наблюдалось уже через 3 мес лечения, несмотря на то что пациенты получали самую современную и оптимальную терапию ХСН, рекомендованную ведущими экспертами в этой области (β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ, диуретики и антагонисты альдостерона). Исследование также продемонстрировало хорошую переносимость Кораксана® у такой сложной категории больных, как пациенты с ХСН.

«Сегодня впервые, через 20 лет после создания ИАПФ и через 10 лет после β -адреноблокаторов, у нас есть новый препарат для продления жизней наших пациентов с ХСН», – отметил сопредседатель исполнительного комитета исследования SHIFT, президент Европейского общества кардиологов Мишель Комажда (профессор кардиологии из Университета им. Пьера и Марии Кюри, Париж, Франция).

ХСН – широко распространенная и растущая проблема здравоохранения. В Европе ХСН страдают 2–3% всего населения, а в России – 8 млн человек. При ХСН нарушается сократительная функция сердца, что приводит к снижению способности поддерживать достаточную циркуляцию, чтобы удовлетворять потребности организма. Сердечная недостаточность является огромным бременем для здравоохранения и экономики: около 10% всех госпитализаций связано с развитием или прогрессированием ХСН, и половина пациентов с ХСН умирают в течение 4 лет.

Кораксан® – инновационный препарат, который в настоящее время применяется для лечения пациентов со стенокардией, так как облегчает симптомы стенокардии, уменьшает ишемию миокарда и снижает риск развития коронарных событий. Исследование SHIFT доказало, что Кораксан® также улучшает прогноз пациентов с ХСН.

Кроме того, SHIFT – первое исследование, в котором подтверждено, что изолированное уменьшение ЧСС с помощью Кораксана® снижает риск смерти или госпитализации по поводу ХСН. Это подтверждает, что уровень ЧСС играет ключевую роль в прогрессировании заболевания.

Сопредседатель исследования SHIFT профессор Карл Сведберг (Karl Swedberg), руководитель отдела интенсивной терапии и сердечно-сосудистой медицины Университета Гетеборга (Швеция), сказал: «Исследование SHIFT имеет огромное значение для нашей клинической практики. Оно говорит нам, что высокая ЧСС – это плохо для пациентов с сердечной недостаточностью. Поэтому мы должны обязательно измерять ЧСС у всех пациентов с ХСН и, если она больше 70 уд/мин, рассмотреть возможность замедления ЧСС с помощью Кораксана®, независимо от предшествующей терапии».

Дизайн исследования SHIFT

SHIFT – рандомизированное двойное слепое исследование, в котором изучали влияние Кораксана® в сравнении с плацебо на прогноз у пациентов с умеренной или тяжелой ХСН (в большинстве случаев ишемического генеза), низкой фракцией выброса левого желудочка и ЧСС более 70 уд/мин. Исследование было спланировано с целью оценки влияния ингибитора ионных токов I_f на сердечно-сосудистые исходы и симптомы ХСН, а также качество жизни при добавлении к стандартной терапии у пациентов с ХСН.

Пациенты получали Кораксан® или плацебо в дополнение к стандартному лечению ХСН, включавшему ИАПФ и/или антагонисты рецепторов ангиотензина, β -адреноблокаторы, диуретики и антагонисты альдостерона. В исследовании 91% пациентов получал ИАПФ и 89% – β -адреноблокаторы, причем большинство не менее 50% от целевой дозы. Исследование SHIFT спонсировалось компанией Сервье, французской независимой фармацевтической компанией с многолетней историей успешного создания препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, и координировалось исполнительным комитетом исследования SHIFT, международной группой экспертов по сердечной недостаточности.

Кораксан®* разработан компанией Сервье и зарегистрирован для лечения стенокардии. Это первый препарат нового терапевтического класса, известного как селективные и специфические ингибиторы I_f -ионных каналов.

Литература

1. 29th August 2010, Hotline 1, European Society of Cardiology Congress, Stockholm.
2. Swedberg K et al. Beneficial effects of ivabradine on outcomes in chronic heart failure. The Systolic Heart Failure Treatment with the If Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT). Lancet. Online 29th August 2010.

*Ивабрадин выпускается в разных странах под торговыми названиями Procoralan®, Coralan®, Coraxan® или Corlentor®.

